

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РИСПЕРИДОНА, КВЕТИАПИНА, ОЛАНЗАПИНА И ГАЛОПЕРИДОЛА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

С. Н. Мосолов, И. И. Четвертных, В. В. Калинин, Г. Ю. Сулимов

Московский НИИ психиатрии Росздрава

Введение в широкую клиническую практику классических нейролептиков кардинальным образом изменило представление о терапевтических возможностях в отношении острых психозов. Способность нейролептиков надежно контролировать продуктивные симптомы, пожалуй, самые яркие и, зачастую, самые опасные проявления психических расстройств, позволила изменить само отношение к психически больным. Отпала необходимость строгого надзора и длительной изоляции, стало возможным нахождение этих больных в обществе и даже продолжение ими трудовой деятельности. Вместе с тем, многолетний опыт применения нейролептиков принес определенное разочарование. Как оказалось, классические нейролептики имеют ряд существенных недостатков и, прежде всего, это серьезные побочные эффекты: экстрапирамидные нарушения, поведенческая токсичность, вегетативная нестабильность, эндокринные сдвиги, гемато- и гепатотоксическое действие (1). Очевидно, что при таких обстоятельствах на первое место выходит проблема соблюдения режима терапии, поскольку даже больные с достаточной критикой и пониманием необходимости лечения вынуждены отказываться от приема лекарств. Другой существенной проблемой является развитие адаптации и резистентности, когда у части больных при адекватной терапии не удается достичь желаемого эффекта. Нельзя не отметить и отсутствие у классических нейролептиков способности влиять на негативные симптомы шизофрении. Необходимость в препаратах, лишенных указанных недостатков, предопределила появление нового поколения антипсихотической терапии. Так называемые «атипичные антипсихотики» практически не вызывают экстрапирамидных побочных эффектов, при этом они эффективны в отношении продуктивной и негативной симптоматики, благодаря чему в литературе активно пропагандируется придание им статуса препаратов выбора при первом эпизоде шизофрении (7, 8, 10, 13, 15, 17). Считается, что за счет лучшей переносимости, благоприятного действия на

негативную симптоматику и нейрокогнитивный дефицит можно вернуть впервые перенесшего психоз человека в привычную для него социально-профессиональную среду с наименьшими потерями, поддерживать в дальнейшем на довольно высоком уровне качество жизни, сократить число обострений и дорогостоящих повторных госпитализаций. Однако подавляющее большинство публикаций, посвященных собственно фармакотерапии первого психотического эпизода новыми препаратами, основано на результатах кратковременных исследований (3, 4, 24). Таким образом, положения о лучшем соблюдении режима терапии, снижении числа обострений и госпитализаций, повышении качества жизни и уровня социального функционирования при применении атипичных нейролептиков следует считать с большой долей вероятности ожидаемыми, но недоказанными.

Целью настоящего открытого, проспективного, рандомизированного, сравнительного исследования была оценка эффективности и переносимости длительной терапии рисперидоном, кветиапином и оланзапином в сравнении с галоперидолом у больных с впервые выявленной шизофренией.

Материал и методы

В исследовании приняли участие больные с диагнозами шизофрения параноидная и шизофреноформное расстройство (МКБ-10), в возрасте от 17 до 45 лет, с выраженностью психотической симптоматики не менее 60 баллов по Шкале оценки позитивных и негативных синдромов – PANSS (6, 16), числом госпитализаций – не более 2, давностью установления диагноза – не более 12 месяцев, длительностью приема нейролептиков до включения в исследование – не более 12 недель. Также учитывались дополнительные характеристики, позволяющие сформировать терапевтические группы максимально сопоставимыми: возраст манифеста, длительность нелеченного психоза, вид курации (стационарный или амбулаторный).

