

Длительное исследование безопасности и эффективности азенапина по сравнению с оланзапином у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством¹

Й. Шёмейкер, Л. Стет, П. Врийленд, Д. Набер, Дж. Панагидес, Р. Эмсли

Недерланды, Германия, США, ЮАР

Азенапин – антипсихотик с уникальным фармакологическим профилем, одобренный в США для лечения шизофрении и для купирующей терапии маниакальных и смешанных состояний при биполярном расстройстве I типа как в качестве монотерапии, так и в комбинации с литием и вальпроатами².

Для оценки эффективности и безопасности применения препарата было проведено специальное исследование длительностью 52 недели, в котором азенапин в дозе 5 или 10 мг дважды в день сравнивался с оланзапином в дозе 10 или 20 мг 1 раз в сутки у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством [1]. Исследование было двойным слепым, плацебо контролируемым и проводилось с участием 75 центров из Австралии, Бельгии, Чехии, Франции, Германии, Польши, России, Южной Африки и Испании в период с октября 2004 г. по октябрь 2006 г.

При включении в исследование тяжесть расстройств должна была составлять не менее 60 баллов по PANSS и не менее 4 баллов по 2 пунктам субшкалы позитивных симптомов PANSS, а также не менее 4 баллов по шкале общего клинического впечатления – тяжесть (CGI-S).

По результатам данного исследования, в обеих группах отмечалось клинически значимое улучшение (по шкале PANSS) по сравнению с исходным уровнем. В целом, при применении азенапина зарегистрирована хорошая переносимость лечения, обусловленная отсутствием клинически значимых метаболических нарушений и меньшей прибавкой в весе по сравнению с оланзапином (в среднем 0,9 кг и 5,6 кг соответственно), хотя частота развития экстрапирамидной симптоматики у азенапина была выше (18% и 8% соответ-

ственно). Среди наиболее частых нежелательных явлений были зарегистрированы прибавка в весе (14% больных, получавших азенапин, и 31% – оланзапин) и бессонница (19% и 14% соответственно); ухудшение психотической симптоматики наблюдалось у 19% и 14% больных соответственно.

Данная статья посвящена описанию результатов сравнения препаратов на отдаленных этапах терапии после завершения годовой фазы исследования.

В начальную фазу исследования было включено 1225 пациентов (913 получали азенапин, 312 – оланзапин). Из них 440 человек продолжили терапию по прежней схеме (без повторной рандомизации) в рамках расширенной фазы исследования (290 чел. получали азенапин, 150 – оланзапин). Пациенты двух групп не различались по основным клинико-демографическим показателям. В целом, возраст больных составлял $39,9 \pm 12,1$ лет (от 16 до 77 лет), несколько преобладали мужчины (55,5%). Параноидная шизофрения (по DSM-IV) была диагностирована в 79,5% случаев (79,3% в группе азенапина и 80,0% – в группе оланзапина), дезорганизованная – в 3,2% наблюдений (3,4% и 2,7% соответственно), кататоническая – у 0,5% больных (0,3% и 0,7% соответственно), недифференцированная – в 4,5% случаев (4,5% и 4,7% соответственно) и шизоаффективное расстройство – у 12,3% пациентов (12,4% и 12,0% соответственно).

Большинство больных (94,8% в группе азенапина и 93,3% в группе оланзапина) ранее госпитализировались в стационар; 36,8% пациентов (37,2% и 36,0% соответственно) находились в больнице при включении в начальную, годовую фазу исследования. На этот момент общий балл по PANSS составлял $90,9 \pm 13,1$ для группы азенапина и $90,4 \pm 12,7$ у больных, получавших оланзапина (в целом, для всей выборки – $90,7 \pm 12,9$). В большинстве случаев была диагностирована значительная (5 по CGI-S) или умеренная (4 по CGI-S) тяжесть расстройств: 44,5% и 43,6% больных (без сколько-нибудь существенных различий между группами). Состояние больных как тяжелое было отмечено в 11,6% случаев.

