

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АРИПИПРАЗОЛА: 26-НЕДЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕВОДА С ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ¹

Ю.С. Ли, С. Чунг, Й.-Н. Ли, Ю.С. Квон, Д.Х. Ким, Ч.Е. Ким, К.С. О, Я.-В. Ён, М.-С. Ли, М.Х. Лим, Х.-Р. Чанг, Ч.Ё. Ким

Корея

Во введении авторы указывают, что арипипразол является эффективным и безопасным антипсихотиком как при купирующей, так и при поддерживающей терапии больных шизофренией, в том числе при сравнении с галоперидолом [3, 4, 11, 12]. Длительное применение арипипразола (52 недели двойной слепой фазы и 26 недель «открытой продолженной» фазы) выявило сходную эффективность по сравнению с оланзапином при длительном лечении пациентов после купирования острой симптоматики, а также у стабилизированных больных шизофренией [1]. Кроме того, при использовании арипипразола отмечалась относительно низкая частота экстрапирамидной симптоматики (ЭПС), прибавки в весе и повышения уровня пролактина [1–4, 7, 9].

Для изучения эффективности поддерживающей терапии арипипразолом авторы провели проспективное, открытое исследование перехода с предшествующего антипсихотического лечения на арипипразол у больных шизофренией корейцев со стабильной симптоматикой. Результаты первых 12 недель исследования в большинстве случаев показали эффективность подобной тактики без проявлений эксацербации психоза и побочных эффектов терапии [6].

Целью данной работы являлось определение устойчивости полученных результатов при продолжении лечения до 26 недель. Исследование было рандомизированным, открытым, мультицентровым, с участием 26 центров по всей Корее. Его дизайн был сходен с применяемым ранее в двух крупных международных исследованиях [13, 16].

К критериям включения относились следующие: 1) возраст 18–65 лет; 2) диагноз шизофрении или

шизоаффективного расстройства по DSM-IV с необходимостью длительной антипсихотической терапии; 3) стабильность симптоматики при постоянной дозе антипсихотиков, как минимум, на протяжении 1 месяца; 4) отсутствие предшествующих госпитализаций в течение не менее 3 месяцев.

Критерии исключения: 1) назначение антипсихотика впервые в жизни; 2) использование клозапина в течение последних перед исследованием 3 месяцев; 3) нестабильность психического состояния; 4) анамнез поздней дискинезии или злокачественного нейролептического синдрома; 5) беременность или кормление грудью.

Всего было рандомизировано 292 пациента, из них 135 человек были распределены в группу, получающих арипипразол (47 мужчин и 88 женщин; средний возраст – 35,7±9,6 лет) и 31 человек – в группу больных, получающих другие антипсихотики (10 мужчин и 21 женщина; средний возраст – 37,2±11,4 лет). Длительность заболевания в основной группе составляла 6,3±6,3 лет, в контрольной – 8,0±6,2 лет. Шизофренией страдали 85,9% и 93,5% больных соответственно (остальные – шизоаффективным расстройством). В группе арипипразола у 53,3% больных была диагностирована параноидная форма шизофрении, у 23,0% – недифференцированная, у 8,1% – резидуальная и у 1 (5%) – дезорганизованная форма. В группе сравнения – 54,8%; 19,4%; 16,1% и 3,2% соответственно. Общая оценка по шкале PANSS составляла в группе арипипразола 49,5±14,7 баллов, в контрольной группе – 51,7±17,0 баллов; по субшкале позитивных расстройств – 11,2±3,7 и 10,9±4,3; негативных расстройств – 12,2±4,9 и 14,2±6,5; общепсихопатологических расстройств – 26,0±7,5 и 26,6±7,7 баллов соответственно. В целом, ни по одному из представленных показателей группы достоверно не различались.

Всем больным из группы арипипразола препарат назначался в начальной дозе 10 мг с возможностью ее дальнейшей коррекции в интервале 10–30 мг в

¹ Расширенный реферат статьи Lee J.-S., Chung S., Lee J.-N., Kwon J.S., Kim D.H., Kim Ch.E., Oh K.S., Jeon Y.-W., Lee M.-S., Lim M.H., Chang H.-R., Kim Ch.Y. Efficacy and tolerability of aripiprazole: A 26-week switching study from oral antipsychotics // Psychiat. Investig. 2010. Vol. 7. P. 189–195.

