

СРАВНЕНИЕ АРИПИПРАЗОЛА И ГАЛОПЕРИДОЛА НА ОСНОВЕ ДИНАМИКИ «ПРО-СОЦИАЛЬНЫХ» ПУНКТОВ ШКАЛЫ PANSS У БОЛЬНЫХ НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ШИЗОФРЕНИИ¹

Дж. П. Дохерти, Р. А. Бейкер, Дж. Эудикон, С. Мэтью, Р. Н. Маркус,
Р. Д. МакКвэде, Р. Манковски

США

Во введении авторы указывают, что практически у 2/3 больных шизофренией нарушено социальное функционирование, даже вне периода острого психоза, что отрицательно сказывается на успешности семейной жизни и профессиональной деятельности [3] и, в целом, на социальном и экономическом статусе пациентов, увеличивая риск их социальной дезадаптации [2, 26]. Подчеркивается, что нарушение социального функционирования выявляется у больных уже на этапе первого психотического эпизода [7] и нарастает в случаях отсутствия лечения, препятствуя их функциональному выздоровлению. Таким образом, определение уровня социального функционирования пациентов и терапия имеющихся нарушений являются чрезвычайно важными аспектами оказания помощи больным с впервые выявленными психотическими состояниями. «Про-социальная» субшкала PANSS² (шкала позитивных и негативных синдромов), отражающая нарушения интерперсональных отношений, была выделена на основе факторного анализа [21]. Она состоит из 6 пунктов (таблица), четыре из которых отражают несостоятельность социальных отношений, эмоциональную отгороженность или подозрительность. Модифицированная «про-социальная» субшкала [1] выделяет 4 пункта PANSS, включая «нарушение абстрактного мышления» – пункта, отсутствующего в первоначальной версии, однако на практике демонстрирующего выраженные отклонения

от нормальных значений уже после разрешения острого психоза (таблица).

Пункты PANSS,
связанные с социальным функционированием

«Про-социальные» пункты [1]	Модифицированные «про-социальные» пункты [21]
G16. Активная социальная отстраненность	G16. Активная социальная отстраненность
N2. Эмоциональная отгороженность	N2. Эмоциональная отгороженность
N4. Пассивно-апатическая социальная отгороженность	N4. Пассивно-апатическая социальная отгороженность
N7. Стереотипное мышление	N5. Нарушение абстрактного мышления
P3. Галлюцинаторное поведение	
P6. Подозрительность/идеи преследования	

Переходя к описанию атипичного антипсихотика арипипразола, авторы обращают внимание на его уникальный механизм действия: препарат является частичным агонистом допаминовых D₂ и D₃ рецепторов [4, 22–24], а также серотониновых 5-HT_{1A} рецепторов, при антагонистической активности в отношении 5-HT_{2A} рецепторов [9, 10]. Показаны его эффективность при лечении позитивных и негативных симптомов у больных шизофренией [11, 13, 18, 19] и положительное влияние на качество жизни пациентов [12, 14, 25]. Кроме того, имеются указания, что при замене оланзапина или рисперидона на арипипразол обнаруживается улучшение показателей субъективного благополучия [17]. При этом, по мнению авторов, существует недостаток информации о влиянии препарата на социальное функционирование больных.

В данной статье представлены данные *post hoc* анализа социальных показателей пула больных

¹Расширенный реферат статьи Docherty J.P., Baker R.A., Eudicone J., Mathew S., Marcus R.N., McQuade R.D., Mankoski R. Effect of aripiprazole versus haloperidol on PANSS Prosocial items in early-episode patients with schizophrenia // Schizophr. Res. 2010. Vol. 120. P. 199–203.

²Как следует из текста статьи, авторы считают, что ухудшение по указанным пунктам создает предпосылки для социальной дезадаптации («про-социальные» пункты).

из двух исследований арипипразола в сравнении с галоперидолом у пациентов на начальном этапе шизофрении [13].

Выборка больных включала пациентов обо-его пола в возрасте старше 18 лет с обострением шизофрении (по DSM-IV). Обострение заболевания было определено как наличие не менее 60 баллов суммарной оценки PANSS и не менее 4 баллов, как минимум, по двум из четырех «психотических» пунктов шкалы. Критерии «начального этапа шизофрении» включали длительность заболевания не менее 5 лет при дебюте болезни до 40 лет включительно.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы, получающих арипипразол (30 мг) или галоперидол (5 мг в первые 3 дня и 10 мг в дальнейшем) перорально один раз в день (после завтрака). После первой недели лечения допускалось уменьшение дозировки препаратов (арипипразола – до 20 мг; галоперидола – до 7 мг).

