

## ГОДИЧНОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОЛАНЗАПИНА, РИСПЕРИДОНА И ГАЛОПЕРИДОЛА НА НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ\*

Р. С. Е. Киф<sup>1</sup>, К. А. Янг<sup>2</sup>, С. Л. Рок<sup>2</sup>, С. Е. Пардон<sup>3</sup>, Дж. М. Голд<sup>4</sup>, А. Брейер<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Кафедра психиатрии и поведенческих наук медицинской школы университета Дьюк, Дарем, США; <sup>2</sup>Исследовательские лаборатории Лилли, Индианаполис, США; <sup>3</sup>Кафедра психиатрии университета Альберты, Эдмонтон, Канада; <sup>4</sup>Исследовательский центр психиатрии, Мэриленд, США*

Указывается, что у пациентов с шизофренией наблюдается нарушение нейрокогнитивных функций: вербальной памяти, исполнительных функций, внимания/вигилитета, речевой беглости, обработки информации и скорости моторных реакций, которые могут достигать 2 стандартных отклонений (SD) ниже средних показателей контрольной группы здоровых пациентов (5, 13, 21, 27, 30, 40, 46). Данные изменения являются элементом заболевания, а не вторичными последствиями терапии нейролептиками или течения болезни, так как у пациентов с впервые выявленным психозом уже наблюдаются данные нарушения (2, 3, 11, 23, 28, 47, 50). Эти нарушения могут быть причиной функциональных расстройств (15, 17, 23, 54, 55). Следовательно, фармакотерапия, направленная на коррекцию нейрокогнитивной дисфункции, вероятно, будет улучшать долгосрочные результаты лечения у пациентов с шизофренией.

Хотя, в основном, было признано, что атипичные антипсихотики оказывают положительный эффект при лечении нейрокогнитивных нарушений по сравнению с типичными (4, 6, 9, 10, 12, 16, 20, 25, 28, 29, 35, 36, 41, 42, 44, 45, 49, 53, 56), следует отметить несколько исключений (14, 18).

Было высказано предположение, что атипичные нейролептики (оланзапин, кветиапин, рисперидон и зипразидон) эффективны при нейрокогнитивных нарушениях у пациентов с шизофренией, уменьшают вредные воздействия экстрапирамидных побочных эффектов (EPS), связанных с приемом типичных нейролептиков, а также снижают потребность

в антихолинергических препаратах, и, следовательно, уменьшают вероятность связанных с ними нарушений когнитивных функций. Однако многие из этих исследований имели методологические ограничения: малые объемы выборок, оценки без применения слепого метода, отсутствие рандомизации, неправильную дозировку и ограниченную длительность лечения. В ходе недавних исследований, улучшенных в методологическом плане, включавших большую рандомизированную выборку с двухлетней продолжительностью, было установлено, что более низкие дозы галоперидола оказывают менее вредные воздействия на нейрокогнитивную функцию (18, 24, 33), что равноценно лечению рисперидоном пациентов с хронической шизофренией (18), но не столь эффективно, как терапия оланзапином (33) или рисперидоном (24) во время первого эпизода.

О сравнительном воздействии различных атипичных нейролептиков на нейрокогнитивную функцию известно очень мало. В ходе одного раннего пилотного исследования было сделано предположение, что оланзапин более эффективен в лечении нейрокогнитивных расстройств, чем рисперидон или галоперидол у пациентов на ранних этапах шизофрении (41). Тем не менее, в ходе многочисленных исследований было установлено, что оланзапин и рисперидон были одинаково эффективными в улучшении когнитивных функций при шизофрении (24) и улучшение состояния пациентов наблюдалось после перехода на зипразидон с оланзапина, рисперидона или галоперидола (25). У пациентов с резистентной к лечению формой шизофрении, которые принимали высокие дозы оланзапина или рисперидона, наблюдался положительный эффект со стороны нейрокогнитивных функций по сравнению

\*Расширенный реферат статьи, опубликованной в Schizophrenia Research. – 2006. – Vol. 81. – P. 1–15.

с пациентами, которые принимали высокие дозы клозапина или галоперидола (4). По сравнению с предыдущими исследованиями, данное исследование включает большую выборку, объективное сравнение дозировок, назначенных в соответствии с текущими рекомендациями, отсутствие пациентов, резистентных к терапии, и расширенную батарею нейропсихологических тестов.

Воздействие на нейрокогнитивные функции оценивалось у 414 пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством, в процессе 52-недельного двойного слепого рандомизированного исследования лечения оланзапином, рисперидоном или галоперидолом.

Было высказано предположение, что при терапии оланзапином улучшение нейрокогнитивных функций после года лечения происходит в большей степени, чем при лечении рисперидоном и галоперидолом.

### Материал и методы

Данный проект (F1D-MC-HGGN) осуществлялся с июля 1999 до ноября 2000 в 39 исследовательских центрах США и Канады и спонсировался исследовательскими лабораториями Лилли (Lilly Research Laboratories).

В исследовании принимали участие пациенты от 18 до 55 лет (средний возраст составлял 39 лет), соответствующие критериям шизофрении или шизоаффективного расстройства по DSM-IV, имевшие на 1 визите оценку не менее 4 баллов по, как минимум, 2 пунктам субшкалы позитивных симптомов PANSS (31) и 18 и более баллов BPRS (39) (табл. 2); 40,6% всех пациентов в предыдущем году госпитализировались в психиатрический стационар. Продолжительность заболевания должна была быть не менее 2 лет со времени первой госпитализации и/или постановки диагноза/начала лечения. Другими критериями исключения являлись: любые значительные неврологические расстройства, травмы головы с потерей сознания, тяжелые заболева-

ния, грозившие летальным исходом (в течение 1 года) или реанимацией (в течение 6 месяцев), длительность интервала QTc больше 450 мс, некорригуемый гипо- или гипертиреозидизм, агранулоцитоз на момент исследования, беременность или кормление грудью у пациенток, аллергия на исследуемый препарат, зависимость (по DSM-IV) от веществ (кроме кофеина и никотина) в течение последних 2 месяцев, лечение депо-нейролептиками, обратимыми ингибиторами моноаминоксидазы в течение 2 недель, терапия клозапином или применение электросудорожной терапии (ЭСТ) в течение 1 месяца до включения в исследование.

