

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АЗЕНАПИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ ПОСЛЕ ИХ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ¹

Дж. М. Кейн, М. Мэкл, Л. Сноу-Адами, Ю. Жао, А. Сжегеди, Дж. Панагидес

США

Во введении авторы отмечают, что обострения у больных шизофренией нередко развиваются вслед за прекращением фармакотерапии [1, 2], причиной которой может быть недостаточная комплаентность, побочные эффекты или недостаточная эффективность лечения.

Азенапин – новый атипичный антипсихотик, одобренный Администрацией США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) для лечения шизофрении и купирующей монотерапии (а также в сочетании с литием или препаратами вальпроевой кислоты) маниакального или смешанного эпизода биполярного расстройства I типа. Кроме того в Европейском Союзе показаниями для назначения азенапина являются умеренные или тяжелые маниакальные эпизоды у взрослых больных с биполярным расстройством I типа.

В работе, представленной в данной статье, изучалась профилактическая эффективность азенапина по сравнению с плацебо при назначении 26-недельного лечения больным, ранее получавшим препарат в течение 26 недель открытой фазы исследования. Клинические испытания проводились в 61 центре в США, Российской Федерации, Украине, Индии, Латвии, Хорватии. Включались пациенты с диагнозом шизофрения, имеющие в анамнезе, как минимум, один психотический эпизод на протяжении последних трех лет, и которым осуществлялась антипсихотическая терапия в течение не менее одного года перед скринингом.

Больные должны были быть клинически стабильны (т.е. получать стабильную антипсихотическую терапию, не госпитализироваться, не посе-

щать экстренную психиатрическую службу вследствие ухудшения симптоматики, не подвергаться аресту или помещению в тюрьму) в течение не менее 4 недель перед включением в исследование, а также иметь в своем окружении человека, который мог бы осуществлять соответствующее наблюдение в период лечения. Тяжесть симптоматики по шкале позитивной и негативной симптоматики (PANSS) не должна была быть более 80 баллов; оценка по ряду пунктов PANSS («необычное содержание мыслей», «концептуальная дезорганизация», «галлюцинаторное поведение», «враждебность», «отсутствие стремления к сотрудничеству») – не выше 3 баллов, по шкале общего клинического впечатления – тяжесть (CGI-S) – не выше 4 баллов при отсутствии непосредственной угрозы суицида, анамнеза некомплаентности, приема клозапина на протяжении 12 недель перед включением в исследование.

В двойную слепую фазу исследования рандомизировались только больные, остававшиеся стабильными: общая оценка по PANSS не должна была быть $\geq 20\%$ от исходного уровня в открытой фазе или >75 баллов; оценки по шкале общего клинического впечатления – тяжесть (CGI-S) и по указанным выше четырем пунктам PANSS не должны были превышать 3 баллов без возрастания суицидального риска.

На начальном этапе открытой фазы осуществлялась кросс-титрация (постепенное повышение дозы нового препарата при постепенном же снижении «старого») сублингвального азенапина в течение периода, не превышавшего 4 недель, заменявшего принимаемый ранее антипсихотик. Начальная доза азенапина составляла 5 мг 2 раза в день и увеличивалась до 10 мг 2 раза в день после первой недели приема с возможностью ее коррекции в дальнейшем. Совместно с приемом азенапина пациент сублингвально принимал плацебо, выглядевшее и внешне, и по вкусовым ощущениям как азенапин. Это было сделано для того, чтобы небольшие при-

¹ Расширенный реферат статьи Kane J.M., Mackle M., Snow-Adami L. et al. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment // J. Clin. Psychiatry. 2011. Vol. 72, N 3. P. 349–355.

существующие во вкусовых ощущениях различия между таблетками не идентифицировались пациентами и персоналом в последующей двойной-слепой фазе лечения.

Рандомизированным пациентам сублингвально назначался или азенапин, или плацебо, то есть они принимали только одну таблетку. Стартовая доза азенапина соответствовала последней дозе в открытой фазе, однако в дальнейшем в случае плохой переносимости препарата допускалось ее снижение; увеличение дозы не допускалось.

