

## АРИПИПРАЗОЛ, АТИПИЧНЫЙ АНТИПСИХОТИК С НОВЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ, И РИСПЕРИДОН В СРАВНЕНИИ С ПЛАЦЕБО У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ\*

С. Г. Поткин, А. Р. Саха, М. Дж. Куява, У. Х. Карсон, М. Али, Э. Сток,  
Дж. Стрингфеллоу, Г. Ингенито, С. Р. Мардер

Механизмы действия атипичных антипсихотиков широко освещены в литературе (11, 16, 17, 19, 24–27, 31–33, 35). Разработка частичных агонистов D<sub>2</sub>-рецепторов является логическим продолжением новых подходов к фармакотерапии шизофрении, так как считается, что патофизиологические механизмы развития шизофрении основаны на избыточной дофаминовой активности в одних областях головного мозга и недостаточной активности в других областях. Частичные агонисты D<sub>2</sub>-рецепторов могут выступать в качестве функциональных антагонистов в областях с высоким содержанием дофамина, например, в мезолимбическом пути, не являясь таковыми в областях с нормальным уровнем дофамина (нигростриарный и тубероинфундибулярный пути). Таким образом, ожидается, что частичные агонисты D<sub>2</sub>-рецепторов будут воздействовать на продуктивную симптоматику, не вызывая двигательные расстройства и гиперпролактинемию. В областях со сниженной концентрацией дофамина, например, в мезокортикальном пути, частичный агонист D<sub>2</sub>-рецепторов проявит функциональную агонистическую активность.

Показано, что арипипразол в условиях *in vitro* обнаруживает частичную агонистическую активность в отношении клонированных D<sub>2</sub>-рецепторов человека (8). В отсутствие дофамина, препарат активирует D<sub>2</sub>-рецепторы, что увеличивает рецепторную активность; степень выраженности этой активности, однако, несколько меньше, чем у дофамина. Если дофамин присутствует, арипипразол ингибирует его связывание с D<sub>2</sub>-рецепторами, что снижает рецепторную активность; в связи с особым механизмом действия, присущим арипипразолу, активация D<sub>2</sub>-рецепторов не блокируется полностью (8). В экспериментах *ex vivo*, арипипразол ингибировал спонтанный выброс пролактина в гипофизе (13).

Это ингибирование было значительно меньшим в сравнении с тем, что достигалось полным агонистом дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов – галипексолом, и могло быть полностью заблокировано галоперидолом. В условиях *in vivo* арипипразол демонстрирует эффект антагониста D<sub>2</sub>-рецепторов на моделях животных с дофаминергической гиперактивностью (например, блокада стереотипии, вызванной апоморфин гидрохлоридом) и агониста D<sub>2</sub>-рецепторов на моделях с дофаминергической гипоактивностью (ингибирование повышенного синтеза пролактина у крыс, леченных резерпином) (18).

Арипипразол обнаруживает частичную агонистическую активность в отношении 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов (14). Предполагается, что частичная агонистическая активность в отношении 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов в целом обуславливает положительное воздействие на симптоматику, наблюдаемую у больных шизофренией, включая тревогу, депрессию, когнитивные и негативные расстройства (14). Также было показано, что арипипразол обладает антагонистической активностью в отношении 5HT<sub>2A</sub>-рецепторов (23), сравнимой с таковой у других атипичных антипсихотиков. Предполагается, что антагонистическая активность в отношении 5HT<sub>2A</sub>-рецепторов обуславливает низкую частоту развития ЭПС (1) и положительное влияние на негативные расстройства (21, 30).

**Целью** настоящего исследования являлось изучение эффективности, безопасности и переносимости арипипразола в дозировке 20 мг и 30 мг при лечении острых психотических состояний у больных шизофренией или шизоаффективным расстройством, с оценкой влияния препарата на негативные расстройства и определения взаимосвязи между дозировкой препарата и развитием положительного ответа. Рисперидон использовался в качестве активного контроля для оценки ответа на терапию. Дизайн исследования не предполагал оценку различий в эффективности терапии в разных терапевтических группах.

\* Расширенный реферат статьи, опубликованной в Arch. Gen. Psychiatry. – 2003. – Vol. 60. – P. 681–690.

### Критерии включения и исключения

В исследование были включены больные в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом шизофрении или шизоаффективного расстройства (DSM-IV), госпитализированные в связи с обострением заболевания. Пациенты должны были иметь анамнез успешной антипсихотической терапии (отсутствие резистентности) и находиться на амбулаторном наблюдении в течение минимум 3-х месяцев за текущий год; суммарный балл по шкале позитивных и негативных симптомов (PANSS) должен был составлять не менее 60, при этом, по меньшей мере, 2 пункта раздела позитивных симптомов должны были соответствовать 4 баллам (умеренная степень).