день в течение всего 26-недельного курса терапии. В группе сравнения использовался антипсихотик, отличный от принимаемого ранее; выбор препарата осуществлялся в соответствии с общепринятой клинической практикой. Принимаемый ранее препарат постепенно отменялся в течение первых двух недель после рандомизации.

Из 292 рандомизированных пациентов 186 (63,7%) завершили 12-недельное исследование, из которых 166 человек согласились продолжить терапию до 26 недель. Состояние этих больных оценивалось ежемесячно по шкале общего клинического впечатления – тяжесть/улучшение (CGI-S и CGI-I), шкале позитивной и негативной симптоматики (PANSS), шкале общей оценки функционирования (GAF), шкале оценки побочного действия (UKU) и нежелательных явлений, случившихся во время приема препарата (TEAEs).

Также на 26 неделе терапии оценивались степень достижения ремиссии (пропорция пациентов, достигших ремиссии на 26 неделе по сравнению с 12 неделями терапии) и ухудшения по сравнению с исходным уровнем. Ремиссия диагностировалась в следующих случаях: 1) общая оценка по PANSS – не более 60; 2) значение по шкале общего клинического впечатления (тяжесть) – 3 и ниже; 3) не более 4 баллов по четырем пунктам PANSS: бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, подозрительность/идеи преследования. Под ухудшением состояния понималось: 1) увеличение суммарной оценки по PANSS на 20% и более; 2) нарастание симптоматики более чем на 2 балла по любому из вышеперечисленных пунктов PANSS, за исключением случаев, когда оценка не превышала 3 баллов; 3) значение по шкале общего клинического впечатления (улучшение) – ≥ 6 (значительное ухудшение); 4) выбывание из исследования вследствие неэффективности терапии.

Из 166 включенных в продолженную фазу исследования пациентов 147 завершили исследование (119 чел. получали арипипразол, 28 чел. – другие препараты). На 26 неделе значения по шкале CGI-улучшение (LOCF-анализ¹) для пациентов, получавших арипипразол, составляли $2,92 \pm 1,16$ (95% доверительный интервал/ДИ= $2,72-3,12$), для пациентов группы сравнения – $2,81 \pm 1,25$ (95% ДИ= $2,35-3,26$). По шкале CGI-тяжесть выявлялась положительная динамика состояния пациентов контрольной группы ($p < 0,01$) при отсутствии таковой в основной ($p = 0,877$). Однако при использовании данной шкалы достоверных различий между группами при завершении исследования на 26 неделе терапии выявлено не было ($p = 0,10$). Аналогичные результаты обнаруживались и при оценке по шкале PANSS (суммарно и по субшкалам).

¹ Метод, учитывающий показатели пациентов, не только завершивших исследование, но и выбывших на его различных этапах.

При применении арипипразола ремиссия наблюдалась у 74,8% больных на 12 неделе лечения и у 72,6% пациентов – при окончании исследования. Среди тех, кто достиг ремиссии на 12 неделе терапии, 80,2% больных сохраняли ее уровень и на 26 неделе. Более того, 32,4% пациентов с недостаточно выраженной положительной динамикой при оценке на 12 неделе при продолжении приема арипипразола до 26 недели достигли ремиссии (в группе контроля таких больных было только 11,1%). Уровень ухудшения был относительно невысок – 6,4%.

При ОС-анализе² оценка социального функционирования по GAF на 26 неделе лечения составляла $69,0 \pm 11,5$, что достоверно отличалось от исходного уровня ($67,1 \pm 11,5$, $p < 0,05$).

О нежелательных явлениях (TEAEs) сообщали 25,2% пациентов, получавших арипипразол: наиболее часто жаловались на бессонницу (4,4%), головную боль (2,9%) и тошноту (2,9%). В группе больных, принимавших другие антипсихотики, наиболее часто встречалась дистония (2,5%). Сравнение по шкале оценки побочного действия (UKU) выявило достоверное снижение баллов гипокинезии, акатизии и аменореи в период с 12 по 26 недели лечения арипипразолом. Кроме того, в этих случаях при учете выраженности симптоматики тяжестью ≥ 2 продемонстрировано достоверное снижение побочных эффектов, связанных с уровнем пролактина.

Обсуждая полученные результаты авторы подчеркивают, что перевод на поддерживающую терапии арипипразолом стабильных амбулаторных больных шизофренией позволяет в большинстве случаев сохранять состояние ремиссии без серьезного ухудшения психического состояния пациентов и побочных эффектов (по данным исследования, как минимум, на протяжении 26 недель лечения).