В результате, в исследование было включено 360 человек (123 чел. получали галоперидол и 237 – арипипразол). Средний возраст больных составил 27,5 лет в группе галоперидола и 27 лет – в группе арипипразола. Полное описание демографических данных было опубликовано ранее [6, 15]. Тяжесть расстройств при включении пациентов в исследование составляла 92,5 и 95,2 баллов по PANSS соответственно. В группе арипипразола было значительно выше число больных, завершивших исследование (48% и 28%; $p < 0,01$) и, наоборот, меньше количество пациентов, досрочно выбывших из него вследствие развития побочных эффектов (11% и 29%; $p < 0,01$). При этом средняя доза арипипразола составляла 28,1 мг в день (стандартное отклонение – $CO=3,1$), галоперидола – 8,9 мг в день ($CO=1,3$).

Динамика показателей PANSS в процессе терапии была представлена в предшествующих работах [6, 15]. В целом, на 52 неделе лечения выраженность симптоматики в группе арипипразола уменьшилась в среднем на 21,8 баллов, в группе галоперидола – на 15,3 балла ($p=0,02$).

При оценке по «про-социальной» субшкале значимые преимущества арипипразола выявлялись на 18 неделе терапии (–4,75 и –3,78 соответственно; LOCF анализ¹; $p < 0,05$), изменяясь в дальнейшем и вновь достигая устойчивого уровня значимости к концу исследования: на 46–52 неделях лечения. В то же время, по модифицированной «про-

¹ LOCF-анализ – анализ с учетом последнего наблюдения, перенесенного вперед (учитывает последние «измерения» тяжести расстройств, в том числе выбывших больных).

социальной» субшкале показатели в группе арипипразола были устойчиво и статистически значимо лучше весь последний период терапии – с 18 по 52 неделю (–3,16 и –2,28 соответственно; LOCF-анализ; $p < 0,05$). ОС-анализ² выявил изменения по обоим версиям субшкал, однако величина различий после 3–4 недель терапии составляла примерно 2/3 величины, полученной при LOCF-анализе, что было недостаточно для достижения статистически значимого уровня, за исключением 3–4 недели и тенденции на неделе 52 ($p < 0,10$).

Наиболее частыми побочными эффектами в группе арипипразола были нарушения сна, тревога и акатизия; в группе галоперидола – экстрапирамидная симптоматика, акатизия и инсомния.

Обсуждая полученные результаты, авторы отмечают, что арипипразол оказывает более выраженное положительное влияние на социальное функционирование больных с начальными проявлениями шизофрении по сравнению с галоперидолом, что является существенным для достижения ими функционального выздоровления. Данный вывод представляет собой важное дополнение к сведениям об эффективности препарата в отношении различной психопатологической симптоматики [8]. При этом в группе арипипразола по сравнению с галоперидолом значимо более выражено уменьшение суммарного балла по PANSS даже при исключении оценок по «про-социальной» (–17,3 и –12,2 соответственно, $p=0,03$) или модифицированной «про-социальной» субшкале (–18,7 и –13,5 соответственно, $p=0,03$), что указывает на независимость улучшения этих показателей при несколько более выраженной положительной динамике в отношении пунктов модифицированной «про-социальной» шкалы по сравнению с другими пунктами PANSS. Данный результат, по мнению авторов, особенно важен в связи наличием социального дефицита уже на раннем этапе течения шизофрении [7].

Указывается, что существенным аспектом проведенного исследования является его длительность, в результате чего показаны преимущества арипипразола по сравнению с галоперидолом при продолжительном использовании. В то же время, как отмечено в статье, социальное выздоровление зависит от многих факторов, и требуется дальнейшее изучение вопроса о степени влияния на него симптомов, регистрируемых «про-социальными» пунктами PANSS.