Больным в случайном порядке назначался один из исследуемых препаратов: галоперидол, рисперидон, кветиапин или оланзапин. Если к 6-й неделе терапии общий балл PANSS снижался на 30%, больной признавался респондером и включался в продолженную фазу исследования. Оценка психического состояния пациента проводилась в течение года в 1-й (фон) и каждый последующий визит (с интервалом в 3 месяца) при помощи шкалы PANSS. Оценка выраженности экстрапирамидных побочных явлений проводилась при помощи Шкалы оценки экстрапирамидной симптоматики – ESRS (11). Наличие депрессивной симптоматики оценивалось при помощи Шкалы оценки депрессивных симптомов Монтгомери-Асберга – MADRS (22). Дополнительными задачами исследования являлись оценка динамики социального функционирования и качества жизни. Для оценки социального функционирования использовалась Шкала оценки социального и профессионального функционирования – SOFAS (DSM-IV), для оценки качества жизни – Краткий опросник качества жизни ВОЗ (2). Оценка проводилась через 1 неделю терапии, через 6 и 12 месяцев терапии. Статистическая обработка результатов проводилась в программе Statistica 6.0. Анализу подвергались только результаты больных, полностью завершивших исследование.

Всего в исследование вошло 134 больных. В продолженную фазу были включены только респондеры «острой фазы» – 111 пациентов; из них галоперидол принимали – 31, рисперидон – 28, кветиапин – 22 и оланзапин – 30 больных. В табл. 1 представлены клиничко-демографические характеристики 78 больных, полностью завершивших исследование.

Статистически значимых различий между группами по основным параметрам отбора, представленным в таблице, зафиксировано не было.

Результаты

Средняя доза галоперидола на этапе продолженной терапии составила $5,6 \pm 0,5$ мг/сут, рисперидона – $2,9 \pm 0,2$ мг/сут, кветиапина – $223,3 \pm 20,36$ мг/сут, оланзапина – $12,2 \pm 0,5$ мг/сут.

Статистически значимых различий между терапевтическими группами по показателям редукции общего балла PANSS и суммы баллов позитивной подшкалы PANSS в продолженной фазе исследования ни по абсолютным значениям, ни в процентном выражении зафиксировано не было.

Все атипичные антипсихотики опережали галоперидол по темпам редукции негативной симптоматики. В табл. 2 представлена сравнительная динамика выраженности негативной симптоматики в процентах относительно фоновых показателей.

Таблица 1

Клиничко-демографические показатели больных

Количество больных	Галоперидол 19	Рисперидон 20	Кветиапин 19	Оланзапин 20
Мужчины	12 (63%)	13 (65%)	11 (58%)	12 (60%)
Возраст	$26,7 \pm 1,8$	$24,8 \pm 1,0$	$26,6 \pm 2,2$	$25,1 \pm 1,4$
Диагноз: F 20	15 (79%)	15 (75%)	16 (84%)	15 (75%)
Диагноз: F 23.2	4 (21%)	5 (25%)	3 (16%)	5 (25%)
Возраст манифеста	$26,2 \pm 1,8$	$24,1 \pm 1,0$	$26,0 \pm 2,2$	$24,6 \pm 1,3$
ДНП* в месяцах	$3,5 \pm 1,2$	$5,8 \pm 1,6$	$5,7 \pm 3,1$	$3,8 \pm 0,7$
Ранее не получавшие НТ**	8 (42%)	10 (50%)	9 (47%)	10 (50%)
Количество стационарных больных	15 (79%)	16 (80%)	15 (79%)	14 (70%)
PANSS общий балл	$91,1 \pm 1,7$	$94,8 \pm 3,6$	$90,6 \pm 2,6$	$90,5 \pm 2,4$
PANSS позитивная	$22,7 \pm 0,9$	$22,6 \pm 0,8$	$21,0 \pm 1,0$	$22,5 \pm 0,9$
PANSS негативная	$19,9 \pm 1,0$	$23,5 \pm 1,8$	$22,0 \pm 1,1$	$21,1 \pm 1,0$
Композитный индекс	$2,8 \pm 1,6$	$-0,9 \pm 1,8$	$-1,1 \pm 1,3$	$1,4 \pm 1,5$
MADRS	$15,9 \pm 0,7$	$16,1 \pm 1,3$	$18,5 \pm 1,6$	$15,7 \pm 0,8$
ESRS	$15,8 \pm 1,7$	$13,7 \pm 1,8$	$16,4 \pm 1,2$	$15,8 \pm 1,5$
SOFAS	$75,3 \pm 1,1$	$77,1 \pm 3,6$	$73,0 \pm 1,3$	$73,2 \pm 2,6$
QoL	$48,5 \pm 1,5$	$47,6 \pm 2,2$	$47,5 \pm 1,6$	$50,4 \pm 1,9$

