

УДК 616.89–008.454 (615.86)

ВОРТИОКСЕТИН В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ К РИСПЕРИДОНУ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ*

Е. Мозен-заде, С. Байанати, К. Зиафат, Ф. Резаеи, Б. Месгарпур, Ш.Ахондзаде

Тегеран, Иран

Во введении авторы статьи указывают, что негативная симптоматика, выявляемая у больных шизофренией, с трудом поддается терапии [2, 3, 12]. В этих случаях используется ряд терапевтических стратегий, в частности, дополнительное назначение антидепрессантов [4, 10, 11], в том числе при недостаточной эффективности предшествующего лечения антипсихотиками [13]. Однако данный подход остается предметом дискуссий [9], поскольку в проведенных ранее систематических обзорах и мета-анализах недостаточно доказательств эффективности этой стратегии: указывается на ограничения рандомизированных клинических исследований и умеренную величину эффекта при применении антидепрессантов для аугментации антипсихотической терапии [7, 15]. Тем не менее, авторы подчеркивают важность проведения дальнейших исследований в этом направлении [1, 7].

В связи со сказанным, в представленной работе была изучена эффективность и безопасность адъюнктивной (в дополнение к антипсихотической) терапии вортиоксетином пациентов с шизофренией, в статусе которых отмечалась стабильная позитивная симптоматика и выраженные негативные расстройства.

Методы

Исследование проводилось с ноября 2017 года по апрель 2019 года и являлось 8-недельным, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым. Пациенты включались в исследование, если получали неизменную дозу рисперидона на протяжении, как минимум, 8 недель при стабильном

клиническом состоянии не менее 4 недель. Под клинической стабильностью понималось отсутствие изменений более чем на 20% при последовательной оценке тяжести симптоматики по шкале PANSS [8].

В исследование отбирались пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 50 лет, страдающие шизофренией свыше двух лет. Диагноз был подтвержден клиническим интервью для DSM-5 [5]. Тяжесть негативной симптоматики по PANSS должна была быть не менее 16 баллов до начала лечения вортиоксетином. При этом депрессивная симптоматика не должна была превышать 13 баллов по шкале Гамильтона или 3 баллов по соответствующему пункту шкалы PANSS.

В случаях, когда использование рисперидона в дозе до 6 мг сутки на протяжении 8 недель позволяло достичь стабилизации состояния, к терапии добавляли вортиоксетин 10 мг 2 раза в день или плацебо.

Результаты

После скрининга 128 пациентов 78 из них были рандомизированы, из которых 68 завершили исследование (по 34 в каждой группе). На момент рандомизации между группами не было различий по социодемографическим характеристикам, длительности заболевания, предшествующему антипсихотическому лечению, оценке по шкале PANSS, шкале депрессии Гамильтона, шкале экстрапирамидных симптомов (табл. 1). Средняя доза рисперидона составляла 4,10 мг в день (стандартное отклонение/СО=0,45) и 4,15 мг в день (СО=0,38) в группах вортиоксетина и плацебо соответственно.

Исходный уровень негативных симптомов по шкале PANSS был сопоставим в обеих группах (табл. 1). При этом терапевтическая редукция негативной симптоматики была более выражена в группе вортиоксетина по сравнению с группой плацебо:

*Расширенный реферат статьи Mozen-Zadeh E., Bayanati S., Ziafat R., Rezaei F., Mesgarpour B., Akhondzadeh Sh. Vortioxetine as adjunctive therapy to risperidone for treatment of patients with chronic schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial // J. Psychopharmacol. 2020. DOI: 1002.16197878/10126290898019142019609416

статистически значимые отличия выявлялись уже после 6 недель терапии (табл. 2). Аналогичный результат был получен для субшкалы общей психопатологической симптоматики и при суммарной оценке по шкале PANSS: при отсутствии различий показателей при рандомизации, обнаруживались статистически значимые преимущества вортиоксетина на 6 неделе лечения. В то же время, аугментация рisperидона вортиоксетином не обнаруживала преимуществ в отношении позитивной симптоматики, оцененной с помощью соответствующей субшкалы PANSS, по сравнению с монотерапией данным антипсихотиком. Также не было различий между исследуемыми группами при сравнении с исходным уровнем выраженности депрессивной симптоматики и экстрапирамидных расстройств. Переносимость лечения пациентами обеих групп была сопоставимой (табл. 3).