² ОС-анализ учитывает только данные пациентов, полностью завершивших исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baran X., Docherty J. The A-effect of aripiprazole // Presented at the American Psychiatric Association meeting. Washington, May 3–8, 2008.
2. Barrowclough C., Tarrrier N. Social functioning in schizophrenic patients. I. The effects of expressed emotion and family intervention // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 1990. Vol. 25, N 3. P. 125–129.
3. Bellack A.S., Green M.F., Cook J.A. et al. Assessment of community functioning in people with schizophrenia and other severe mental illnesses: a white paper based on an NIMH-sponsored workshop // Schizophr. Bull. 2007. Vol. 33, N 3. P. 805–822.
4. 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, N 1. P. 381–389.
5. Csemansky J.G., Mahmoud R., Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346, N 1. P. 16–22.
6. Girgis R., Merrill D., Vorel S. et al. Aripiprazole versus haloperidol treatment in early-stage schizophrenia // J. Psychiatr. Res. 2011. Vol. 45, N 6. P. 756–762.
7. Grant C., Addington J., Addington D., Konner C. Social functioning in first- and multipisode schizophrenia // Can. J. Psychiatry. 2001. Vol. 46, N 8. P. 746–749.
8. Janicak P.G., Glick I.D., Marder S.R. et al. The acute efficacy of aripiprazole across the symptom spectrum of schizophrenia: a pooled post hoc analysis from 5 short-term studies // J. Clin. Psychiatry. 2009. Vol. 70, N 1. P. 25–35.
9. Jordan S., Koprivica V., Chen R. et al. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT (1A) receptor // Eur. J. Pharmacol. 2002. Vol. 441, N 3. P. 137–140.
10. Jordan S., Koprivica V., Dunn R. et al. In vivo effects of aripiprazole on cortical and striatal dopaminergic and serotonergic function // Eur. J. Pharmacol. 2004. Vol. 483, N 1. P. 45–53.
11. Kane J.M., Carson W.H., Saha 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, N 9. P. 763–771.
12. Kane J.M., Meltzer H.Y., Carson Jr. W.H. et al. Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine // J. Clin. Psychiatry. 2007. Vol. 68, N 2. P. 213–223.
13. Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D. et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2003. Vol. 6, N 4. P. 325–337.
14. Kerwin R., Millet B., Herman E. A multicentre, randomized naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients // Schizophr. Bull. 2007. Vol. 33, N 7. P. 433–443.
15. Kim E., Eudicone J., Portlan K., Pikalov A. Efficacy of aripiprazole versus haloperidol in early episode schizophrenia. Presented at the American Psychiatric Association 160th Annual Meeting, San Diego, CA, May 19–24, 2007. NR283.
16. Marder S.R., Glynn S.M., Wirshing W.C. et al. Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol: 2-year outcomes // Am. J. Psychiatry. 2003. Vol. 160, N 8. P. 1405–1412.
17. Mizrahi R., Mamo D., Rusjan P. et al. The relationship between subjective well-being and dopamine D2 receptors in patients treated with a dopamine partial agonist and full antagonist antipsychotics // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2009. Vol. 12, N 5. P. 715–721.
18. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study // J. Clin. Psychiatry. 2003. Vol. 64, N 9. P. 1048–1056.
19. Potkin S.G., Saha A.R., Kujawa M.J. et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60, N 7. P. 681–690.
20. Potkin S.G., Weiden P.J., Loebel A.D. et al. Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2009. Vol. 12, N 9. P. 1233–1248.
21. Purnine D.M., Carey K.B., Maisto S.A., Carey M.P. Assessing positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia and mood disorders // J. Nerv. Ment. Dis. 2003. Vol. 188, N 10. P. 653–661.
22. Shapiro D.A., Renock S., Arrington E. et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology // Neuropsychopharmacol. 2003. Vol. 28, N 8. P. 1400–1411.
23. Tadori Y., Miwa T., Tottori K. et al. Aripiprazole's low intrinsic activities at human dopamine D2L and D2S receptors render it a unique antipsychotic // Eur. J. Pharmacol. 2005. Vol. 515, N 1–3. P. 10–19.
24. Tadori Y., Forbes R.A., McQuade R.D., Kikuchi T. Characterization of aripiprazole partial agonist activity at human dopamine D(3) receptors // Eur. J. Pharmacol. 2008. Vol. 597, N 1–3. P. 27–33.
25. Wolf J., Janssen F., Lublin H. et al. A prospective, multicentre, open-label study of aripiprazole in the management of patients with schizophrenia in psychiatric practice in Europe: Broad Effectiveness Trial with Aripiprazole in Europe (EU-BETA) // Curr. Med. Res. Opin. 2007. Vol. 23, N 10. P. 2313–2323.
26. Yager J.A., Ehmann T.S. Untangling social function and social cognition: a review of concepts and measurement // Psychiatry. 2006. Vol. 69, N 1. P. 47–68.