Критерии исключения: агрессивные действия в анамнезе; недавние суицидальные попытки или наличие серьезных суицидальных мыслей; тяжёлая неврологическая патология, за исключением поздней дискинезии или других экстрапирамидных побочных явлений; наличие зависимости от психоактивных веществ; другая острая соматическая патология.

### Дизайн исследования

Данное рандомизированное, 4-недельное, стационарное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, было проведено в 40 медицинских центрах в США в период с сентября 1997 года по октябрь 1998 года. Пациенты, соответствовавшие критериям включения, проходили минимум 5-дневный период «отмывания» (washout) с назначением плацебо в течение первой скрининговой недели.

Пациенты были распределены случайным образом в 4 группы, которые должны были получать в течение 4 недель один из следующих препаратов – арипипразол 20 мг/сут, арипипразол 30 мг/сут, рисперидон 6 мг/сут или плацебо. Рисперидон назначался перорально 2 раза в день с постепенным повышением дозы (2 мг в первый день, 4 мг во второй день и 6 мг/сут в течение последующего периода). Арипипразол назначался в полной суточной дозировке после завтрака; вечером пациенты принимали плацебо для поддержания исследования слепым. В группе плацебо, пациенты принимали его дважды в день, утром и вечером. Дозировки препаратов были фиксированными и не могли быть изменены в связи с недостаточностью эффективности или развитием побочных эффектов.

*Оценка эффективности.* Терапевтическая эффективность оценивалась с помощью шкал PANSS и Общего клинического впечатления (CGI).

Оценку эффективности проводили на этапе скрининга, в конце периода «отмывания» (исходное значение) и после завершения каждой недели лечения (день 7, 14, 21 и 28). Оценивались динамика показателей по шкале PANSS (в целом, продуктивная и негативная симптоматика) и CGI-S

(тяжесть), краткой шкале психиатрической оценки (BPRS) и среднее значение шкалы CGI-I (улучшение). Также учитывалось количество респондеров (пациенты со снижением общего балла по шкале PANSS на  $\geq 30\%$  или больные, чьё состояние соответствовало пункту 1 или 2 по шкале CGI-I).

*Оценка безопасности.* Паркинсонизм, акатизия и дискинезия оценивались с помощью стандартизованных шкал для оценки ЭПС: шкалы Симпсона-Ангуса (SAS), шкалы оценки акатизии Барнса (BAS) и шкалы патологических непроизвольных движений (AIMS) соответственно.

Витальные показатели (пульс, систолическое и диастолическое артериальное давление) оценивались на этапе скрининга, в начале исследования, в 1–5, 14 и 28 дни. Вес тела и уровень пролактина в плазме крови оценивались в начале исследования, на 14 и 28 дни. Электрокардиографическое обследование и оценка лабораторных показателей проводились на этапе скрининга, в начале исследования (кроме ЭКГ), на 14 и 28 дни.

*Сопутствующая лекарственная терапия.* Не разрешалось назначение иных психотропных препаратов, кроме исследуемых, за исключением лоразепама (для купирования тревоги или инсомнии), в том числе внутримышечной формы при острой агитации. Использование бензтропина для коррекции экстрапирамидных расстройств допускалось в дозе, не превышающей 6 мг/сут.

*Статистические процедуры.* Первичный анализ эффективности был основан на данных полученных во время последнего визита пациента, независимо от того завершил он исследование или нет (при анализе учитывали последнюю оценку состояния, если она проводилась до планового завершения исследования – метод LOCF). Первичное сравнение терапии включало сопоставление терапии 20 мг арипипразола vs плацебо и 30 мг арипипразола vs плацебо. Данные аналоговой эффективности (изменения показателей с исходных значений) были оценены с использованием ковариационного анализа, с включением исходных значений и центра в качестве факторов. Данные категориальной эффективности (количество баллов по CGI-I и респондеры) анализировали тестом Cochran-Mantel-Haenzel.

Оценку эффективности между сравниваемыми группами проводили по нисходящей процедуре, так, например, сравнивали 30 мг арипипразола с плацебо двусторонними тестами с уровнем достоверности 0,05; в случае отклонения, сравнивали 20 мг арипипразола с плацебо двусторонними тестами с уровнем достоверности 0,05.