¹ Расширенный реферат статьи Schloemaker J., Stet L., Vrijland D., Naber D., Panagides J., Emsley R. Long-term efficacy and safety of aripiprazole or olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an extension study // *Pharmacopsychiatry*. 2012. Vol. 45. P. 196–203.

² В 2012 г. препарат зарегистрирован в России под торговым названием Сафрис® (ред.).

Средняя длительность продолженной фазы лечения (после первоначальных 52 недель) составляла $311,0 \pm 146,1$ дней в группе азенапина и $327,4 \pm 139,6$ дней в группе оланзапина (от момента начала лечения – $676,3 \pm 148,1$ и $692,5 \pm 140,7$ дней соответственно). Средняя дневная доза используемых препаратов была практически одинаковой для обоих препаратов как в период продолженной фазы ($13,4 \pm 4,6$ мг), так и за весь их приема, включая начальный этап ($13,4 \pm 4,05$ мг и $13,4 \pm 4,09$ мг соответственно). Приблизительно 2/3 больных (64,1% и 66,0% соответственно) принимали препараты в дозе 10 мг в день (остальные – 20 мг в день). Комплаенс был удовлетворительным (более 75% принятых сублингвальных таблеток/капсул по отношению к общему количеству назначенных) у всех больных за исключением 2 человек в каждой лечебной группе.

Сопутствующая терапия антидепрессантами к концу первого года терапии назначалась 14,5% больным, получавшим азенапин, и 14,0% в группе оланзапина; по завершении продолженной фазы число пациентов, получавших антидепрессанты, составляло 16,9% и 13,3% соответственно. Антихолинергические препараты в конце первого года лечения получали 7,9% и 2,0%, а по завершении продолженной фазы – 9,7% и 2,7%; снотворные средства – 7,2% и 4,0% в конце первого года и 10,7% и 4,7% по завершении исследования. И, наконец, анксиолитики – 15,9% пациентов из группы азенапина и 12,7% больных на оланзапине в конце первой фазы и, соответственно, 21,0% и 16,7% к моменту окончания продолженной.

При LOCF-анализе результатов первого года исследования суммарная оценка по PANSS в группе азенапина снизилась в среднем на 37,0 баллов, в группе оланзапина – на 35,3 балла, в продолженной фазе изменения составили +1,6 и –0,8 баллов соответственно. Другие варианты оценки эффектив-

ности (субшкалы PANSS, CGI-S (тяжесть) и CGI-I (улучшение), шкала депрессии Калгари) также продемонстрировали сходный уровень положительной динамики в обеих группах.

При ОС-анализе средний показатель улучшения по PANSS на момент завершения продолженной фазы составил $35,4 \pm 17,4$ баллов в группе азенапина и $36,1 \pm 16,6$ баллов группе оланзапина. Улучшение от исходного уровня, составляющее не менее 20%, отмечалось у 92,9% и 93,2% больных, улучшение на 30% и более – у 85,8% и 89,1% пациентов в соответствующих группах. Также сходным был уровень улучшения по показателям социального функционирования и качества жизни больных.

Авторы обращают внимание, что уровень побочных эффектов терапии был менее выражен в продолженной фазе по сравнению с начальной (первые 52 недели лечения). При этом и в том, и в другом случае тяжесть расстройств была легкой или умеренной и сопоставимой в обеих группах.

На момент включения пациентов в первую фазу исследования их вес составлял $73,4 \pm 15,4$ кг в группе азенапина и $73,4 \pm 15,4$ кг в группе оланзапина; при окончании периода 52-недельного лечения – $76,3 \pm 14,8$ кг и $78,8 \pm 15,4$ кг, а после полного курса – $76,3 \pm 15,1$ и $78,4 \pm 15,7$ кг соответственно.

Частота возникновения экстрапирамидной симптоматики после 52 недель лечения в обеих группах была ниже (в группе азенапина – 4,5%, в группе оланзапина – 3,3%) по сравнению с первым годом терапии (17,2% и 8,7% соответственно). Чаще всего наблюдалась акатизия, однако в течение продолженной фазы было выявлено лишь небольшое число новых случаев ее возникновения.