СРАВНЕНИЕ АРИПИПРАЗОЛА И ГАЛОПЕРИДОЛА НА ОСНОВЕ ДИНАМИКИ «ПРО-СОЦИАЛЬНЫХ» ПУНКТОВ ШКАЛЫ PANSS У БОЛЬНЫХ НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ШИЗОФРЕНИИ

Дж. П. Дохерти, Р. А. Бейкер, Дж. Эудикон, С. Мэтью, Р. Н. Маркус, Р. Д. МакКвэде, Р. Манковски

Обоснование и цель. Улучшение социального функционирования является существенным аспектом помощи больным на начальных этапах шизофрении, позволяющим достичь функционального выздоровления. Данная работа представляет собой *post-hoc* анализ пула пациентов из двух исследований, посвященный сравнению аripипразола и галоперидола по влиянию на социальное функционирование больных на ранних этапах шизофрении.

Метод. Полученные данные касались пула пациентов из двух двойных слепых рандомизированных исследований длительностью 52 недели. Всего было рандомизировано 1294 больных шизофренией с острой психотической симптоматикой (в соотношении 2:1) и анамнезом положительного ответа на антипсихотическую терапию в течение предшествующего приступа. Критерии «начального этапа шизофрении» включали длительность заболевания не менее 5 лет при дебюте болезни до 40 лет включительно. Социальное функционирование оценивалось по изменению от исходного уровня «про-социальной» субшкалы PANSS, включающей 6 пунктов и модифицированной «про-социальной» субшкалы, включающей 4 пункта. Оценка осуществлялась ежемесячно в течение 1 года.

Результаты. При применении аripипразола (n=237) было выявлено значимое улучшение по сравнению с галоперидолом (n=123) начиная с 18 недели терапии по обоим субшкалам: «про-социальной» субшкале (-4,75 и -3,78, p<0,05) и модифицированной «про-социальной» субшкале (-3,16 и -2,28, p<0,05). Пациенты, получающие аripипразол, продолжали демонстрировать значимое улучшение по сравнению с галоперидолом на протяжении всех 52 недель лечения по модифицированной «про-социальной» субшкале, хотя по «про-социальной» субшкале результаты были менее однородными. В конце исследования (недели 46 и 52) значимые преимущества аripипразола отмечались по обоим используемым субшкалам.

Заключение. У пациентов на начальных этапах шизофрении аripипразол демонстрирует более выраженное улучшение по сравнению с галоперидолом по пунктам PANSS, связанным с социальным функционированием больных. Когнитивное и функциональное значение этих результатов предостоят прояснить в последующих исследованиях.

Ключевые слова: функционирование, социальные отношения.

EFFECT OF ARIPIPRAZOLE VERSUS HALOPERIDOL ON PANSS PROSOCIAL ITEMS IN EARLY-EPIISODE PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

J. P. Docherty, R. A. Baker, J. Eudicone, S. Mathew, R. N. Marcus, R. D. McQuade, R. Mankovski

Background and aim: Improving social functioning is critically important in early-episode schizophrenia, if patients are to achieve functional recovery. This post-hoc, pooled analysis of two studies compared the effect of aripiprazole versus haloperidol on social functioning in early-episode schizophrenia.

Methods: Data were pooled from two 52 week, randomized (2:1), double-blind, multicenter studies involving 1294 patients with chronic schizophrenia who were in an acute psychotic episode and had a history of positive antipsychotic response during previous episodes. The early-episode group was defined as patients who are ≤ 40 years of age with ≤ 5 years' duration of illness. Social functioning was assessed by mean change from baseline on the PANSS Prosocial subscale, comprising six PANSS items, and the Modified Prosocial subscale, comprising four PANSS items. Measurements were taken at approximately monthly intervals for up to 1 year.

Results: Aripiprazole (n=237) demonstrated significant improvement versus haloperidol (n=123) as early as Week 18 on both the Prosocial subscale (-4.75 versus -3.78, $p < 0.05$) and on the Modified Prosocial subscale (-3.16 versus -2.28, $p < 0.05$). Patients receiving aripiprazole continued to show similar significant improvement versus haloperidol at all remaining timepoints through Week 52 using the Modified Prosocial subscale, but less consistent improvement with the Prosocial subscale. Significant advantage for the aripiprazole treated patients was observed at Weeks 46 and 52 (endpoint) with both subscales.

Conclusion: In patients with early-episode schizophrenia, aripiprazole demonstrates greater improvement than haloperidol on PANSS items related to social functioning. The cognitive and functional implications of these findings remain to be clarified in future studies.

Key words: functioning, social relationships.

Автор для переписки:

Docherty J.P. – Weill-Cornell Medical College, 21 Bloomingdale Road, White Plains, NY 10605, USA. Tel.: +1 914 843 2541; fax: +1 914 234 7733; e-mail: jdocherty@cnsmail.com