Изменение параметров безопасности с базовых значений оценивалось без поправки на исходные показатели, центр исследования или другие переменные. Количество пациентов со значимым увеличением массы тела оценивалось с помощью теста Cochran-Mantel-Haenzel.

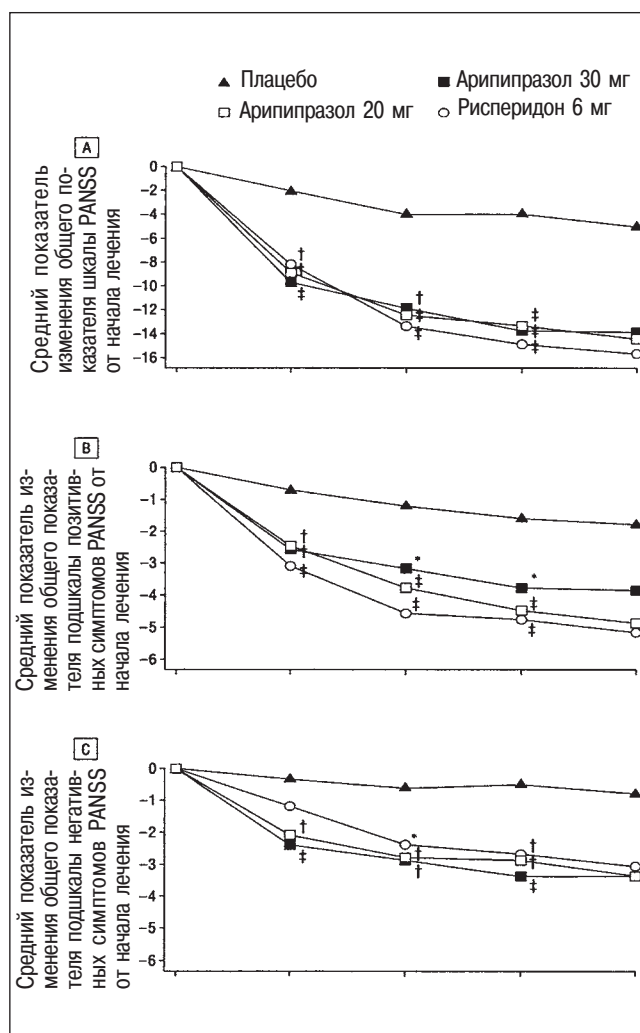
## Демографическая характеристика пациентов

В общей сложности 404 пациента (283 муж. и 121 жен.) были рандомизированы в 4 терапевтические группы на период в 4 недели: арипипразол 20 мг/сут (n=101), арипипразол 30 мг/сут (n=101), рисперидон 6 мг/сут (n=99), плацебо (n=103). Средний возраст в каждой группе составил от 38,1 до 40,2 лет. У 289 (72%) пациентов был установлен диагноз шизофрении, у 115 (28%) – шизоаффективного расстройства. В начале исследования среднее количество баллов для всех терапевтических групп по шкале PANSS составляло от 92,6 до 95,7. Среднее значение веса тела составило 82,4–87,2 кг; среднее число госпитализаций – 8,6.

В целом, 242 (60%) пациента завершили исследование, 162 пациента преждевременно прекратили приём терапии. 42 (10%) из 404 пациентов прекратили терапию в связи с отсутствием положительного терапевтического ответа или ухудшением симптоматики, 50 (12%) прекратили приём терапии по личным причинам и 44 (11%) – в связи с развитием нежелательных эффектов. Наибольшее число пациентов, преждевременно прекративших терапию, оказалось в группе плацебо (n=51; 50%) и было схожим в остальных трёх группах (арипипразол 20 мг, n=40, 40%; арипипразол 30 мг, n=34, 34%; рисперидон, n=37, 37%).

## Эффективность

В сравнении с плацебо в обеих группах с арипипразолом было достигнуто достоверно значимое улучшение по 3 основным критериям: общая оценка по шкале PANSS (арипипразол 20 мг, p=0,001; арипипразол 30 мг, p=0,003), оценка по подшкале позитивных симптомов PANSS (арипипразол 20 мг, p=0,001; арипипразол 30 мг, p=0,02) и CGI-S (арипипразол 20 мг, p=0,03; арипипразол 30 мг, p=0,006). В группе рисперидона также было отмечено достоверно большее улучшение по всем показателям эффективности (таблица). Отмечалось быстрое достижение эффекта (рисунок).