Примечания: ДНП* – длительность нелеченного психоза; НТ** – нейролептическая терапия.

Таблица 2

Редукция негативного показателя PANSS в процентах

	Галоперидол (n=19)	Рисперидон (n=20)	Кветиапин (n=19)	Оланзапин (n=20)
3 месяца	-22,4%	-37,0% (p=0,03)	-45,2% (p=0,001)	-36,1% (p=0,04)
6 месяцев	-29,8%	-38,5% (n.s.)	-45,9% (p=0,03)	-39,7% (n.s.)
9 месяцев	-34,3%	-46,2% (n.s.)	-47,1% (n.s.)	-39,4% (n.s.)
12 месяцев	-33,5%	-50,9% (p=0,04)	-48,1% (n.s.)	-38,9%

Примечания: статистическая значимость указана по отношению к галоперидолу.

Статистически значимые различия по абсолютным значениям общего балла шкалы ESRS были установлены между галоперидолом и кветиапином через 3, 6 и 9 месяцев терапии (табл. 3). Между галоперидолом и оланзапином – через 3 месяца терапии. Статистически значимых различий между рисперидоном и галоперидолом зафиксировано не было.

В группе галоперидола все больные принимали тригексифенидил (циклодол), средняя суточная доза составила $5,5 \pm 0,5$ мг. В группе рисперидона назначение циклодола потребовалось 4 пациентам (20%), средняя суточная доза составила $1,9 \pm 0,9$ мг/сут. В группе кветиапина больные не принимали «корректоров» в продолженной фазе исследования. В группе оланзапина 4 больных (20%) получали циклодол в среднем по $0,1 \pm 0,04$ мг в сутки.

Выраженность депрессивной симптоматики на всем протяжении продолженной фазы исследования была минимальной. Статистически значимых различий между группами галоперидола, рисперидона, кветиапина и оланзапина ни по общему баллу шкалы MADRS в абсолютных значениях, ни по проценту редукции относительно фоновых показателей зафиксировано не было.

Динамика показателей качества жизни и социального функционирования во всех терапевтических группах была положительной. Однако у больных, принимавших галоперидол, относительное увеличение этих показателей через 6 месяцев было ста-

тистически значимо меньшим, чем у больных, принимавших рисперидон, кветиапин и оланзапин (табл. 4).

В ходе анализа результатов был установлен ряд корреляционных зависимостей: депрессивная симптоматика, выраженная в сумме баллов шкалы MADRS, обратно коррелировала с общим баллом шкалы качества жизни – QoL: фон ($r=-0,38$; $p<0,001$), 6 месяцев ($r=-0,42$; $p<0,001$), 12 месяцев ($r=-0,51$; $p<0,001$). Негативная симптоматика (PANSS) положительно коррелировала с экстрапиримидными (ESRS) и депрессивными (MADRS) симптомами и обратно с социальным функционированием (SOFAS) (табл. 5).

Обнаруженная зависимость между этими показателями свидетельствует о том, что во всех терапевтических группах редукции подвергалась прежде всего вторичная негативная симптоматика.