Также в период продолженной фазы у больных обеих групп не было выявлено существенных изменений в уровне холестерина, пролактина, печеночных фер-

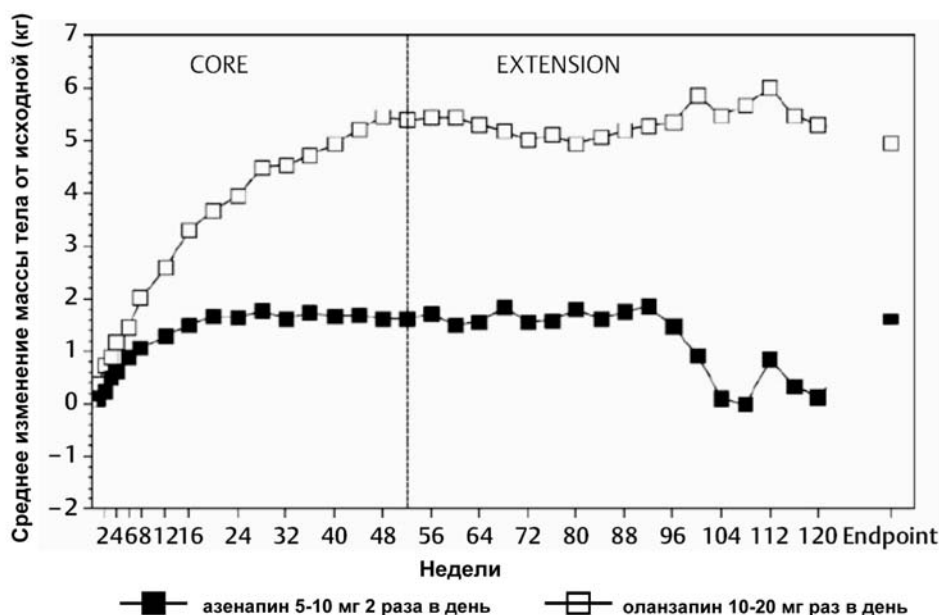


Рис. 1. Среднее изменение массы тела пациентов от начала терапии

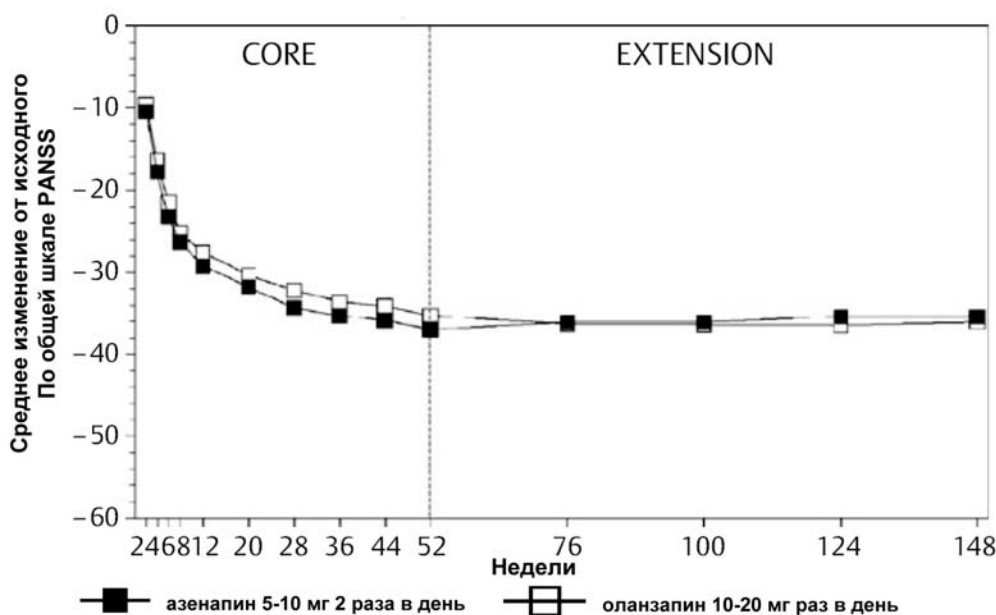


Рис. 2. LOCF анализ изменения по общей шкале PANSS от исходного всех пациентов (ITT), вошедших в расширенную фазу исследования

ментов и витальных показателей. Случаев пролонгации интервала QT выше 500 мс не отмечалось. Изменения на ЭКГ были выявлены у 2,7% больных, получавших азенапин, и у 3,3% пациентов на оланзапине.