Средний показатель изменения общего балла по шкале PANSS (A), подшкалы позитивных (B) и негативных (C) симптомов от начала лечения до 4 нед лечения арипипразолом (20 или 30 мг/сут), рисперидоном (6 мг/сут) или плацебо (метод переноса последнего измерения вперед – LOCF)

Примечания: \* – p<0,05 в сравнении с плацебо; † – p<0,01 в сравнении с плацебо; ‡ – p≤0,001 в сравнении с плацебо.

## Показатели эффективности: изменение показателей от исходного уровня до последней оценки состояния (метод LOCF)

Параметр	Плацебо (n=103)	Арипипразол 20 мг (n=98)	Значение p vs плацебо	Арипипразол 30 мг (n=96)	Значение p vs плацебо	Рисперидон 6 мг (n=95)	Значение p vs плацебо
Среднее значение баллов по PANSS							
Общее значение	-5,0	-14,5	0,001	-13,9	0,003	-15,7	<0,001
Позитивные симптомы	-1,8	-4,9	0,001	-3,9	0,02	-5,2	<0,001
Негативные симптомы	-0,8	-3,4	0,002	-3,4	0,002	-3,1	0,005
Шкала BPRS	-1,7	-3,5	0,004	-3,3	0,01	-3,9	<0,001
Шкала CGI-S	-0,2	-0,5	0,3	-0,6	0,006	-0,7	<0,001
Среднее значение по шкале CGI-I*	4,0	3,4	0,005	3,3	0,001	3,3	<0,001
Уровень респондеров, количество (%)**	24 (23)	35 (36)	0,04	39 (41)	0,005	38 (40)	0,008

Примечания: BPRS – краткая шкала психиатрической оценки, CGI-I – шкала общего клинического впечатления, подшкала «Улучшение», CGI-S – шкала общего клинического впечатления, подшкала «Тяжесть заболевания», PANSS – шкала позитивных и негативных симптомов. \* – значения приведены как средние данные изменений исходных величин. \*\* – пациенты с 30% или большим снижением значений по шкале PANSS или со значением 1 (значительное улучшение) или 2 (улучшение) по шкале CGI-I.

Было выявлено достоверное преимущество арипипразола (20 мг и 30 мг) в сравнении с плацебо по шкале CGI-I (арипипразол 20 мг,  $p=0,002$ ; арипипразол 30 мг,  $p=0,001$ ) (рисунок) и шкале BPRS (арипипразол 20 мг,  $p=0,004$ ; арипипразол 30 мг,  $p=0,01$ ) (таблица). В отношении всех трёх параметров статистически достоверные различия в группах с арипипразолом и плацебо стали обнаруживаться с 1-й недели терапии. Статистически достоверные различия между рисперидоном и плацебо были отмечены со 2-й недели по разделу негативные симптомы шкалы PANSS (рисунок) и с первой недели по шкале CGI-I и BPRS.

Количество респондеров по шкалам PANSS и CGI-I было достоверно больше в обеих группах арипипразола в сравнении с группой плацебо (плацебо – 23%; арипипразол 20 мг – 36%,  $p=0,04$ ; арипипразол 30 мг,  $p=0,005$ ). В группе рисперидона также было достоверно больше респондеров в сравнении с группой плацебо (40%;  $p=0,008$ ) (таблица).

### Безопасность

*Нежелательные явления.* В целом, терапия арипипразолом в обеих дозировках хорошо переносилась пациентами и была безопасной. Большинство возникавших нежелательных явлений было выражено в лёгкой или умеренной степени и, в основном, не ограничивало терапию. В общей сложности 44 (11%) из 403 пациентов выбыли из исследования в связи с нежелательными явлениями на фоне лечения: 17 (17%) в группе плацебо, 8 (8%) в группе рисперидона, 11 (11%) в группе арипипразола 20 мг и 8 (8%) в группе арипипразола 30 мг. Чаше всего терапия прекращалась в связи с развитием психотического состояния: 8 (8%) в группе плацебо, 5 (5%) в группе рисперидона, 10 (10%) пациентов в группе арипипразола 20 мг и 5 (5%) пациентов в группе арипипразола 30 мг.

Количество пациентов, испытывавших нежелательные явления в связи с терапией, было примерно одинаковым во всех терапевтических группах: 91% (92 чел.) в группе арипипразола 20 мг, 91% (91 чел.) в группе арипипразола 30 мг, 93% (92 чел.) в группе рисперидона и 86% (89 чел.) в группе плацебо. У пациентов, получавших арипипразол, такие нежелательные явления как головная боль, тошнота, рвота, бессонница, сомнолентия, возникали в основном в течение первой недели терапии и сохранялись не более 7 дней. Не прослеживалось дозозависимое возникновение нежелательных явлений, возможно, за исключением сомнолентии.