Всего в фазе продолженной терапии из исследования выбыли 33 пациента. Расчет производился относительно всех больных, принимавших участие в продолженной фазе исследования, то есть, для 111 человек. В среднем время до выбытия для больных, принимавших галоперидол, составило $87,8 \pm 19,7$ дней, рисперидон – $77,5 \pm 26,6$ дней, кветиапин – $114,3 \pm 86,8$ дней, оланзапин – $101,1 \pm 28,6$ дней. Эти данные не могут быть статистически интерпретированы из-за малого числа наблюдений. В представленной ниже таблице 6 продемонстрированы межгрупповые различия по стандартизованным причинам выбытия из исследования.

Таблица 3

Динамика общего балла ESRS

	Галоперидол (n=19)	Рисперидон (n=20)	Кветиапин (n=19)	Оланзапин (n=20)
3 месяца	15,2±1,18	14,3±0,7 (n.s.)	12,1±0,1 (p=0,01)	12,4±0,2 (p=0,04)
6 месяцев	14,6±0,9	13,7±0,6 (n.s.)	12,0±0,0 (p=0,03)	12,4±0,1 (n.s.)
9 месяцев	14,3±0,8	13,5±0,5 (n.s.)	12,0±0,0 (p=0,03)	12,4±0,2 (n.s.)
12 месяцев	14,1±0,8	12,8±0,4 (n.s.)	12,0±0,0 (n.s.)	12,4±0,1 (n.s.)

Таблица 4

Динамика показателей качества жизни (QoL) и социального функционирования (SOFAS)

QoL	Галоперидол (n=19)	Рисперидон (n=20)	Кветиапин (n=19)	Оланзапин (n=20)
6 месяцев	9%	18% (p=0,04)	20% (p=0,02)	19% (p=0,03)
12 месяцев	16%	19% (n.s.)	22% (n.s.)	19% (n.s.)
SOFAS				
6 месяцев	12%	29% (p=0,003)	34% (p<0,001)	28% (p=0,008)
12 месяцев	31%	45% (n.s.)	44% (n.s.)	41% (n.s.)

Примечания: статистическая значимость указана по отношению к галоперидолу.

Таблица 5

Корреляционная связь негативных симптомов с другими показателями

	PANSS(neg)/ESRS	PANSS(neg)/MADRS	PANSS(neg)/SOFAS
Фон	$r=0,36$ $p=0,001$	$r=0,34$ $p=0,003$	$r=-0,70$; $p<0,001$
3 месяца	$r=0,57$ $p<0,001$	$r=0,55$ $p<0,001$	
6 месяцев	$r=0,49$ $p<0,001$	$r=0,59$ $p<0,001$	$r=-0,61$; $p<0,001$
9 месяцев	$r=0,45$ $p<0,001$	$r=0,57$ $p<0,001$	
12 месяцев	$r=0,50$ $p<0,001$	$r=0,55$ $p<0,001$	$r=-0,67$; $p<0,001$

Причины выбытия больных из исследования в продолженной фазе (n=111)

Причина выбытия	Галоперидол (n=31)	Рisperидон (n=28)	Оланзапин (n=30)	Кветиапин (n=22)
Обострение	1(3,2%)	1(3,6%)	2(6,6%)	2(9,1%)
ЭП побочные эффекты	3 (9,7%)	2 (7,1%)	2(6,6%)	0
Повышение массы тела	0	1 (3,6%)	3 (9,9%)	0
Отказ от терапии	6 (19,4%)	2 (7,1%)	2 (6,6%)	1 (4,5%)
Суицидальная попытка	1(3,2%)	2 (7,1%)	1 (3,3%)	0
Другие	1(3,2%)	0	0	0
Всего	12 (38,7%)	8 (28,6%)	10 (33,3%)	3 (13,6%)