Переходя к обсуждению полученных результатов, авторы отмечают, что присоединение антидепрессантов стало обычной практикой при лечении пациентов с шизофренией [4, 10]. Указывается, что данные крупного мета-анализа адъюнктивной терапии антидепрессантами больных шизофренией, шизоаффективным и шизофреноформным расстройствами, включавшего 82 рандомизированных клинических исследования с общим числом больных 3608

человек [7], согласуются с результатами, полученными в реферируемой работе, в отношении более выраженной редукции негативной симптоматики по сравнению с уменьшением выраженности позитивных расстройств и общей симптоматики. В другом мета-анализе 42 клинических исследований [6] также были получены сходные результаты: при аугментации антидепрессантами антипсихотической терапии у больных шизофренией было выявлено улучшение негативной симптоматики в большей степени, чем общих симптомов при отсутствии различий в динамике позитивных симптомов. Однако в указанных мета-анализах, также как и в мета-анализе V.Terevnikov и соавт. [15], указывается на ряд ограничений включенных в них работ, в том числе отмечаются небольшое количество пациентов, гетерогенность выборки и различные механизмы действия, используемых в исследованиях антидепрессантов.

Авторы указывают, что вортиоксетин обладает мультимодальным механизмом действия, а также демонстрирует противовоспалительные и иммуномодулирующие влияния [14], что, как показано в ряде работ, может обуславливать патогенетическую обоснованность его назначения.

К ограничениям проведенного исследования авторы относят небольшой размер выборки, а

Таблица 1

Характеристики пациентов с шизофренией на момент рандомизации

Показатель	Рisperидон+вортиоксетин (N=34)	Рisperидон+плацебо (N=34)	p
Возраст (годы), среднее значение (СО)	34,44 (5,79)	32,88 (4,74)	0,229
мужчины : женщины, n (%)	24 (70,6%):10 (29,4%)	23 (67,6%):11 (32,4%)	0,800
Уровень образования, n (%)			
Неполное среднее	20 (58,8%)	19 (55,9%)	0,864
Среднее	10 (29,4%)	9 (26,5%)	
Высшее	4 (11,8%)	6 (17,6%)	
Курение, n (%)	28 (82,3%)	30 (88,2%)	0,519
Длительность заболевания (годы), среднее значение (СО)	9,35 (4,45)	8,71 (3,82)	0,522
Предшествующее антипсихотическое лечение, n (%)			
Рisperидон	20 (58,8%)	21 (61,7%)	0,810
Галоперидол	8 (23,5%)	9 (26,4%)	0,789
Флуфеназин	6 (17,64%)	7 (20,5%)	0,769
Оланзапин	7 (20,5%)	9 (26,4%)	0,584
Клозапин	3 (8,8%)	1 (2,9%)	0,364
HDRS, среднее значение (СО)	8,18 (1,68)	8,03 (1,42)	0,698
ESRS, среднее значение (СО)	1,29 (2,38)	1,41 (2,02)	0,827
PANSS, среднее значение (СО)			
Негативные симптомы	19,38 (3,36)	19,19 (3,15)	0,715
Позитивные симптомы	9,68 (2,25)	9,24 (2,02)	0,398
Общая психопатология	19,15 (4,12)	19,76 (5,04)	0,582
Всего	48,06 (6,89)	48,18 (6,50)	0,942