Был разрешен параллельный постоянный прием антидепрессантов за исключением флувоксамина и лития. Разрешался прием по острым показаниям вальпроевой кислоты, карбамазепина, противорвотных средств и стероидов.

Разрешался прием бензодиазепинов/снотворных (<40 мг диазепам-эквивалентной дозы в день), но не одновременно, прием необходимо было прекратить за 48 час. до исследования нейрокогнитивных функций.

Бензтропин или бипериден (до 6 мг/день) разрешалось принимать в ходе исследования для контроля ЭПС в минимально возможной дозировке; профилактический их прием был запрещен.

Пациенты (n=414) рандомизировались двойным слепым методом в соотношении 1:1:1 для 52 недель терапии оланзапином (от 5 до 20 мг/день), рисперидоном (от 2 до 10 мг/день) или галоперидолом (от 2 до 19 мг/день). В течение первых 8 недель допускалось гибкое расписание дозировок, в последующем назначалась фиксированная дозировка на усмотрение исследователя. Скрининговый период длился от 5 до 9 дней. Пациенты должны были продолжать прием препаратов, которые им обычно назначались, до рандомизации во время визита 2 (исходный уровень). Пациенты могли ранее принимать оланзапин или рисперидон, но это систематически не анализировалось, потому что дозировки препаратов и время лечения широко варьировались.

Таблица 1

#### Демографические и клинические показатели

| Переменные                            | Оланзапин<br>n=159 | Рisperидон<br>n=158 | Галоперидол<br>n=97 | Всего<br>n=414 | Значения p        |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------|
| Пол: мужской, n (%)                   | 115 (72,3)         | 111 (70,3)          | 69 (71,1)           | 295 (71,3)     | 0,92 <sup>a</sup> |
| Национальность: n(%)                  |                    |                     |                     |                | 0,20 <sup>a</sup> |
| Европейцы                             | 95 (59,7)          | 101 (63,9)          | 51 (52,6)           | 247 (59,7)     |                   |
| Африканцы                             | 43 (27,0)          | 43 (27,2)           | 31 (32,0)           | 117 (28,3)     |                   |
| Западные азиаты                       | 2 (1,3)            | 0                   | 0                   | 2 (0,5)        |                   |
| Восточные/юго-восточные азиаты        | 3 (1,9)            | 2 (1,3)             | 1 (1,0)             | 6 (1,4)        |                   |
| Латиноамериканцы                      | 13 (8,2)           | 6 (3,8)             | 9 (9,3)             | 28 (6,8)       |                   |
| Другие национальности                 | 3 (1,9)            | 6 (3,8)             | 5 (5,2)             | 14 (3,4)       |                   |
| Средний возраст ± SD (лет)            | 38,4±7,90          | 39,5±8,25           | 39,8±8,32           | 39,1±8,13      | 0,26 <sup>b</sup> |
| возраст начала заболевания ± SD (лет) | 23,0±7,04          | 23,3±7,19           | 22,6±6,66           | 23,0±7,00      | 0,98 <sup>b</sup> |
| Диагноз: n (%)                        |                    |                     |                     |                |                   |
| Шизофрения                            | 105 (66)           | 117 (74)            | 68 (70)             | 290 (70)       | 0,30 <sup>a</sup> |
| Шизоаффективный психоз                | 54 (34)            | 41 (26)             | 29 (30)             | 124 (30)       |                   |

Примечания: <sup>a</sup> – частота анализировалась при помощи двухстороннего точного критерия Фишера; <sup>b</sup> – средние значения анализировались при помощи суммы квадратов вариант Типа III, включая лечение, исследователя и их взаимодействие.

В течение первых 4 недель требовались еженедельные визиты, после 4 недель – визиты раз в 2 недели, потом – ежемесячные визиты. Через 52 недели от начала набора пациентов, был прекращено исследование галоперидола в связи со сложностями набора участников.

Оценка нейрокогнитивных функций проводилась на исходном уровне и на 8, 24 и 52 неделях. Весь комплекс исследований занимал 90 мин. и производился в установленном последовательном порядке. Следующие функции оценивались в ходе исследований (результаты указаны в скобках). До окончательного определения результаты выполнения тестов по каждой когнитивной функции «взвешивались» с применением определенного коэффициента. Присвоение коэффициента значимости основывалось на мнении авторов по поводу относительной важности каждого результата, включая соотношение его с функциональными исходами. Исполнительная функция, часть В (время завершения соответствует такому же значению части А) и 64-карточная версия WCST (персевераторные ошибки, заполненные категории; 26); обучение и память, AVLT Рея с тестом выбора Кроуфорда (всего воспроизведенных слов (коэффициент 2); число слов при отсроченном воспроизведении) (52) и сложная фигура Рея-Остеррица (сумма баллов немедленного воспроизведения (коэффициент 2), сумма баллов отсроченного воспроизведения); скорость обработки информации, WAIS-R (шкала интеллекта взрослых по Векслеру) числовых символов (сырые баллы, коэффициент 2), часть А (время завершения); внимание/вигилантность, тест на непрерывную деятельность (34); рабочая память, WAIS-3 тест буквенных и числовых последовательностей (всего правильных пунктов); беглость речи, контролируемый устный ассоциативный тест (общее количество слов) и тест категорий (общее количество слов); зрительно-пространственные способности, сложная фигура Рея-Остеррица (скорость копирования); моторная функция, коммутационная панель Пердью (общее количество прорезей).