В случае возникновения психотической симптоматики, после периода не менее месяца когда таковая отсутствовала, состояние расценивалось как обострение. Если повышением дозы исследуемого препарата купировать обострение не удавалось, пациент выбывал из исследования по причине «Обострение». Решение об исключении из исследования по причине «Экстрапирамидные побочные эффекты» принимал исследователь в соответствии с их выраженностью и курабельностью. В группе галоперидола вышло 3 больных: 1 женщина в связи с возникшими после выписки из стационара ночными дистониями, 1 мужчина и 1 женщина из-за выраженного акинето-ригидного синдрома. В группе рisperидона вышло 1 больной в связи с выраженной, неподдающейся коррекции акатизией, и 1 больная в связи с развитием депрессии, выраженность которой зависела от дозы рisperидона. В группе оланзапина вышло 2 мужчин: один из-за акатизии, другой из-за дискинезий. Выбытие по причине «Отказ от терапии» происходило по иници-

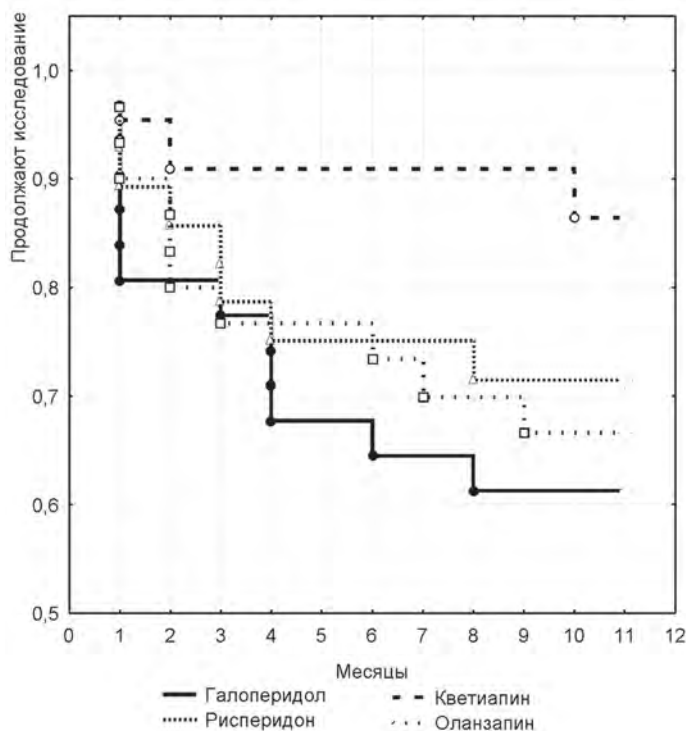
циативе самого больного и во всех случаях было связано с комплексом причин: во-первых, с отсутствием достаточной критики к перенесенному психозу, во-вторых, с негативным отношением к любой психотропной терапии и, наконец, с побочными эффектами, не достигающими, однако, клинически значимой выраженности.

Продолженную фазу исследования завершили 19 больных в группе галоперидола (61%), 20 больных в группе рisperидона (71%), 19 больных в группе кветиапина (86%) и 20 больных в группе оланзапина (67%). Расчет производился относительно всех больных, принимавших участие в продолженной фазе исследования (111 больных). Анализ «выживаемости» (survival analysis, Kaplan-Meier) не выявил различий между сравниваемыми группами (рисунок). Различия между кветиапином и галоперидолом находятся на грани статистической значимости ($p=0,053$).

В продолженной фазе исследования у 4 больных, принимавших галоперидол (13%), у 5, принимавших рisperидон (18%), у 5, получавших кветиапин (23%), и у 3, принимавших оланзапин (10%), развилось обострение психопатологической симптоматики. Расчет производился относительно всех больных, принимавших участие в продолженной фазе исследования, то есть, для 111 человек. Процент обострений статистически значимо различается в группах кветиапина и оланзапина ($p=0,02$). В среднем время до развития обострения для больных, принимавших галоперидол, составило $138,5 \pm 37,3$ дней, принимавших рisperидон – $112,0 \pm 39,2$ дней, принимавших кветиапин – $160,0 \pm 41,1$ дней, принимавших оланзапин – $164,3 \pm 65,9$ дня. Шестеро больных выбыли из исследования в связи с обострением (табл. 6), во всех остальных случаях обострение удалось купировать повышением дозы принимаемого ранее препарата в амбулаторном режиме.