Динамика показателей тяжести расстройств по шкале PANSS

Недели терапии	Среднее значения изменений по сравнению с исходным уровнем (СО)		Различия средних (95% доверительный интервал)	t	p
	Рisperидон+ вортиоксетин (N=34)	Рisperидон+ плацебо (N=34)			
<i>PANSS негативные симптомы</i>					
Неделя 2	-0,18 (0,72)	0,03 (0,39)	-0,21 (-0,48 ÷ 0,07)	-1,47 (66,00)	0,145
Неделя 4	-0,71 (1,31)	-0,35 (0,95)	-0,35 (-0,91 ÷ 0,20)	-1,27 (60,06)	0,209
Неделя 6	-1,29 (1,92)	-0,41 (1,05)	-0,88 (-1,63 ÷ -0,13)	-2,36 (51,13)	0,022
Неделя 8	-2,41 (2,24)	-0,59 (1,40)	-1,82 (-2,73 ÷ -0,92)	-4,02 (55,19)	<0,001
<i>PANSS позитивные симптомы</i>					
Неделя 2	0,09 (0,51)	0,00 (0)	0,09 (-0,09 ÷ 0,27)	1,00 (33,00)	0,325
Неделя 4	0,09 (0,51)	0,00 (0)	0,09 (-0,09 ÷ 0,27)	1,00 (33,00)	0,325
Неделя 6	-0,21 (1,01)	-0,15 (0,50)	-0,06 (-0,44 ÷ 0,33)	-0,31 (66)	0,762
Неделя 8	-0,26 (1,02)	-0,21 (0,59)	-0,06 (-0,46 ÷ 0,35)	-0,29 (66)	0,773
<i>PANSS общая психопатология</i>					
Неделя 2	-0,12 (0,48)	0,00 (0)	-0,12 (-0,28 ÷ 0,05)	-1,44 (33,00)	0,160
Неделя 4	-0,12 (0,48)	0,00 (0)	-0,12 (-0,28 ÷ 0,05)	-1,44 (33,00)	0,160
Неделя 6	-0,50 (1,05)	-0,09 (0,29)	-0,41 (-0,79 ÷ -0,03)	-2,20 (37,92)	0,034
Неделя 8	-0,56 (1,21)	-0,15 (0,50)	-0,41 (-0,86 ÷ 0,04)	-1,83 (43,96)	0,074
<i>PANSS общая оценка</i>					
Неделя 2	-0,24 (0,92)	-0,06 (0,24)	-0,18 (-0,51 ÷ 0,15)	-1,08 (37,40)	0,287
Неделя 4	-0,74 (1,38)	-0,44 (0,86)	-0,29 (-0,85 ÷ 0,26)	-1,06 (55,32)	0,295
Неделя 6	-1,94 (1,98)	-0,76 (1,10)	-1,18 (-1,96 ÷ -0,40)	-3,02 (51,61)	0,004
Неделя 8	-3,15 (2,74)	-1,06 (1,50)	-2,09 (-3,16 ÷ -1,01)	-3,897 (51,04)	<0,001

Таблица 3

Побочные эффекты, выявляемые у пациентов исследуемых групп

Побочные эффекты	Рisperидон+ вортиоксетин (N=34)	Рisperидон+ плацебо (N=34)
Сонливость, n (%)	4 (11,8%)	4 (11,8%)
Головокружение, n (%)	4 (11,8%)	2 (5,8%)
Запор, n (%)	3 (8,8%)	4 (11,8%)
Диарея, n (%)	3 (8,8%)	2 (5,9%)
Метеоризм, n (%)	4 (11,8%)	3 (8,8%)
Тошнота, n (%)	4 (11,8%)	2 (5,9%)
Рвота, n (%)	5 (14,7%)	4 (11,8%)
Сухость во рту, n (%)	4 (11,8%)	3 (8,8%)

также использование в качестве антипсихотика рisperидона, и, таким образом, сделанные выводы необходимо с осторожностью распространять на

комбинацию вортиоксетина с другими антипсихотиками. Также не изучалось функционирование больных, динамика когнитивных нарушений, не использовались специальные шкалы для оценки выраженности негативной симптоматики. При этом подчеркивается, что хотя величина эффекта была относительно невелика у больных с персистирующей негативной симптоматикой существенным оказывается даже небольшое уменьшение выраженности негативных расстройств. Отмечается, что требуется изучение действия вортиоксетина у больных шизофренией при более длительном применении (более 8 нед.).

В заключении авторы указывают, что данное исследование является первым, оценивающим терапевтический эффект вортиоксетина в качестве препарата дополнительной терапии у больных шизофренией. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований данной проблемы, в частности сравнения вортиоксетина и других антидепрессантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akhondzadeh S., Moazen-Zadeh E. More ACTIONS needed to reach a consensus on adjunctive antidepressant therapy for negative symptoms of schizophrenia // *Evid. Based Ment. Health.* 2017. Vol. 20. P. 3.
2. Bobes J., Arango C., Garcia-Garcia M. et al. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study // *J. Clin. Psychiatry.* 2010. Vol. 71. P. 280–286.
3. Buckley P.F., Stahl S.M. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or cul-de-sac? // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol. 115. P. 93–100.
4. Chue P., Lalonde J.K. Addressing the unmet needs of patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: emerging pharmacological treatment options // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014. Vol. 10. P. 777–789.
5. First M.B., Williams J.B., Karg R.S. et al. User's Guide to Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders (SCID-5-CV) Clinical Version / Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2015.
6. Galling B., Vernon J.A., Pagsberg A.K. et al. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand.* 2018. Vol. 137. P. 187–205.
7. Helfer B., Samara M.T., Huhn M. et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Psychiatry.* 2016. Vol. 173. P. 876–886.
8. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1987. Vol. 13. P. 261–276.
9. Mao Y.M., Zhang M.D. Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: benefit or risk // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015. Vol. 11. P. 701–713.
10. Möller H.J., Czobor P. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015. Vol. 265. P. 567–578.
11. Remington G., Addington D., Honer W. et al. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults // *Can. J. Psychiatry.* 2017. Vol. 62. P. 604–616.
12. Schooler N.R., Buchanan R.W., Laughren T. et al. Defining therapeutic benefit for people with schizophrenia: focus on negative symptoms // *Schizophr. Res.* 2015. Vol. 162. P. 169–174.
13. Siskind D.J., Lee M., Ravindran A. et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2018. Vol. 52. P. 751–767.
14. Talmon M., Rossi S., Pastore A. et al. Vortioxetine exerts anti-inflammatory and immunomodulatory effects on human monocytes/macrophages // *Br. J. Pharmacol.* 2018. Vol. 175. P. 113–124.
15. Terevnikov V., Joffe G., Stenberg J.H. Randomized controlled trials of add-on antidepressants in schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015. Vol. 18. P. pii: pyv049. doi: 10.1093/ijnp/pyv049.