За период исследования, в целом, у 8 пациентов было отмечено развитие серьезных нежелательных явлений (арипипразол 20 мг,  $n=2$ ; арипипразол 30 мг,  $n=3$ ; плацебо,  $n=3$ ).

*Экстрапирамидные симптомы.* В целом, частота возникновения ЭПС была схожей в группе арипипразола и рисперидона (арипипразол 20 мг,  $n=32$ , 32%; арипипразол 30 мг,  $n=31$ , 31%; рисперидон,  $n=31$ , 31%). В группе плацебо у 21 (20%) пациента

сообщалось об экстрапирамидных побочных эффектах. Дистония/гипертонус были отмечены у 14 (14%) пациентов в группе рисперидона в сравнении с 3 (3%) пациентами в группе арипипразола 20 мг, 1 (1%) в группе арипипразола 30 мг и 6 (6%) в группе плацебо.

*Оценка по шкале Симпсон-Ангуса:* среднее значение изменений показателей от исходного уровня в группе арипипразола 20 мг составило -0,16; -0,09 в группе арипипразола 30 мг; -0,18 в группе рисперидона и -0,18 в группе плацебо. Парное сравнение не выявило статистически значимых различий между группами с активной терапией и плацебо.

*Общее число баллов по шкале акатизии Барнса:* среднее значение изменений показателей от исходного уровня в группе арипипразола 20 мг составило -0,15; -0,18 в группе арипипразола 30 мг; 0,14 в группе рисперидона и 0,11 в группе плацебо. Парное сравнение не выявило статистически значимых различий между группами с активной терапией и плацебо.

*Шкала оценки патологических произвольных движений:* среднее значение изменений показателей от исходного уровня в группе арипипразола 20 мг составило -0,27; -0,5 в группе арипипразола 30 мг; -0,6 в группе рисперидона и 0,1 в группе плацебо. В сравнении с плацебо, рисперидон продемонстрировал статистически значимые различия ( $p=0,03$ ).

Данные об использовании бензтропина были схожими во всех трёх группах активной терапии.

*Масса тела.* Измерение массы тела за период исследования показало минимальное увеличение значений с исходных показателей в динамике во всех трёх группах терапии: арипипразол 20 мг – 1,2 кг, арипипразол 30 мг – 0,8 кг, рисперидон 6 мг – 1,5 кг. Эти значения статистически значимо отличались от показателей в группе плацебо, в которой было отмечено снижение массы тела за период исследования на 0,3 кг. Частота клинически значимой прибавки массы тела (повышение массы тела на  $\geq 7\%$  от исходных показателей) оказалась достоверно выше на фоне всех вариантов терапии в сравнении с плацебо: плацебо – 2%; арипипразол 20 мг – 13% ( $p=0,004$ ); арипипразол 30 мг – 9% ( $p=0,04$ ); рисперидон 6 мг – 11% ( $p=0,03$ ).

*Уровень пролактина в плазме крови.* За период исследования было отмечено снижение уровня пролактина в плазме крови с исходных значений в обеих группах арипипразола (арипипразол 20 мг, -6,6 нг/мл; арипипразол 30 мг, -6,4 нг/мл) и повышение в группе плацебо (0,1 нг/мл); различия между группами арипипразола и плацебо не достигали статистически значимых значений. Ни у одного из пациентов, получавших арипипразол, уровень пролактина в плазме крови не был ниже нижней границы референтных значений (2 нг/мл). В группе рисперидона отмечалось повышение уровня пролактина в крови до 47,9 нг/мл, что было достоверно выше,

чем в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Количество пациентов с уровнем пролактина в плазме крови выше 23 нг/мл (верхняя граница референтных значений) составило в группе плацебо 10,3%; в группе арипипразола 20 мг – 4,1% ( $p = 0,16$  vs плацебо); арипипразол 30 мг – 3,3% ( $p = 0,08$  vs плацебо) и в группе рисперидона – 90,5% ( $p < 0,001$  vs плацебо).

**Электрокардиограмма.** Интервал  $QT_c$  рассчитывался с помощью формулы Базетта ( $QT_c B = QT / RR^{0,5}$ ). Средние значения динамики интервала  $QT_c$  для каждой терапевтической группы составили: арипипразол 20 мг, 0,97 миллисекунд; арипипразол 30 мг, -2,35 миллисекунд; плацебо, -2,18 миллисекунд; рисперидон, 6,31 миллисекунду. Ни у одного из пациентов, получавших арипипразол или плацебо, не было отмечено клинически значимого увеличения интервала  $QT_c$  (клинически значимым считалось увеличение до 450 миллисекунд или более, а также увеличение показателя на 10% или более с исходных значений); в группе рисперидона подобные отклонения наблюдались у 3 (3%) из 95 больных.