Для купирования возбуждения допускалось применение бензодиазепинов короткого действия: лоразепам в максимальной дозе 6 мг в день в течение первых 8 недель и в дозе 4 мг в день в дальнейшем. Во время двойной-слепой фазы разрешалось увеличение дозы лоразепама на 2 мг в день в течение периода, не превышающего 7 дней. Данное увеличение дозировки было возможно только при развитии стрессовых ситуаций, но не для купирования начинающегося обострения. Допускалось использование парциальных бензодиазепиновых агонистов и короткоживущих небензодиазепиновых гипнотиков для коррекции расстройств сна. Однако они не могли назначаться менее, чем за 12 часов до оценки эффективности.

Больные могли продолжать прием антидепрессантов (за исключением флувоксамина) и стабилизаторов настроения в случаях, если они их принимали в стабильной дозировке на момент скринирования, и для терапии депрессии в открытой фазе исследования: оценка депрессивной симптоматики производилась по шкале депрессии Калгари (the Calgary Depression Scale in Schizophrenia – CDSS). Назначение данных препаратов или увеличение их доз в двойной-слепой фазе рассматривалось как вмешательство, связанное с развивающимся обострением.

Корректоры экстрапирамидной симптоматики могли использоваться в открытой фазе. После завершения кросс-титрации азенапина доза корректоров постепенно уменьшалась; если экстрапирамидная симптоматика усиливалась, то допускалось изменение их дозировки.

Эффективность лечения оценивалась по времени до возникновения обострения/начинающегося обострения в период двойной-слепой фазы, которые считались таковыми при достижении четырех баллов и выше по SGI-S в течение не менее двух дней за неделю и увеличении общей оценки по PANSS на 20% и более по сравнению с исходным уровнем двойной-слепой фазы (не менее 10 баллов, если исходный уровень был ниже 50 баллов), а также ≥ 5 баллов по двум пунктам из следующих: «необычное содержание мыслей», «концептуальная дезорганизация» или «галлюцинаторное поведение». Обострение/начинающееся обострение также диагностировались в случаях, если, по мнению исследова-

вателя, отмечалось, как минимум, одно из следующих событий: дополнительный к максимальному уровню, используемому в открытой фазе исследования, и продолжающийся в течение недели прием не менее 2 мг лоразепама в день (или эквивалентная доза другого препарата); увеличение дозы антидепрессантов и стабилизаторов настроения; увеличение интенсивности оказываемой психиатрической помощи, необходимость дополнительного назначения антипсихотиков или электроконвульсивной терапии; пациент арестовывался или заключался в тюрьму.

Еще одним изучаемым аспектом эффективности было время до преждевременного исключения больных из исследования (в случаях, если таковое происходило). Также изучалось изменение показателей по используемым психометрическим шкалам. Для оценки выраженности экстрапирамидной симптоматики применялись шкала акатизии Barnes (Barnes Akathisia Rating Scale – BARS), шкала патологических насильственных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale – AIMS), и шкала Simpson-Angus (Simpson-Angus Scale – SAS).

Всего был скринирован 831 больной; 700 пациентов лечились в открытой фазе (59,4% муж. и 40,6% жен., средний возраст – $39,4 \pm 12,1$ лет). У 83,1% больных была диагностирована параноидная и в 12,6% случаев – недифференцированная шизофрения. У 6 пациентов (0,9%) отмечалась кататоническая форма, у 3 (0,4%) – дезорганизованный тип, у 20 (2,9%) – резидуальная шизофрения и одного (0,1%) – шизоаффективное расстройство. Большинство больных за предшествующий исследованию год не госпитализировались (60,3%) или госпитализировались только 1 раз (27,4%).

Средняя длительность перевода пациентов с других антипсихотиков на азенапин составляла $12,6 \pm 6,5$ дней (медиана – 14 дней). Средняя доза азенапина для больных, в дальнейшем рандомизированных во вторую фазу, составляла $17,6 \pm 3,2$ мг в день, а для нерандомизированных пациентов – $15,5 \pm 4,1$ мг в день. Доза 20 мг в день использовалась для 81,3% и 72,3% соответственно, причем 79,5% и 75,8% из них принимали ее на заключительный день открытой фазы. Сопутствующая терапия назначалась 89,7% пациентов (87,9% больных в начальные 4 нед., 46,7% – в последующем).

За время открытой фазы исследования общая оценка по PANSS сократилась на $8,4 \pm 7,9$ баллов у больных, в дальнейшем рандомизированных в двойную-слепую фазу ($8,7 \pm 7,9$ баллов для пациентов, получавших азенапин, и $8,2 \pm 7,8$ в группе плацебо), по сравнению с $3,5 \pm 13,7$ баллами у пациентов, не принявшими в ней участие.