ВОРТИОКСЕТИН В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ К РИСПЕРИДОНУ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е. Мозен-заде, С. Байанати, К. Зиافات, Ф. Резаеи, Б. Месгарпур, Ш. Ахондзаде

Введение и цели: Вортиоксетин, новый антидепрессант, может стать методом выбора для дополнительной терапии шизофрении. Основной целью исследования было изучение влияния вортиоксетина на негативную симптоматику. Оценка позитивной, общей симптоматики и тяжести расстройства в целом, была второй целью.

Методы: 8-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование включало 78 пациентов стационара с длительным течением шизофрении на неизменной терапии респеридоном (4–6 мг/сут) в течение двух месяцев перед назначением вортиоксетина (10 мг 2 раза в сут) или плацебо. На протяжении всего исследования пациенты оценивались с помощью шкалы Позитивных и негативных синдромов (PANSS), Шкалы оценки экстрапирамидных симптомов и Шкалы депрессии Гамильтона. У всех пациентов на начало исследования балл по субшкале негативных

симптомов PANSS был больше или равен 16. Шестьдесят восемь пациентов закончили исследование.

Результаты: Вортиоксетин значимо улучшал негативную симптоматику через 8 недель по сравнению с началом исследования, и дополнительно, общий балл по шкале PANSS также был лучше, по сравнению с плацебо. Для негативной симптоматики средние различия (доверительный интервал 95%) были -1,82 (-2,73 – -0,92), для общего балла – -2,09 (-3,16 – -1,01). По позитивной и общей симптоматике значимых различий не выявлено.

Заключение: Это первое исследование, которое показывает, что вортиоксетин оказывает влияние на негативную симптоматику у пациентов с шизофренией как дополнительная терапия к антипсихотику.

Ключевые слова: антидепрессант, клиническое исследование, психоз, шизофрения, вортиоксетин.

VORTIOXETINE AS ADJUNCTIVE THERAPY TO RISPERIDONE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC SCHIZOPHRENIA: A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL

Е. Mozen-Zadeh, S. Bayanati, K. Ziafat, F. Rezaei, B. Mesgarpour, Sh. Akhondzadeh

Introduction and objectives: Vortioxetine, a novel antidepressant, may be an interesting candidate for adjunctive therapy of schizophrenia. Our primary objective was to investigate the effect of vortioxetine on negative symptoms, with the assessment of positive, general psychopathology and total symptoms as our secondary goal.

Methods: This was an eight-week randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial, in which 78 inpatients with chronic schizophrenia were stabilized with risperidone (4–6 mg/day) for two months before being assigned to adjunctive vortioxetine (10mg b.i.d.) or placebo. The patients were assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Extrapyramidal Symptom Rating Scale and Hamilton Depression Rating Scale during the study course. All participants had a PANSS negative symptoms subscale score of ≥ 16 at baseline. Sixty-eight patients completed the trial.

Results: Vortioxetine improved the negative symptoms score as the primary outcome and total PANSS score as a secondary outcome significantly better than placebo from baseline to end point at week 8, accompanied by significant time \times treatment interactions and effect sizes (negative symptoms: mean difference (95% confidence interval – CI) = -1.82 (-2.73 to -0.92); total scores: mean difference (95% CI) = -2.09 (-3.16 to -1.01). No significant difference was detected for changes in positive symptoms score or PANSS general psychopathology score as the other secondary outcomes from baseline to endpoint between the two treatment arms. The incidence of adverse events was comparable between groups.

Conclusions: This is the first study to provide evidence for the therapeutic effect of vortioxetine on negative symptoms as an adjunctive to treatment with antipsychotics in patients with schizophrenia.

Keywords: antidepressant, clinical trial, psychosis, schizophrenia, vortioxetine.