Очевидных различий между терапевтическими группами по частоте возникновения клинически значимых отклонений лабораторных и витальных показателей отмечено не было, ни один из пациентов не выбыл из исследования в связи с патологическими изменениями жизненно важных показателей. Не было выявлено клинически значимой разницы в лабораторных показателях между группами, за исключением значений уровня пролактина в плазме крови. Один пациент в группе рисперидона выбыл из исследования в связи с умеренными изменениями показателей функции печени.

### Комментарии

В данном исследовании было показано, что арипипразол в дозировке 20 и 30 мг/сут является эффективным, безопасным и хорошо переносимым препаратом для терапии пациентов с обострением шизофрении или шизоаффективного расстройства. Было выявлено достоверное преимущество арипипразола (20 и 30 мг/сут) по сравнению с плацебо по всем основным критериям оценки эффективности (общее число баллов по шкале PANSS, баллы позитивного и негативного разделов шкалы PANSS, баллы по шкале CGI-S, по шкале BPRS, среднее значение по шкале CGI-I и время ответа на терапию). Улучшение симптоматики на терапии арипипразолом было сравнимым с таковым на терапии рисперидоном.

Быстрое достижение эффекта было продемонстрировано в обеих группах арипипразола: достоверно значимое клиническое улучшение в сравнении с плацебо отмечалось уже на первой неделе терапии, сохраняясь до конца исследования. В предшествующих работах также была показана эффективность 15 мг препарата (28).

Частота досрочного прекращения терапии в данном исследовании соответствует таковой для атипичных антипсихотиков (3, 5, 7, 24, 26, 34).

Терапия арипипразолом в обеих дозировках хорошо переносилась. В данной работе и в ранее проведенных исследованиях арипипразола (9, 15) не отмечалось зависимости возникновения побочных эффектов от дозировки препарата, за исключением сомноленции.

Выраженность экстрапирамидной симптоматики не отличалась в группах арипипразола по сравнению с плацебо, что соответствует данным клинической программы по изучению арипипразола (22). В группе рисперидона чаще были отмечены дистония/гипертонус. Это может быть связано с тем, что рисперидон в дозировке 6 мг/сут обладает способностью вызывать развитие ЭПС.

Значительное повышение уровня пролактина в крови и высокая частота развития гиперпролактинемии на протяжении всего исследования отмечалась в группе рисперидона. Ни в одной из групп арипипразола не было отмечено статистически значимого увеличения уровня пролактина в плазме крови, напротив, в обеих группах было зафиксировано некоторое снижение этого показателя от исходных значений. Повышение уровня пролактина в плазме крови выше верхней границы референтных значений было отмечено у 10,3% пациентов в группе плацебо, 4,1% и 3,3% в группах арипипразола 20 мг и 30 мг соответственно и в 90,5% случаев в группе рисперидона. Так как дофамин ингибирует высвобождение пролактина, некоторое снижение уровня пролактина при назначении арипипразола может быть объяснено частичным агонизмом дофаминовых рецепторов, что отражает данные преклинических исследований (13).

При приеме некоторых антипсихотических средств отмечено удлинение интервала  $QT_c$  на ЭКГ (12), что может быть причиной развития летальной сердечной аритмии. У трех пациентов в группе рисперидона было отмечено клинически значимое удлинение интервала  $QT_c$ ; отсутствие случаев удлинения интервала  $QT_c$  в обеих группах арипипразола подтверждает низкий уровень аритмогенного действия данного препарата.

Значительный интерес вызывает проблема повышения массы тела на фоне приема антипсихотической терапии (1, 2). Увеличение массы тела может явиться причиной развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета, а также может приводить к низкой комплаентности пациента. В настоящем исследовании количество пациентов с клинически значимой прибавкой массы тела было примерно одинаковым во всех 3 группах терапии (9–13%). В ходе настоящего краткосрочного исследования средние показатели изменения массы тела (0,8–1,5 кг) не были клинически значимыми. Для оценки динамики повышения массы тела и ее последствий необходим более длительный период наблюдения.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что арипипразол обладает эффектив-