При вычислении композитного балла все функции были взвешены в равной степени кроме исполнительной функции и функции обучения и памяти, которым был присвоен коэффициент 2 по причине их тесной связи с функциональными исходами и количеством тестов для их оценки. На основе стандартов исходного уровня или эмпирически полученных коэффициентов были разработаны три композитных балла нейрокогнитивных функций. Они основывались на предложенных протоколом коэффициентах значения и охватывали результаты выполнения всех тестов. Два из этих композитных баллов были стандартизованы по исходным данным всей выборки (выборочные композитные баллы), а третий – по опубликованным нормам (7, 8, 26, 37, 48, 57, 58), каждый балл контролировался по возрасту и полу. Стандартизированные z-показатели вычислялись путем вычитания баллов пациента,

вычитания соответствующей средней величины выборки на исходном уровне или нормативной средней и деления на SD для соответствующего измерения. Из данных усредненных z-показателей затем выводились композитные баллы для тех пациентов, у которых было проведено не менее 75% запланированных нейропсихологических тестов.

Психическая патология оценивалась по PANSS, депрессия оценивалась по шкале Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS) (19), а уровень тревожности – по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A) (38). В группах лечения сравнивали количество пациентов с клиническим ответом и пациентов, состояние которых стабилизировалось. Клинический ответ определялся по снижению общего балла PANSS на 20% и более от исходного уровня ко времени любого последующего обследования. Стабилизация состояния определялась по общему баллу PANSS, увеличение которого не должно было превышать 20% по сравнению с исходным уровнем не менее чем в течение 1 месяца. У пациентов с исходным количеством баллов по отдельным пунктам 4 или меньше, которые достигли клинического ответа или стабилизации, критериями обострения заболевания являлись: оценка по любому пункту субшкалы позитивных симптомов PANSS более 4 при увеличении более или равному 2 (например, с 3 до 5); или при балле по отдельным пунктам субшкалы позитивных симптомов PANSS более или равным 4 и увеличении суммы баллов субшкалы позитивных симптомов по крайней мере на 4 балла; или госпитализация.

Под нежелательным явлением, требующим неотложной медицинской помощи (TEAE), понимали явление, имевшее место впервые во время исследования или усугубившееся по сравнению с исходным уровнем. Частота TEAE сравнивалась в группах лечения при помощи двухстороннего точного критерия Фишера. Клинические лабораторные анализы проводились на исходном уровне, на 8, 24 и 52 неделях. Шкала непроизвольных патологических движений (AIMS), шкала акатизии Барнса, и шкала Симпсон-Ангус оценивались каждую неделю в течение 4 недель, каждые 2 недели до 8 недель, а затем каждый месяц в течение всего исследования.

Частота исходных характеристик оценивалась с помощью двухстороннего точностного критерия Фишера, а средние показатели сравнивались при помощи анализа переменных (ANOVA).

Для проведения первичного определенного протоколом анализа пациенты, прошедшие исходное и одно последующее обследование нейрокогнитивных функций, включались в анализ учета результатов последнего наблюдения (LOCF) среднего изменения от исходного уровня до завершения исследования (8, 24, и 52 недели). Вторичный анализ наблюдаемых случаев (OC), который включал только пациентов с непропущенной оценкой по композитным баллам, осуществляемой в определенный период времени, также проводился во всех трех

временных точках. Пациентов оценивали в зависимости от назначенного лечения. Дисперсионные анализы ковариантов (ANCOVA) для оценки нейрокогнитивных функций включали возраст, исходный уровень, терапию и исследователя.

Исследовательский анализ без множественных сравнений проводился на основе индивидуальных оценок.

Причины прекращения исследования, доля комплаентных пациентов, частота пациентов, принимающих бензодиазепины или антихолинергические препараты, показатели шкал AIMS, акатизии Барнса и Симпсон-Ангус анализировались по категориям в группах с помощью двухстороннего точностного критерия Фишера. Средние значения изменений по PANSS, MADRS, HAMA, весу, лабораторным показателям, шкалам AIMS, акатизии Барнса и Симпсона-Ангуса оценивались по сумме квадратов Типа III ANOVA, включая сроки лечения и исследователя. Различия по времени прекращения исследования анализировались с помощью теста Каплан-Мейера для оценки выживания. Если на исследовательский центр приходилось меньше 2 пациентов, полученные данные объединяли с данными других небольших исследовательских центров. Все исследования производились на двухстороннем уровне достоверности 0,05 без поправок для множественных сравнений.

## Результаты

После завершения исследования было обнаружено, что 17,7% пациентов группы оланзапина, 14,1% пациентов группы рисперидона и 18,6% пациентов группы галоперидола не принимали нейролептики до рандомизации. Более того, примерно 25,8% от всех пациентов путем рандомизации был назначен нейролептик, который они принимали еще до включения в исследование. У пациентов, завершивших исследование, средняя доза оланзапина составила 12,3 мг/день, рисперидона – 5,2 мг/день, а доза галоперидола – 8,2 мг/день. Значительно меньше пациентов, принимавших оланзапин (40,9%) и рисперидон (48,1%), по сравнению с галоперидолом (61,9%) принимали антихолинергические препара-

ты в ходе исследования (точностный критерий Фишера  $p < 0,01$ ). Процент пациентов, принимавших бензодиазепины в ходе исследования, незначительно отличался в разных группах лечения (оланзапин – 37,1%; рисперидон – 38,6% и галоперидол – 41,2%).

Процент пациентов, завершивших исследование, был следующим: 40,3% пациентов группы оланзапина, 34,2% – группы рисперидона и 27,8% пациентов группы галоперидола. Сравнения в парах с помощью кривых выживания Каплан-Мейера показали значительное различие в сроках прерывания исследования по разным причинам между группами оланзапина и галоперидола (логарифмический ранговый критерий  $p = 0,02$ ), другие сравнения не были значимыми. Средние (доверительный интервал 95%) сроки прерывания исследования по разным причинам составили 220 дней для пациентов группы оланзапина, 145 дней для пациентов группы рисперидона и 94 дней для пациентов группы галоперидола. Причины прерывания исследования представлены в табл. 2. Во всех группах лечения 61% пациентов были признаны соответствующими назначенному лечению во время участия в исследовании. Пациенты, пропустившие 5 и более дней исследования препарата или принимавшие дозировку больше назначенной, исключались из активной сравнительной фазы исследования.

Сравнивались исходные характеристики пациентов рандомизированных до и после прекращения лечения галоперидолом. Из пациентов, рандомизированных до прекращения лечения галоперидолом, 32% были женщинами, 58% – европеоидами, средний возраст составлял 39,4 лет, а средний общий балл по PANSS составлял 82,1 на исходном уровне.