В заключение, авторы делают вывод, что длительное назначение Сафриса® (азенапина) не уступает

оланзапину в способности поддерживать клиническую стабильность больных, их функциональное улучшение, и что экстрапирамидную симптоматику, наблюдаемую на начальных этапах терапии, возможно контролировать при минимальном количестве возникновения новых случаев после года лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schoemaker J., Naber D., Vrijland P. et al. Long-term assessment of asenapine vs olanzapine in patient with schizophrenia or

schizoaffective disorder // Pharmacopsychiatry. 2010. Vol. 43. P. 138–146.

ДЛИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ АЗЕНАПИНА ПО СРАВНЕНИЮ С ОЛАНЗАПИНОМ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Й. Шёмейкер, Л. Стет, П. Врийленд, Д. Набер, Дж. Панагидес, Р. Эмсли

В статье представлены результаты оценки безопасности и эффективности лечения азенапином и оланзапином больных шизофренией и шизоаффективным расстройством в течение периода, достигающего почти 3 лет.

В данное исследование включались пациенты, завершившие 52-недельный этап основной рандомизированной двойной-слепой фазы с гибким дозированием азенапина (5 или 10 мг дважды в день) и оланзапина (10 или 20 мг один раз в день).

290 пациентов на азенапине и 150 больных, получавших оланзапин, продолжили лечение в течение 311,0±146,1 и 327,4±139,6 дней соответственно. Частота возникновения побочных эффектов терапии на этапе продолженной фазы была ниже (азенапин – 62%, оланзапин

– 55%), чем на начальном этапе (78% и 80% соответственно). В обеих группах прибавка в весе и случаи возникновения экстрапирамидной симптоматики были незначительны. Средний показатель улучшения общей оценки по PANSS в течение первого года терапии составил 37,0 для азенапина и 35,3 для оланзапина с дальнейшим изменениями к моменту окончания расширенной фазы исследования на +1,6 и –0,8 баллов соответственно.

Азенапин, не уступает оланзапину в поддержании клинической стабильности у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством.

Ключевые слова: азенапин, шизоаффективное расстройство, шизофрения, переносимость, оланзапин.

LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ASENAPINE OR OLANZAPINE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA OR SCHIZOAFFECTIVE DISORDER: AN EXTENSION STUDY

J. Schloemaker, L. Stet, D. Vrijland, D. Naber, J. Panagides, R. Emsley

Safety and efficacy results, collected in schizophrenia schizoaffective disorder patients treated for up to nearly 3 years, are presented for asenapine and olanzapine.

Patients completed a 52-week randomized double-blind core study on flexible-dose asenapine (5 or 10 mg BID) or olanzapine (10 or 20 mg QD) could continue treatment until study blind was broken.

290 patients on asenapine and 150 on olanzapine continued treatment for variable lengths of time (311,0±146,1 and 327,4±139,6 respectively). Adverse event (AE) incidence was lower during the extension (asenapine,

62%; olanzapine, 55%) than the core study (78%, 80%). In both groups, body weight increase and incidence of extrapyramidal AEs were negligible during the extension. Mean PANSS total score changes during first year of treatment were –37,0 for asenapine and –35,3 for olanzapine, with further changes of 1,6 for asenapine and –0,8 for olanzapine at the extension study endpoint.

Clinical stability on asenapine as well as olanzapine was maintained, with few recurrent or newly emerging AEs beyond 1 year of treatment.

Key words: asenapine, schizoaffective disorder, schizophrenia, tolerability, olanzapine.

Автор для переписки: **Schoemaker J.** – Clinical Research – Neuroscience PharmaNet, Storkstraat 18-20 II, PO Box 285, 3830 AG Leusden, the Netherlands, Tel.: +31/6/53805018, schoemaker1@gmail.com, jschoemaker@pharmnet.com