ностью в отношении лечения психотических расстройств у больных шизофренией. Некоторые оригинальные данные, обнаруженные в ходе настоящего исследования, могут быть объяснены уникальным механизмом действия аripипразола, а именно частичной агонистической активностью к D<sub>2</sub>, 5HT<sub>1A</sub>-рецепторам и антагонистической активностью в отношении 5HT<sub>2A</sub>-рецепторов. Было показано, что аripипразол в дозировке 20 мг и 30 мг является эффективным в отношении позитивных и негативных симптомов шизофрении. Также в настоящем исследовании было продемонстрировано быстрое начало действия аripипразола и стабильность положительного эффекта на протяжении 4-х недель исследования. Эти данные показывают, что аripипразол – первый частичный агонист дофамина, оказывающий значительное и длительное антипсихотическое действие. Достижение антипсихотического эффекта на фоне приема аripипразола в

дозировке 20 мг и 30 мг не сопровождалось развитием таких нежелательных явлений как удлинение интервала QT<sub>c</sub>, значимых ЭПС или повышения массы тела. Низкий риск развития гиперпролактинемии и ЭПС на фоне приема аripипразола, продемонстрированный в данном и ряде ранее проведенных исследований, объясняется частичной агонистической активностью в отношении D<sub>2</sub>-рецепторов, в отличие от других доступных в настоящее время антипсихотиков, блокирующих D<sub>2</sub>-рецепторы в nigростриарной и тубероинфундибулярной системах. Сочетание длительного положительного эффекта и хорошей переносимости может послужить улучшению комплайенса пациентов и снизить частоту рецидива заболевания в долгосрочной перспективе. Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что аripипразол открывает новые возможности терапии шизофрении и шизоаффективного расстройства.

## ЛИТЕРАТУРА

- Allison D.B., Casey D.E. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62. – P. 22–31.
- Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. et al. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – P. 1686–1696.
- Arvanitis L.A., Miller B.G. Multiple fixed doses of “Seroquel” (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo: the Seroquel Trial 13 Study Group // *Biol. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 42. – P. 233–246.
- Beasley C.M.Jr., Hamilton S.H., Crawford A.M. et al. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1997. – Vol. 7. – P. 125–137.
- Beasley C.M.Jr., Sanger T., Satterlee W. et al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial // *Psychopharmacology.* – 1996. – Vol. 124. – P. 159–167.
- Beasley C.M.Jr., Tollefson G., Tran P. et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial // *Neuropsychopharmacology.* – 1996. – Vol. 14. – P. 111–123.
- Borison R.L., Arvanitis L.A., Miller B.G. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia: US Seroquel Study Group. *JC/m // Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 16. – P. 158–169.
- Burris K.D., Molski T.F., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 302. – P. 381–389.
- Daniel D.G., Saha A.R., Ingenito G. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic: overview of a phase II study result [abstract] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. S157.
- Dickson R.A., Glazer W.M. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia // *Schizophr. Res.* – 1999. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. S75–S86.
- Fleischhacker W.W., Meise U., Gunther V., Kurz M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1994. – Vol. 382. – P. 11–15.
- Gury C., Canceil O., Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia // *Encephale.* – 2000. – Vol. 26, N 6. – P. 62–72.
- Inoue T., Domae M., Yamada K., Furukawa T. Effects of the novel antipsychotic agent 7-[4-[(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy]-3,4-dihydro-2 (1H)-quinolinone (OPC-14597) on prolactin release from the rat anterior pituitary gland // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1996. – Vol. 277. – P. 137–143.
- Jordan S., Koprivica V., Chen R. et al. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 441. – P. 137–140.
- Kane J.M., Carson W.H., Sana A.R. et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – P. 763–771.
- Kapur S., Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors: implications for atypical antipsychotic action // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2000. – Vol. 25. – P. 161–166.
- Kapur S., Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? a new hypothesis // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 360–369.
- Kikuchi T., Tottori K., Uwahodo Y. et al. 7-(4-[(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2 (1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic and postsynaptic D2 receptor antagonist activity // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – Vol. 274. – P. 329–336.
- Kurzthaler I., Fleischhacker W.W. The clinical implications of weight gain in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, Suppl. 7. – P. 32–37.
- Lahti A.C., Weiler M.A., Corey P.K. et al. Antipsychotic properties of the partial dopamine agonist (-)-3-(3-hydroxyphenyl)-N-n-propylpiperidine (preclamot) in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43. – P. 2–11.
- Leysen J.E., Janssen P.M., Schotte A. et al. Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT2 receptors // *Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 112, Suppl. 1. – P. S40–S54.
- Marder S.R., McQuade R.D., Stock E. et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 61. – P. 123–126.
- McQuade R.D., Burris K.D., Jordan S. et al. Aripiprazole: a dopamine-serotonin system stabilizer [abstract] // *Int. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S176.
- Meltzer H.Y., Stahl S.M. The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review // *Schizophr. Bull.* – 1976. – Vol. 2. – P. 19–76.
- Meltzer H.Y. The role of serotonin in antipsychotic drug action // *Neuropsychopharmacology.* – 1999. – Vol. 21, Suppl. 2. – P. 106S–115S.
- Millan M.J. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT1A) receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – Vol. 295. – P. 853–861.
- Naber O., Gaussares C., Moeglen J.M., Tremmel L., Bailey P.E., and the SDZ HOC 912 Collaborative Study Group. Efficacy and tolerability of SDZ HOC 912, a partial dopamine D-2 agonist, in the treatment of schizophrenia // *New Research Directions in the Development of Atypical and Other Novel Antipsychotic Medications / H.Y.Meltzer (Ed.).* – New York, NY: Raven Press, 1991.
- Olbrich R., Schanz H. An evaluation of the partial dopamine agonist terguride regarding positive symptoms reduction in schizophrenics // *J. Neural Transm. Gen. Sect.* – 1991. – Vol. 84. – P. 233–236.
- Olbrich R., Schanz H. The effect of the partial dopamine agonist terguride on negative symptoms in schizophrenics // *Pharmacopsychiatry.* – 1988. – Vol. 21. – P. 389–390.
- Rao M.L., Möler H.J. Biochemical findings of negative symptoms in schizophrenia and their putative relevance to pharma-