Из пациентов, рандомизированных после прекращения лечения галоперидолом, 24% были женщинами, 62% европеоидами, средний возраст составлял 38,7 лет, а средний общий балл по PANSS составлял 84,9 на исходном уровне. Эти исходные характеристики значительно не отличались при сравнении пациентов, рандомизированных до и после прекращения лечения галоперидолом. Однако, средний позитивный показатель по PANSS у

Таблица 2

Характеристики пациентов

| Причина прерывания лечения        | Olz<br>n=159 n(%) | Ris<br>n=158n (%) | Hal<br>n=97n(%) | Значения $p^a$ |             |             |       |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------|-------------|-------------|-------|
|                                   |                   |                   |                 | Olz vs. Ris    | Olz vs. Hal | Ris vs. Hal | Всего |
| Нежелательное явление             | 15 (9,4)          | 24 (15,2)         | 14 (14,4)       | 0,13           | 0,23        | 1,00        | 0,26  |
| Удовлетворительный ответ          | 0                 | 1 (0,6)           | 1 (1,0)         | 0,50           | 0,38        | 1,00        | 0,53  |
| Недостаточная эффективность       | 20 (12,6)         | 18 (11,4)         | 16 (16,5)       | 0,86           | 0,46        | 0,26        | 0,50  |
| Несоблюдение дальнейшего контроля | 14 (8,8)          | 7 (7,2)           | 12 (7,6)        | 0,84           | 0,82        | 1,00        | 0,92  |
| Решение пациента                  | 20 (12,6)         | 14 (14,4)         | 20 (12,7)       | 1,00           | 0,71        | 0,71        | 0,91  |
| Решение врача                     | 3 (1,9)           | 2 (1,3)           | 2 (2,1)         | 1,00           | 1,00        | 0,64        | 0,90  |
| Несоответствие критериям          | 22 (13,8)         | 25 (15,8)         | 16 (16,5)       | 0,64           | 0,60        | 1,00        | 0,80  |
| Решение спонсора                  | 1 (0,6)           | 2 (1,3)           | 0               | 0,62           | 1,00        | 0,53        | 0,62  |
| Заполнение протокола              | 64 (40,3)         | 54 (34,2)         | 27 (27,8)       | 0,30           | 0,06        | 0,33        | 0,13  |

Примечания: Olz – оланзапин, Ris – рисперидон, Hal – галоперидол, vs=против; <sup>a</sup> – частота, анализируемая при помощи двухстороннего точного критерия Фишера.

пациентов, рандомизированных до прекращения лечения галоперидолом, был значительно ниже по сравнению с пациентами, рандомизированными после прекращения лечения галоперидолом (20,8 против 22,1 соответственно;  $t(412) = -2,7$ ,  $p = 0,007$ ).

На основании анализа средних изменений композитного нейрокогнитивного балла выборки по сравнению с исходным уровнем с учетом результатов последнего наблюдения (LOCF), не наблюдалось значительных различий между группами лечения на 8, 24 или 52 неделе (табл. 3; рис.1). На всех временных этапах наблюдалось значительное улучшение состояния пациентов во всех группах. На 52 неделе z-показатель, основанный на выборочном композитном среднем  $\pm$  SD был  $0,17 \pm 0,51$  в группе оланзапина ( $p < 0,01$ ),  $0,18 \pm 0,46$  в группе рисперидона ( $p < 0,01$ ) и  $0,12 \pm 0,49$  в группе галоперидола ( $p = 0,04$ ).

Основываясь на анализе ОС на 52 неделе, изменения композитных баллов по сравнению с показателями выборки на исходном уровне значительно различались в группе галоперидола и группах оланзапина ( $F(1,109) = 8,28$ ,  $p < 0,01$ ) и рисперидона ( $F(1,109) = 4,28$ ,  $p = 0,04$ ). Не наблюдалось статистически значимых различий между пациентами, принимавшими оланзапин и рисперидон ( $F(1,109) = 1,18$ ,  $p = 0,28$ ). Среднее изменение значительно улучшилось к концу исследования в группах оланзапина ( $p < 0,01$ ) и рисперидона ( $p < 0,01$ ), в отличие от группы галоперидола ( $p = 0,91$ ).

Отсутствие значительных изменений в группе галоперидола, возможно, частично связано с тем, что у одного из пациентов этой группы значительно ухудшилось состояние в промежутке между 24 и 52 недель лечения. Даже если не принимать во внимание этот факт, в группе галоперидола все равно не выявлялось статистически значимого улучшения ( $p = 0,29$ ; среднее изменение с учетом данных упомянутого пациента  $0,01$ , без учета –  $0,10$ ). Результаты пациентов, рандомизированных до прекращения исследования галоперидола и завершив-