У 68,4% больных, участвующих в первой фазе, были отмечены побочные эффекты терапии. Наиболее часто встречались сонливость (16,7%) и бессонница (14,1%). Серьезные нежелательные явле-

ния наблюдались в 6,0% случаев, главным образом у нерандомизированных пациентов (5,6%).

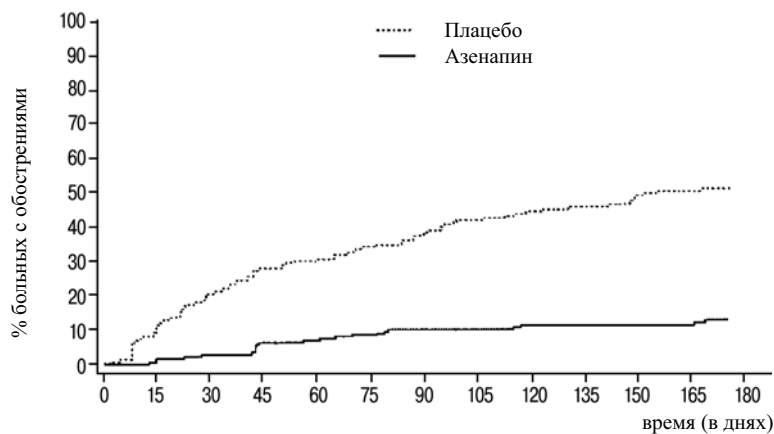
Из 700 больных, участвующих в открытой фазе исследования, 44,9% (314 чел.) выбыли до завершения данного этапа. Среди досрочно прекративших участие в исследовании пациентов 29,9% выбыли вследствие нежелательных явлений, у 13,1% отмечалось обострение симптоматики, у 15,6% имела место недостаточная эффективность терапии и 35,7% больных отозвали информированное согласие.

Из 386 пациентов, перешедших в двойную-слепую фазу, 194 человека были рандомизированы в группу азенапина и 192 человека – в группу плацебо. На момент перехода на новый этап средняя доза азенапина составляла $17,5 \pm 3,3$ мг в день и $17,7 \pm 3,2$ мг в день соответственно, а дозу 20 мг в день принимали 81,8% и 77,3% больных. В течение двойной-слепой фазы высшую дозу принимали 78,9% пациентов, а при ее завершении – 77,8%. Сопутствующая терапия назначалась 46,4% больных в группе азенапина и 53,1% пациентам на плацебо.

Завершили исследование 69,6% больных, получавших азенапин, и 37,5% пациентов на плацебо. В группе азенапина обострение было выявлено у 12,4% больных и еще у 6,7% отмечалось ухудшение симптоматики; в группе плацебо – 46,9% и 26,6% соответственно. Относительный риск обострения при приеме азенапина по сравнению с плацебо составлял 0,26 за 6 месяцев.

Время до обострения симптоматики с учетом всех включенных в данную фазу больных было существенно выше ($p < 0,0001$) у больных, получавших азенапин по сравнению с плацебо (рисунок).

При приеме азенапина на момент завершения исследования тяжесть симптоматики по всем субшкалам 5-факторной модели PANSS, шкале общего клинического впечатления (тяжесть) и шкале депрессии Калгари по сравнению с исходным уровнем практически не изменилась, что значимо отличалось от группы плацебо, где отмечалось усиление выраженности расстройств (общая оценка по шкале PANSS увеличилась на $12,1 \pm 1,0$ баллов; CGI-S – на $0,8 \pm 0,06$ баллов; шкале депрессии Калгари – на $1,1 \pm 0,2$ баллов).



Длительность периода до наступления повторного обострения (по оценке исследователей)

Побочные эффекты, наблюдаемые у более 5% больных, в группе азенапина включали тревогу (8,2%), увеличение веса (6,7%) и бессонницу (6,2%), в группе плацебо – тревогу (10,9%), агитацию (5,7%), бессонницу (13,5%) и снижение веса (8,3%). Серьезные нежелательные явления отмечались в 3,1% случаев при приеме азенапина и в 9,9% случаев при приеме плацебо. Экстрапирамидная симптоматика наблюдалась в 3,1% и 4,7% случаев соответственно. Прибавка в весе от исходного уровня – $0,0 \pm 3,4$ кг (азенапин) и $1,2 \pm 4,0$ кг (плацебо); клинически значимая прибавка/снижение веса – у 3,7%/3,2% и 0,5%/9,6% больных соответственно. Значимая гиперпролактинемия отмечалась у 2,8% и 4,2% пациентов.