Заключение

Результаты, полученные в отношении действия сравниваемых препаратов на продуктивную психопатологическую симптоматику, были ожидаемыми и согласуются с данными других авторов. Так, по данным И.Я.Гуровича (3, 5), оланзапин и галоперидол не различаются по редукции позитивного показателя PANSS. По данным S.Szymanski (25) выраженность продуктивной симптоматики в группе



Динамика выбытия больных из исследования (Kaplan-Meier)

первичных больных через 6 месяцев терапии составляет 52% от фонового уровня. В нашем исследовании, этот показатель составляет 48% для галоперидола, 45% для рисперидона, 47% для кветиапина и 43% для оланзапина. В работе D.Robinson (23) через 12 месяцев терапии респондерами, при довольно жестких критериях, были признаны 87% больных. В исследовании J.Lieberman (20) примерно три четверти больных полностью избавились от продуктивных симптомов заболевания.

Терапевтическое действие атипичных нейролептиков на негативную симптоматику, обнаруженное и в нашем исследовании, также хорошо известно (5, 10, 18, 24). Однако, антинегативная активность, была нами зафиксирована и у галоперидола. В уже упоминавшейся работе J.Lieberman (20) и в исследовании T.Sanger (24) также было отмечено снижение выраженности негативных симптомов при терапии галоперидолом. Кроме того, в нашем исследовании была обнаружена значимая корреляция между редукцией негативной симптоматики и выраженностью депрессивных переживаний и экстрапирамидных побочных эффектов. По-видимому, довольно высокий фоновый балл негативной подшкалы PANSS в значительной степени определялся «вторичной негативной симптоматикой», которая редуцировалась параллельно с продуктивными симптомами. По миновании первого психотического приступа выраженность собственно негативных симптомов в абсолютном выражении во всех группах была незначительной.

Неврологическая переносимость – ключевое различие между типичными и атипичными нейролептиками, о чем свидетельствуют и данные литературы (18, 19), и наши результаты. Если же сравнивать между собой представителей нового поколения антипсихотиков, то наибольшее число экстрапирамидных побочных эффектов было зафиксировано у рисперидона, кветиапин же был практически лишен этого действия, что хорошо согласуется с данными литературы (9).

Все препараты эффективно предотвращали рецидивы. Обострение психотической симптоматики было зафиксировано у 17 больных (19%), только 6 из них (7%) в связи с этим выбыли из исследования. Расчет производился относительно всех больных, принимавших участие в продолженной фазе исследования, то есть, для 111 человек. В аналогичных исследованиях получены следующие результаты. В работе T.Crow (12) за 24 месяца наблюдения

обострение развилось у 46% больных. В Шотландском исследовании первого эпизода шизофрении за 3 года наблюдения у 63% больных произошло обострение психоза (21). К сожалению, сравнивать указанные данные некорректно так как в статьях не указан процент обострений через год наблюдения.

Из-за экстрапирамидных побочных действий в продолженной фазе выбыло 7 больных (8%), причем в группе кветиапина ни одного. Из-за отказа продолжать прием терапии выбыло 11 больных (10%), только 1 из них принимал кветиапин. Это позволяет говорить о лучшей переносимости и лучшем соблюдении режима приема кветиапина. Анализ «выживаемости», однако, не выявил различий между сравниваемыми группами по темпам выбытия из исследования. Расчет производился относительно всех больных, принимавших участие в продолженной фазе исследования.