Сравнение представленных данных с результатами других натуралистических исследований показывает их значительное сходство, в частности, в отношении оценок по шкале CGI-тяжесть [13, 16], а также уровню выбывания из исследования (49,7% vs 40% в CATIE [8]). Среди тех, кто достиг ремиссии на 12 неделе, примерно у 20% не удалось сохранить ремиссионное состояние при продолжении терапии до 26 недели, что соответствует данным, полученным в других работах [10, 15]. Как уже отмечалось, уровень ухудшения после 12 недель терапии составлял 12,4% [6], снизившись к концу исследования – 6,4%. Низкий уровень ухудшения симптоматики и относительно высокий уровень ремиссий (72,6%) на 26 неделе терапии, указывает, по мнению авторов, что перевод на арипипразол после применения других антипсихотиков является эффективным и безопасным подходом при лечении клинически стабильных больных шизофренией. Более того, часть

² Оценка осуществляется только с учетом показателей больных, завершивших исследование.

пациентов, у которых первоначально не было диагностировано ремиссионное состояние, достигли улучшения, соответствующего критериям ремиссии, к концу исследования (32,4%), и лишь 7,9%, находившихся в ремиссии при исходном обследовании, не смогли удержаться на этом уровне.

К 26 неделе терапии арипипразолом по сравнению с 12 неделями у меньшего числа больных отмечались побочные эффекты в виде гипокинезии, акатизии и аменореи, что соответствует результатам, полученным в других работах [3, 4]. Кроме того, арипипра-

зол в меньшем числе случаев вызывал метаболические побочные эффекты, прибавку в весе и увеличение уровня липидов [1, 7, 9]. Также в данном исследовании не было отмечено значимых изменений в уровне глюкозы крови у больных обеих групп.

Таким образом, авторы приходят к выводу, что клинически стабильные больные шизофренией могут быть с успехом переведены с предшествующей нейролептической терапии на лечение арипипразолом без ухудшения симптоматики и выраженных побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chrzanowski W.K., Marcus R.N., Torbeyns A., Nyilas M., McQuade R.D. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine // *Psychopharmacology (Berl)*. 2006. Vol. 189. P. 259–266.
2. Findling R.L., Robb A., Nyilas M., Forbes R.A., Jin N., Ivanova S. et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia // *Am. J. Psychiat.* 2008. Vol. 165. P. 1432–1441.
3. Kane J.M., Carson W.H., Saha A.R., McQuade R.D., Ingenito G.G., Zimbroff D.L. 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.
4. Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D., Saha A., Carson W.H., Ali M. 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. P. 325–337.
5. Kim C.Y., Shin Y.W., Joo Y.H., Hong J.P., Lee G.H., Choi S.K. Risperidone dosing pattern and clinical outcome in psychosis: an analysis of 1713 cases // *J. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 66. P. 887–893.
6. Kim C.Y., Chung S., Lee J.N., Kwon J.S., Kim do H., Kim C.E. et al. A 12-week, naturalistic switch study of the efficacy and tolerability of aripiprazole in stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2009. Vol. 24. P.181–188.
7. Kolotkin R.L., Corey-Lisle P.K., Crosby R.D., Kan H.J., McQuade R.D. Changes in weight and weight-related quality of life in a multicentre, randomized trial of aripiprazole versus standard of care // *Eur. Psychiat.* 2008. Vol. 23. P. 561–566.
8. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 1209–1223.
9. Marder S.R., McQuade R.D., Stock E., Kaplita S., Marcus R., Safferman A.Z. et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // *Schizophr. Res.* 2003. Vol. 61. P. 123–136.
10. Moeller K.E., Shireman T.I., Liskow B.I. Relapse rates in patients with schizophrenia receiving aripiprazole in comparison with other atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67. P. 1942–1947.
11. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R., Torbeyns A.F., Stock E.G., Ingenito G.G. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 64. P. 1048–1056.
12. Potkin S.G., Saha A.R., Kujawa M.J., Carson W.H., Ali M., Stock E. 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. P. 681–690.
13. Tandon R., Marcus R.N., Stock E.G., Riera L.C., Kostic D., Pans M. et al. A prospective, multicenter, randomized, parallel-group, open-label study of aripiprazole in the management of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in general psychiatric practice: Broad Effectiveness Trial With Aripiprazole (BETA) // *Schizophr. Res.* 2006. Vol. 84. P. 77–89.
14. Tandon R., Belmaker R.H., Gattaz W.F., Lopez-Ibor J.J. Jr., Okasha A., Singh B. et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 100. P. 20–38.
15. Weiden P.J., Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1995. Vol. 21. P. 419–429.
16. Wolf J., Janssen F., Lublin H., Salokangas R.K., Allain H., Smeraldi E. 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. P. 2313–2323.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АРИПИПРАЗОЛА: 26-НЕДЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕВОДА С ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ

Ю.С. Ли, С. Чунг, Й.-Н. Ли, Ю.С. Квон, Д.Х. Ким, Ч.Е. Ким, К.С. О, Я.-В. Ён, М.-С. Ли, М.Х. Лим, Х.-Р. Чанг, Ч.Ё. Ким

Цель: определить, сохраняется ли эффективность и переносимость поддерживающей терапии арипипразолом, продемонстрированная в 12-недельном исследовании, на протяжении 26 недель, в период продолженной фазы исследования.

Метод. Данное исследование являлось продолжением изучения перехода с предшествующей антипсихотической терапии на арипипразол у симптоматически стабильных больных шизофренией и шизоаффективным расстройством. Все пациенты были рандомизированы в группу арипипразола и группу больных, получающих другие антипсихотики.

Результаты. Первоначально, группа арипипразола (135 чел.) и контрольная группа (31 чел.) были сопоставлены по возрасту, полу, выраженности симптоматики по шкале позитивных и негативных расстройств, шкале общего клинического впечатления – тяжесть. К концу исследования среднее значение по шкале общего клинического впе-

чатления – улучшение составляло 2,92 (95% ДИ=2,72–3,12) в группе арипипразола и 2,81 (95% ДИ=2,35–3,26) в группе больных, принимавших другие препараты. В группе арипипразола уровень ремиссии на 12 и 26 неделях терапии составлял 74,8% и 72,6% соответственно. 80,2% больных в ремиссии на 12 неделе лечения сохраняли ее до конца исследования. Около ¼ больных, получавших арипипразол, указывали на 1 или более побочных эффектов, в частности, на бессонницу, головную боль и тошноту.

Выводы. В данном исследовании показано, что большинство клинически стабильных амбулаторных больных шизофренией сохраняют ремиссионное состояние после перехода на лечение арипипразолом, без проявлений выраженного ухудшения состояния или побочных эффектов на протяжении 26 недель.

Ключевые слова: арипипразол, поддерживающая терапия, смена терапии, шизофрения, шизоаффективное расстройство.

EFFICACY AND TOLERABILITY OF ARIPIPRAZOLE: A 26-WEEK SWITCHING STUDY FROM ORAL ANTIPSYCHOTICS

J.-S. Lee, S. Chung, J.-N. Lee, J.S. Kwon, D.H. Kim, Ch.E. Kim, K.S. Oh, Y.-W. Jeon, M.-S. Lee, M.H. Lim, H.-R. Chang, Ch.Y. Kim

Objective: To determine if the maintenance effectiveness and tolerability of aripiprazole demonstrated in a 12-week study were maintained in an extension phase (up to 26 weeks).

Methods: This study was the extension of our switching study from other antipsychotics to aripiprazole in symptomatically stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. All the patients were randomly assigned to the aripiprazole group or the non-aripiprazole group.

Results: At the baseline, the aripiprazole group (n=135) and the non-aripiprazole group (n=31) were comparable with respect to their mean ages, gender distribution, baseline Positive and Negative Syndrome Scale scores, and Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) scores. The study showed that the mean CGI-I score was 2.92 (95% CI: 2.72-3.12) in the aripiprazole group and 2.81 (95% CI: 2.35-3.26) in the non-aripiprazole

group at 26 weeks. In the aripiprazole group, the remission rates at 12 and 26 weeks were 74.8% and 72.6%, respectively, and 80.2% of the patients with remission at 12 weeks maintained their remission state until the end of the study. About one-fourth of the patients in the aripiprazole group reported one or more spontaneous treatment-emergent adverse events, such as insomnia, headache, and nausea.

Conclusion: This study suggested that most clinically stable outpatients with schizophrenia maintain their remission states after being switched to aripiprazole, without serious symptom aggravation and adverse events over a course of 26 weeks.

Key words: Aripiprazole, maintenance, switch, schizophrenia, schizoaffective disorder.

Автор для переписки:

Ch. Y. Kim – Department of Psychiatry, University of Ulsan College of Medicine, Asian Medical Center, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. Tel: +82-2-3010-3410, Fax: +82-2-485-8381, e-mail: cykim@amc.seoul.kr