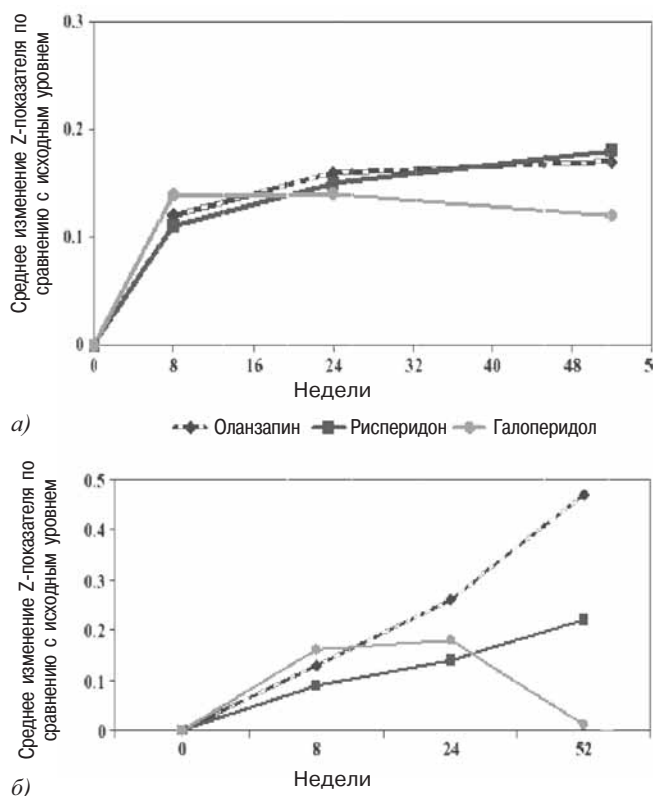


Рис. 1 а). Показатели переноса данных последнего наблюдения по визитам (от исходного уровня до окончания 52 недели): среднее изменение Z-показателя суммарного балла, основанное на исходных данных выборки всех рандомизированных пациентов. Значения  $p$  в группах на 52 неделе: оланзапин  $p < 0,001$ ; рисперидон  $p < 0,001$ ; галоперидол  $p = 0,037$ . Значения  $p$  в парах групп на 52 неделе: оланзапин против рисперидона  $p = 0,716$ ; оланзапин против галоперидола  $p = 0,403$ ; рисперидон против галоперидола  $p = 0,251$ ;  
б). Случаи, наблюдаемые во время визитов (от исходного уровня до окончания 52 недели): среднее изменение Z-показателя суммарного балла, основанное на исходных данных выборки всех рандомизированных пациентов. Значения  $p$  в группах на 52 неделе: оланзапин  $p < 0,001$ ; рисперидон  $p < 0,001$ ; галоперидол  $p = 0,907$ . Значения  $p$  в парах групп на 52 неделе: оланзапин против рисперидона  $p = 0,280$ ; оланзапин против галоперидола  $p = 0,005$ ; рисперидон против галоперидола  $p = 0,041$ . Модели включают исследователя, терапию, исходный уровень и возраст

Таблица 3

Композитный балл нейрокогнитивных функций, основанный на исходных данных выборки

| Неделя | Терапия | n   | Средний исходный уровень $\pm$ SD | Средний показатель конечного значения $\pm$ SD | Значение $p^a$ в группах | Изменение конечных значений |                                   |      |
|--------|---------|-----|-----------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------|
|        |         |     |                                   |                                                |                          | Среднее $\pm$ SD            | Значение $p$ в парах <sup>b</sup> |      |
| 8      | Olz     | 130 | $0,04 \pm 0,90$                   | $0,16 \pm 0,93$                                | $< 0,01$                 | $0,12 \pm 0,42$             | O vs. R                           | 0,81 |
|        | Ris     | 131 | $-0,02 \pm 0,82$                  | $-0,09 \pm 0,82$                               | $< 0,01$                 | $0,11 \pm 0,44$             | O vs. H                           | 0,72 |
|        | Hal     | 76  | $-0,01 \pm 0,78$                  | $0,13 \pm 0,78$                                | $< 0,01$                 | $0,14 \pm 0,41$             | R vs. H                           | 0,58 |
| 24     | Olz     | 132 | $0,03 \pm 0,89$                   | $0,19 \pm 0,96$                                | $< 0,01$                 | $0,16 \pm 0,49$             | O vs. R                           | 0,99 |
|        | Ris     | 131 | $-0,02 \pm 0,82$                  | $0,14 \pm 0,83$                                | $< 0,01$                 | $0,15 \pm 0,48$             | O vs. H                           | 0,73 |
|        | Hal     | 76  | $-0,01 \pm 0,78$                  | $0,13 \pm 0,81$                                | 0,01                     | $0,14 \pm 0,46$             | R vs. H                           | 0,74 |
| 52     | Olz     | 132 | $0,03 \pm 0,89$                   | $0,20 \pm 0,97$                                | $< 0,01$                 | $0,17 \pm 0,51$             | O vs. R                           | 0,72 |
|        | Ris     | 131 | $-0,02 \pm 0,82$                  | $0,17 \pm 0,81$                                | $< 0,01$                 | $0,18 \pm 0,46$             | O vs. H                           | 0,40 |
|        | Hal     | 76  | $-0,01 \pm 0,78$                  | $0,11 \pm 0,86$                                | 0,04                     | $0,12 \pm 0,49$             | R vs. H                           | 0,25 |

Примечания: изменение среднего значения с учетом результатов последнего наблюдения до завершения исследования; n – количество пациентов, у которых имеются как показатели исходного уровня, так и результаты в конечной точке; Olz – оланзапин, Ris – рисперидон, Hal – галоперидол; <sup>a</sup> – внутригрупповое значение  $p$  основывалось на критерии Стьюдента; <sup>b</sup> – межгрупповые значения  $p$  получали путем суммирования квадратов по типу III ANOVA, включая возраст, исходный уровень, терапию и исследователя.