Таким образом, авторы делают вывод, что у стабилизированных больных шизофренией азенапин (модальная доза 10 мг два раза в день) значительно более эффективен, чем плацебо в отношении увеличения времени до очередного обострения. Пациенты остаются стабильными или демонстрируют некоторое улучшение при терапии в открытой фазе лечения. В случае их перевода на плацебо в двойной-слепой фазе вероятность обострения почти в 4 раза выше, чем в случаях продолжения терапии азенапином. Период до момента досрочного прекращения участия в исследовании также значительно короче при приеме плацебо, чем в случаях назначения азенапина. Полученные результаты указывают, что азенапин является эффективным средством для длительного лечения больных шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosveld-vanHaandel L.J., Slooff C.J., van den Bosch R.J. Reasoning about the optimal duration of prophylactic antipsychotic medication in schizophrenia: evidence and arguments // Acta Psychiatr. Scand. 2001. Vol. 103, N 5. P. 335–346.
2. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353, N 12. P. 1209–1223.

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АЗЕНАПИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ ПОСЛЕ ИХ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Дж. М. Кейн, М. Мэкл, Л. Сноу-Адами, Ю. Жао, А. Сжегеди, Дж. Панагидес

Эффективность длительного применения азенапина для профилактики обострения шизофрении была изучена в 26-недельном двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании, которое завершило 26-недельную открытую фазу.

Из 700 включенных в открытую фазу исследования больных было рандомизировано 386 человек, из которых 194 больных получали азеналин и 192 – плацебо. Завершили исследование 207 пациентов (135 из группы азеналина и 72 чел., получавших плацебо). Период до обострения и досрочного выбывания больных из исследования был значительно длительнее при приеме азеналина по сравнению

с плацебо (в обоих случаях $P < 0,0001$). Количество обострений было ниже в группе азеналина по сравнению с плацебо (12,1% vs 47,4%, $P < 0,0001$). На протяжении двойной-слепой фазы число побочных эффектов, рассматриваемых как серьезные, составляло для азеналина 3,1%, для плацебо – 9,9%; число экстрапирамидных побочных эффектов – 3,1% и 4,7% соответственно.

Длительное лечение азеналином является более эффективным, чем применение плацебо в отношении профилактики обострений шизофрении при хорошей безопасности и переносимости терапии.

Ключевые слова: азеналин, шизофрения, длительное лечение.

A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF ASENAPINE FOR THE PREVENTION OF RELAPSE OF SCHIZOPHRENIA AFTER LONG-TERM TREATMENT

J. M. Kane, M. Mackle, L. Snow-Adami, J. Zhao, A. Szegegi, J. Panagides

Long-term efficacy of asenapine in preventing schizophrenia relapse was assessed in a 26-week double-blind, placebo-controlled trial that followed 26 weeks of open-label treatment.

Of 700 enrolled patients treated with open-label asenapine, 386 entered (asenapine, $n=194$; placebo, $n=192$) and 207 completed ($n=135$; $n=72$) the double-blind phase. Times to relapses and discontinuation for any reason were significantly longer with asenapine than placebo (both $P < 0,0001$). Incidence of relapses was lower with asenapine than placebo (12.1% vs

47.4%, $P < 0,0001$). During the double-blind phase, the incidence of adverse events (AEs) considered serious with asenapine and placebo was 3.1% and 9.9%, respectively; incidence of extrapyramidal symptom-related AEs was 3.1% and 4.7%, respectively.

Long-term treatment with asenapine was more effective than placebo in preventing relapse of schizophrenia and appeared to be safe and well-tolerated.

Key words: asenapine, schizophrenia, long-term treatment.

Автор для переписки: John M. Kane, MD – Department of Psychiatry Zucker Hillside Hospital, 75-59 263rd St, Kaufmann Bldg, Ste 103, Glen Oaks, NY 11004; e-mail: psychiatry@lij.edu