cologic treatment: a review // *Neuropsychobiology*. – 1994. – Vol. 30. – P. 160–172.

31. Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60, Suppl. 10. – P. 5–14.

32. Roth B.L., Sheffler D., Potkin S.G. Atypical antipsychotic drug action: unitary or multiple mechanisms for “atypicality” // *Clin. Neurosci*. In press.

33. Seeman P., Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors,

yet occupy high levels of these receptors // *Mol. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 3. – P. 123–134.

34. Small J.G., Hirsch S.R., Arvanitis L.A. et al. Quetiapine in patients with schizophrenia: a high- and low-dose double-blind comparison with placebo: Seroquel Study Group // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 54. – P. 549–557.

35. Stahl S.M. *Essential Psychopharmacology*. – New York, NY: Cambridge University Press, 1996.

36. Tamminga C.A. Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis // *J. Neural Transm.* – 2002. – Vol. 109. – P. 411–420.

## ARIPIPRAZOLE, AN ANTIPSYCHOTIC WITH A NOVEL MECHANISM OF ACTION, AND RISPERIDONE VS PLACEBO IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOAFFECTIVE DISORDER

St. G. Potkin, A. R. Saha, M. J. Kujawa, W. H. Carson, M. Ali, E. Stock, J. Stringfellow, G. Ingenito, St. R. Marder

**Background:** Aripiprazole is a dopamine D2 receptor partial agonist with partial agonist activity at serotonin 5HT1A receptors and antagonist activity at 5HT2A receptors. This multicenter trial examined the efficacy, safety, and tolerability of aripiprazole in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder.

**Methods:** In this 4-week double-blind study, 404 patients were randomized to 20 mg/d (n=101) or 30 mg/d (n=101) of aripiprazole, placebo (n=103), or 6 mg/d of risperidone (n=99). Efficacy assessments included Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores and Clinical Global Impression scores. Safety and tolerability evaluations included extrapyramidal symptoms and effects on weight, prolactin, and corrected QT (QTc) interval.

**Results:** Aripiprazole (20 and 30 mg/d) and risperidone (6 mg/d) were significantly better than placebo on all efficacy measures. Separation from

placebo occurred at week 1 for PANSS total and positive scores with aripiprazole and risperidone and for PANSS negative scores with aripiprazole. There were no significant differences between aripiprazole and placebo in mean change from baseline in the extrapyramidal symptom rating scales. Mean prolactin levels decreased with aripiprazole but significantly increased 5-fold with risperidone. Mean change in QTc interval did not differ significantly from placebo with any active treatment group. Aripiprazole and risperidone groups showed a similar low incidence of clinically significant weight gain.

**Conclusions:** Aripiprazole is effective, safe, and well tolerated for the positive and negative symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder. It is the first non-D2 receptor antagonist with clear antipsychotic effects and represents a novel treatment development for psychotic disorders.