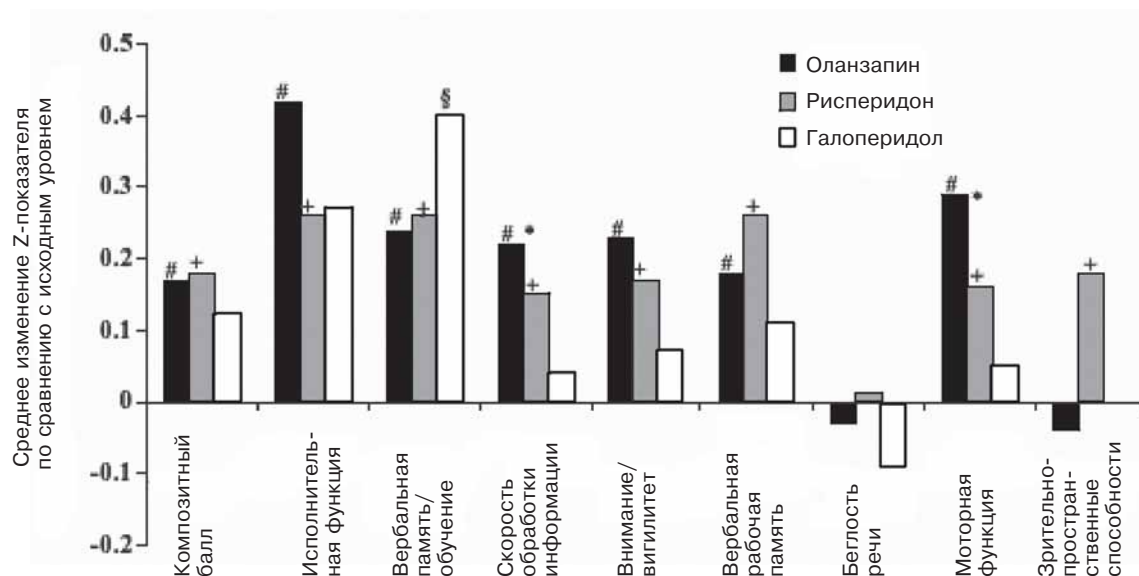


Рис. 2. Перенос данных последнего наблюдения (от исходного уровня до окончания 52 недели): среднее значение Z-показателя изменения нейрокогнитивных функций в баллах, основанное на исходных данных выборки всех рандомизированных пациентов. \* значительное различие между группами оланзапина и галоперидола; # значительное улучшение в группе оланзапина; + значительное улучшение в группе рисперидона; \$ значительное улучшение в группе галоперидола

ших исследование через 52 недели лечения, сравнивали с результатами пациентов, включенных после изменения протокола. У этих пациентов во время каждого визита в течение 52 недель проводился анализ ОС, давший результаты, сходные с вышеуказанными.

На основании среднего изменения композитного нейрокогнитивного балла выборки по сравнению с исходным уровнем с учетом результатов последнего наблюдения (LOCF) на 52 неделе, не отмечалось значительных отличий от нормы в разных группах. У групп оланзапина и рисперидона наблюдалось значительное улучшение (для обеих групп  $p < 0,01$ ), тенденция к изменению намечалась в группе галоперидола ( $p = 0,08$ ).

Основываясь на анализе ОС на 52 неделе, изменения композитных баллов по сравнению с показателями выборки на исходном уровне, отличия от нормативных данных были значимо выше в группе галоперидола по сравнению как с группой оланзапина ( $F(1,107) = 4,66$ ,  $p = 0,03$ ), так и с группой рисперидона ( $F(1,107) = 5,18$ ,  $p = 0,03$ ), тогда как между группами оланзапина и рисперидона не отмечалось существенных различий. Имело место значительное улучшение в группах оланзапина ( $p < 0,01$ ) и рисперидона ( $p < 0,01$ ) в отличие от группы галоперидола ( $p = 0,87$ ). Отсутствие изменений ( $p = 0,28$ ) в группе галоперидола, возможно, частично связано с пациентом, у которого отмечалось значительное ухудшение состояния (среднее изменение с учетом данных упомянутого пациента 0,04, без учета – 0,18).

Анализы среднего изменения показателей по сравнению с исходным уровнем по отдельным когнитивным функциям с учетом результатов последнего наблюдения (LOCF) за 52 недели, показали,

что у пациентов, получавших оланзапин, наблюдалось гораздо более значительное улучшение скорости обработки информации и моторных функций, чем у пациентов, принимавших галоперидол ( $F(1,307) = 7,90$ ,  $p < 0,01$  и  $F(1,306) = 4,29$ ,  $p = 0,04$  соответственно, рис. 2). Не отмечалось значительных различий показателей по отдельным когнитивным функциям между группой рисперидона и любой из остальных групп (оланзапина или галоперидола). У пациентов, принимавших оланзапин, наблюдалось улучшение всех нейрокогнитивных функций (у всех  $p = 0,04$ ) кроме зрительно-пространственного восприятия и беглости речи. У пациентов, принимавших рисперидон, наблюдалось улучшение всех нейрокогнитивных функций (у всех  $p < 0,05$ ) кроме беглости речи. У пациентов, принимавших галоперидол, улучшились только обучение и память ( $p < 0,01$ ). Похожий профиль был получен и при анализе среднего изменения показателей по сравнению с исходным уровнем с учетом результатов последнего наблюдения (LOCF) по отдельным когнитивным функциям на 52 неделе, основанного на нормативных данных.

ANOVA (анализ переменных) для среднего изменения LOCF с исходного уровня до 8 недели по баллам PANSS (субшкалы позитивных, негативных симптомов и суммарный балл) не выявил статистически значимых различий между группами лечения. Среднее изменение LOCF к 52 неделе не показало статистически значимых различий между группами оланзапина и рисперидона или группами рисперидона и галоперидола. Тем не менее, в завершение 52 недели у пациентов, принимавших оланзапин, наблюдалось более значительное улучшение по сравнению с группой галоперидола по баллам субшкалы позитивных симптомов PANSS

(F (1355)=5,80, p=0,02) и суммарному баллу PANSS (F (1355)=9,04, p<0,01) со значительной тенденцией к негативным баллам PANSS (F (1355)=3,55, p=0,06). Во всех группах лечения наблюдалось значительное улучшение через 52 недели LOCF по всем трем показателям PANSS (p<0,02). Не отмечалось значительных различий между группами по MADRS или HAMA (табл. 4). Среди пациентов с клиническим ответом не было значительных различий по частоте обострений между группами (оланзапин – 13,3% (8/60); рисперидон – 26,6% (17/75); галоперидол – 25,7% (9/35); p=0,15). Среди пациентов со стабилизацией состояния не было значительных различий по частоте обострений между группами оланзапина (11,6%; 15/129) и рисперидона (22,3%; 27/121; p=0,03), также не наблюдалось значительных различий с группой галоперидола (22,2%; 16/72). Соотношения среднего изменения LOCF в композитном когнитивном балле составной выборки и изменении по баллам PANSS (субшкал позитивных, негативных симптомов и суммарного балла), а также общего балла по шкале Симпсон-Ангус в каждой группе лечения выявили значительную зависимость между изменением композитного когнитивного балла составной выборки и изменениями суммы баллов по субшкале негативных симптомов PANSS (r=0,254, p=0,003), суммарного балла PANSS (r=0,281, p=0,001) и показателей по шкале Симпсон-Ангус (r=0,277, p=0,001) у пациентов, принимавших оланзапин. Имела место значительная зависимость между средним изменением LOCF в композитном когнитивном балле составной выборки и изменением суммарного балла PANSS (r=0,183, p=0,037) и показателя по шкале Симпсон-Ангус (r=0,226, p=0,010) у пациентов, принимавших рисперидон.