К концу исследования сравниваемые группы не различались и по показателям качества жизни и уровня социального функционирования, достигнув, видимо, у каждого больного индивидуальных пределов. Однако у больных, принимавших атипичные нейролептики, восстановление указанных параметров наблюдалось уже через 6 месяцев терапии. Полученные результаты согласуются с литературными данными. J.Vazquez-Barquero (26) на основе 3-летнего опыта наблюдения за больными, перенесшими первый приступ шизофрении, делает вывод о довольно благоприятном социальном и профессиональном прогнозе. По данным M.Franz (14), у первичных больных, принимающих рисперидон, общий показатель качества жизни статистически значимо выше, чем у больных, принимающих классические нейролептики.

Таким образом, все сравниваемые препараты надежно контролируют продуктивную психопатологическую симптоматику при длительном применении. По действию на негативные симптомы рисперидон, кветиапин и оланзапин незначительно превосходят галоперидол, гораздо реже вызывая при этом экстрапирамидные нарушения. При использовании сравниваемых атипичных антипсихотиков в качестве длительной амбулаторной терапии гораздо быстрее, чем при применении галоперидола, восстанавливаются показатели качества жизни и социального функционирования, что облегчает возвращение больного в привычную социально-профессиональную среду и особенно важно у впервые заболевших шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. – М., 1974. – С. 156–288.
2. Буравский Г.В., Коцюбинский А.П., Левченко Е.В., Ломаченков А.С. Создание современной версии инструмента Всемирной Организации Здравоохранения для измерения качества жизни // Проблемы оптимизации образа жизни и здоровья человека. – СПб., 1995. – С. 27–28.
3. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и соавт. Первый психотический эпизод: особенности терапии оланзапином // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 62–67.

4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и соавт. Помощь больным шизофренией с первыми психотическими эпизодами: применение кветиапина // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – Т. 14, № 3. – С. 69–72.
5. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и соавт. Динамика ремиссии у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством после первых психотических приступов: длительная поддерживающая терапия оланзапином // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 53–56.
6. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики

ки шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М., 2001. – С. 135–200.

7. Сторожакова Я.А., Холодова О.Е. Первый психотический эпизод: клинико-социальные и организационные аспекты помощи больным // Социальная и клиническая психиатрия. – 2000. – Т. 10, № 2. – С. 74–80.

8. Шмуклер А.Б. Применение кветиапина у больных с впервые возникшими психотическими состояниями // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. – Т. 16, № 3. – С. 109–113.

9. Arvanitis L., Rack I. The long-term efficacy and safety of “Seroquel” (quetiapine) (abstracts) // Schizophr. Res. – 1997. – Vol. 24. – P. 196.

10. Aitchison K., Meehan K., Murray R. First episode psychosis. – London, 1999. – 146 p.

11. Chouinard G., Ross-Canard A., Annable L., Jones B. The extrapyramidal symptom rating scale // Can. J. Neurol. Sci. – 1980. – Vol. 7, N 3. – P. 233.

12. Crow T., McMillan J., Johnson A. et al. Northwick park study of first-episode schizophrenia II. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment // Br. J. Psychiatry. – 1986. – Vol. 148. – P. 120–127.

13. Early psychosis training pack. – Macclesfield, UK: Gardiner-Caldwell Communications Ltd., 1997.

14. Franz M., Lis S., Pluddemann K., Gallhoffer B. Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenia patients // Br. J. Psychiatry. – 1997. – Vol. 170. – P. 422–425.

15. Hale A., Martin S., Coxon G. et al. Consensus statement on schizophrenia standards in care for first-episode patients and those with acute exacerbations // Poster: Evidential consensus views of experts from a meeting in December – 1997 – revision of the 1996 consensus statement on schizophrenia standards in care.

16. Kay S., Fiszbein A., Opler L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr. Bull. – 1987. – Vol. 13, N 2. – P. 261–276.

17. Kopala L. Clinical experience in developing treatment regimens with the novel antipsychotic risperidone // Int. J. Clin. Psychopharm. – 1997. – Vol. 12, Suppl. 4. – P. 1–18.

18. Kopala L., Good K., Fredrikson D. et al. Risperidone in first-episode schizophrenia: improvement in symptoms and pre-existing extrapyramidal signs // Int. J. Psych. Clin. Pract. – 1998. – Vol. 2, Suppl. 1. – P. 19–25.

19. Leucht S., Pitschel-Walz D., Abraham D., Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone and sertindole compared to conventional antipsychotic and placebo. A meta-analysis of randomised controlled trials // Schizophr. Res. – 1999. – Vol. 35, N 1. – P. 51–68.

20. Lieberman J., Geisler S., Alvir J. et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. – 1993. – Vol. 50, N 5. – P. 369–376.

21. McCreadie R., Livingston M., Todd N. et al. The Scottish first episode schizophrenia study. VIII. Five-year follow-up: Clinical and psychosocial findings // Br. J. Psychiatry. – 1992. – Vol. 161. – P. 496–500.

22. Montgomery S., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // Br. J. Psychiatry. – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.

23. Robinson D., Woerner M., Alvir J. et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // Am. J. Psychiatry. – 1999. – Vol. 156. – P. 544–549.

24. Sanger T., Lieberman J., Tohen M. et al. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis // Am. J. Psychiatry. – 1999. – Vol. 156. – P. 79–87.

25. Szymanski S., Cannon T., Gallacher F. et al. Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia // Am. J. Psychiatry. – 1996. – Vol. 153. – P. 519–525.

26. Vazquez-Barquero J., Cuesta M., Castanedo S. et al. Cantabria first-episode schizophrenia study: three-year follow-up // Br. J. Psychiatry. – 1999. – Vol. 174. – P. 141–149.

OPEN RANDOMIZED STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF RISPERIDONE, QUETIAPINE, OLANZAPINE AND HALOPERIDOL IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED SCHIZOPHRENIA

S. N. Mosolov, I. I. Chetvernych, V. V. Kalinin, G. Yu. Sulimov

The authors examined patients with first psychotic episode in order to determine the efficacy and safety of atypical antipsychotics (risperidone, olanzapine, quetiapine) vs. haloperidol treatment. This open randomized study included subjects with the first psychotic episode who had an ICD-10 diagnosis of schizophrenia or schizophreniform disorder and who also met the following criteria: 1) patients had to be 45 years of age or younger at onset of first psychotic symptoms; 2) the length of their current psychotic episode had to be 12 or fewer months; 3) the length of any antipsychotic medication had to be 12 or fewer weeks. All patients (N=111) were assessed at baseline and then every three months during 1 year. Seventy eight patients completed the study: 19 of them were treated with haloperidol, 20 received risperidone, 20 – olanzapine and 19 – quetiapine.

Therapeutic groups showed no significant differences in reduction positive scores on PANSS. Compared to haloperidol, atypical antipsychotics

showed a significant greater reduction of negative scores on the Positive and Negative Syndrome Scale. Patients treated with haloperidol showed statistically significant worsening on the ESRS while subjects who received atypical antipsychotics had no significant changes in the total ESRS score. Therapeutic groups had no significant differences in reduction scores of the MADRS. Patients treated with new (second) generation antipsychotics further showed statistically significant improvements in social/vocational functioning and quality of life after 6 months of treatment. At the end-point therapeutic groups had no significant differences on these parameters. In patients experiencing first-episode psychosis, a risk-benefit profile of atypical antipsychotics happened to be significantly superior to that of haloperidol. The study results suggest that novel antipsychotic agents such as risperidone, olanzapine and quetiapine should be considered as a preferred option in first-episode psychosis, on the basis of both safety and efficacy advantages.