Среди пациентов, принимавших галоперидол, не наблюдалось значимой зависимости данных показателей. Когда использовались средние изменения наблюдаемых случаев, только в группе оланзапина наблюдалась значительная зависимость между средним изменением композитного когнитивного балла составной выборки и средним изменением суммы баллов по субшкале негативных симптомов PANSS (r=0,328, p=0,011).

Нежелательные явления, наблюдавшиеся более чем у 10% пациентов в любой из групп или те, по которым имелись значительные отличия между группами, представлены в табл. 5. Масса тела, уровень холестерина, глюкозы (не натощак), пролактина и триглицеридов представлены в табл. 6. У значительно большего количества пациентов групп оланзапина (13,8%) и рисперидона (10,8%) по сравнению с группой галоперидола (2,1%; p<0,01 и p=0,01 соответственно) наблюдался набор веса как нежелательное явление. Набор веса был значительно больше в группе оланзапина, чем в группах рисперидона (F(1,356)=7,65, p<0,01) и галоперидола (F(1,356)=43,41, p<0,01). Пациенты группы рисперидона набирали больше веса, чем пациенты группы галоперидола (F(1,356)=17,21, p<0,01). Среднее изменение уровня триглицеридов было значительно выше в группе оланзапина по сравнению с группой рисперидона (F(1,196)=6,42, p=0,01). Других значимых различий между группами оланзапина и галоперидола или группами рисперидона и галоперидола не отмечалось. Среднее изменение уровня холестерина было значительно выше в группе оланзапина по сравнению с группами рисперидона (F(1,257)=8,90, p=0,03) и галоперидола (F(1,257)=9,23, p=0,03). Среднее изменение уровня пролактина было значительно

Таблица 4

Динамика симптоматики (от исходного уровня до 52 недели)

|                                  | Терапия | Исходный уровень<br>±SD | Изменения к завершению исследования |              |                         |             |             |       |
|----------------------------------|---------|-------------------------|-------------------------------------|--------------|-------------------------|-------------|-------------|-------|
|                                  |         |                         | n                                   | Средний ± SD | Значения p <sup>a</sup> |             |             |       |
|                                  |         |                         |                                     |              | Olz vs. Ris             | Olz vs. Hal | Ris vs. Hal | Всего |
| PANSS<br>(общий показатель)      | Olz     | 82,6±13,1               | 153                                 | -12,4 ±16,0  | 0,11                    | <0,01       | 0,12        | 0,01  |
|                                  | Ris     | 84,1±14,7               | 148                                 | -9,5 ±15,5   |                         |             |             |       |
|                                  | Hal     | 82,7±14,1               | 94                                  | -7,6±16,3    |                         |             |             |       |
| PANSS<br>(позитивный показатель) | Olz     | 21,2±4,4                | 153                                 | -4,3±4,9     | 0,18                    | 0,02        | 0,22        | 0,15  |
|                                  | Ris     | 21,4±4,9                | 148                                 | -3,6±5,5     |                         |             |             |       |
|                                  | Hal     | 21,4±4,5                | 94                                  | -3,1±5,8     |                         |             |             |       |
| PANSS<br>(негативный показатель) | Olz     | 20,6±5,3                | 153                                 | -2,5±5,3     | 0,16                    | 0,06        | 0,52        | 0,04  |
|                                  | Ris     | 21,0±5,3                | 148                                 | -1,6±4,9     |                         |             |             |       |
|                                  | Hal     | 20,7±5,5                | 94                                  | -1,5±4,8     |                         |             |             |       |
| MADRS                            | Olz     | 13,2±8,7                | 153                                 | -2,9±8,3     | 0,42                    | 0,09        | 0,33        | 0,45  |
|                                  | Ris     | 14,1±9,3                | 150                                 | -2,2±8,7     |                         |             |             |       |
|                                  | Hal     | 14,4±10,2               | 92                                  | -1,7±7,9     |                         |             |             |       |
| HAMA                             | Olz     | 9,6±6,3                 | 153                                 | -2,1±5,3     | 0,49                    | 0,35        | 0,74        | 0,37  |
|                                  | Ris     | 10,2±6,6                | 150                                 | -1,6±6,1     |                         |             |             |       |
|                                  | Hal     | 10,9±7,0                | 92                                  | -1,5±6,1     |                         |             |             |       |

Примечания: Olz – оланзапин, Ris – рисперидон, Hal – галоперидол, vs – против; <sup>a</sup> – средние значения анализировались при помощи суммы квадратов вариант Типа III, включая лечение, исследователя и их взаимодействие.

Нежелательные явления, требующие неотложной медицинской помощи

|                     | Olz n(%)  | Ris n(%)  | Hal n(%)  | Значения p <sup>a</sup> |             |             |       |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|-------------|-------------|-------|
|                     |           |           |           | Olz vs. Ris             | Olz vs. Hal | Ris vs. Hal | Всего |
| Сонливость          | 41 (25,8) | 31 (19,6) | 18 (18,6) | 0,23                    | 0,22        | 0,87        | 0,30  |
| Депрессия           | 28 (17,6) | 31 (19,6) | 11 (11,3) | 0,67                    | 0,21        | 0,12        | 0,21  |
| Головная боль       | 27 (17,0) | 40 (25,3) | 20 (20,6) | 0,08                    | 0,51        | 0,45        | 0,20  |
| Бессонница          | 26 (16,4) | 36 (22,8) | 20 (20,6) | 0,16                    | 0,41        | 0,76        | 0,34  |
| Тревожность         | 25 (15,7) | 28 (17,7) | 16 (16,5) | 0,65                    | 0,86        | 0,87        | 0,88  |
| Тошнота             | 24 (15,1) | 19 (12,0) | 13 (13,4) | 0,51                    | 0,86        | 0,85        | 0,73  |
| Набор веса          | 22 (13,8) | 17 (10,8) | 2 (2,1)   | 0,50                    | <0,01       | 0,01        | <0,01 |
| Боль                | 20 (12,6) | 24 (15,2) | 7 (7,2)   | 0,52                    | 0,21        | 0,08        | 0,16  |
| Ринит               | 19 (11,9) | 31 (19,6) | 19 (19,6) | 0,07                    | 0,11        | 1,00        | 0,12  |
| Галлюцинации        | 18 (11,3) | 18 (11,4) | 11 (11,3) | 1,00                    | 1,00        | 1,00        | 1,00  |
| Нервозность         | 18 (11,3) | 23 (14,6) | 17 (17,5) | 0,41                    | 0,19        | 0,60        | 0,36  |
| Сухость во рту      | 17 (10,7) | 14 (8,9)  | 11 (11,3) | 0,71                    | 1,00        | 0,52        | 0,80  |
| Диарея              | 15 (9,4)  | 18 (11,4) | 15 (15,5) | 0,59                    | 0,16        | 0,35        | 0,34  |
| Головокружение      | 15 (9,4)  | 16 (10,1) | 16 (16,5) | 0,85                    | 0,11        | 0,17        | 0,21  |
| Акатизия            | 14 (8,8)  | 20 (12,7) | 24 (24,7) | 0,28                    | <0,01       | 0,02        | <0,01 |
| Тремор              | 13 (8,2)  | 11 (7,0)  | 13 (13,4) | 0,83                    | 0,20        | 0,12        | 0,21  |
| Параноидная реакция | 10 (6,3)  | 14 (8,9)  | 10 (10,3) | 0,41                    | 0,34        | 0,83        | 0,48  |
| Нарушения мышления  | 10 (6,3)  | 16 (10,1) | 6 (6,2)   | 0,23                    | 1,00        | 0,36        | 0,40  |
| Рвота               | 10 (6,3)  | 18 (11,4) | 13 (13,4) | 0,12                    | 0,07        | 0,69        | 0,12  |
| Возбуждение         | 7 (4,4)   | 17 (10,8) | 8 (8,2)   | 0,04                    | 0,27        | 0,67        | 0,09  |
| Запор               | 6 (3,8)   | 18 (11,4) | 6 (6,2)   | 0,01                    | 0,38        | 0,19        | 0,03  |

Примечания: Olz – оланзапин, Ris – рисперидон, Hal – галоперидол, vs – против; <sup>a</sup> – частота анализировалась при помощи двухстороннего точностного критерия Фишера только у пациентов, прошедших, как минимум, одно обследование после исходного уровня, включая лечение, исследователя и их взаимодействие.

выше в группах рисперидона против оланзапина ( $F(1,309)=69,82$ ,  $p<0,01$ ) и рисперидона против галоперидола ( $F(1,309)=28,39$ ;  $p<0,01$ ), в то время как не наблюдалось статистических различий между группами оланзапина и галоперидола ( $p=0,07$ ). Среднее изменение уровня глюкозы (не натощак) не отличалось значительно в разных группах. Среднее общее значение AIMS у пациентов, принимавших галоперидол, было значительно выше, чем у пациентов, принимавших оланзапин ( $F(1,355)=5,27$ ,  $p=0,02$ ) и рисперидон ( $F(1,355)=4,96$ ,  $p=0,03$ ), без существенных различий в группах оланзапина и рисперидона ( $p=0,95$ ) (табл. 6). Подобным образом, по среднему значению общего изменения баллов, набранных по шкале акатизии Барнс, у пациентов, получавших галоперидол, наблюдалось значительное ухудшение по сравнению с группами оланзапина ( $F(1,356)=14,05$ ,  $p<0,01$ ) и рисперидона ( $F(1,356)=7,45$ ,  $p<0,01$ ), без существенных различий в группах оланзапина и рисперидона ( $p=0,25$ ). Также, у значительно меньшего количества пациентов групп оланзапина (8,8%) и рисперидона (12,7%) по сравнению с группой галоперидола (24,7%;  $p<0,01$  и  $p<0,02$  соответственно) наблюдалась акатизия как нежелательное явление. По среднему показателю количества баллов по шкале Симпсон-Ангус существенных различий в группах не наблюдалось.

## Обсуждение

В соответствии с определенным протоколом первичным анализом с учетом результатов последнего наблюдения (LOCF) от исходного уровня до конечной точки измерения, все три вида фармакотерапии (оланзапин, рисперидон и галоперидол) были эквивалентны в отношении улучшения нейрокогнитивных функций на 8, 24 и 52 неделях лечения. Композитные баллы когнитивных функций, основанные либо на исходных показателях выборки, либо на нормативных данных, значительно улучшились во всех временных периодах в группах оланзапина и рисперидона, но не в группе галоперидола. В ходе вторичного (согласно протоколу) анализа улучшение было более ярко выражено у пациентов группы оланзапина по сравнению с группой галоперидола (это не относится к пациентам группы рисперидона в оценке по баллам субшкалы позитивных симптомов PANSS и LOCF в конце 52 недели, но не в конце 8 недели). Не отмечалось существенных различий в улучшении по PANSS между группами рисперидона и галоперидола или оланзапина и рисперидона.

Данные результаты показывают, что различие между воздействием типичных и атипичных препаратов на когнитивные расстройства может быть не так велико, как считалось ранее (32, 41). В отличие

Таблица 6

## Безопасность и лабораторные показатели в конце 52 недели по сравнению с исходным уровнем

| Переменные                  | Терапия | n   | Средний исходный уровень $\pm$ SD | Средний показатель изменения к концу исследования $\pm$ SD | Значения $p^a$ |             |             |       |
|-----------------------------|---------|-----|-----------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------|-------------|-------------|-------|
|                             |         |     |                                   |                                                            | Olz vs. Ris    | Olz vs. Hal | Ris vs. Hal | Всего |
| Вес (кг)                    | Olz     | 152 | 88,14 $\pm$ 20,38                 | 3,00 $\pm$ 7,87                                            |                |             |             |       |
|                             | Ris     | 150 | 86,14 $\pm$ 18,65                 | 0,81 $\pm$ 6,26                                            | <0,01          | <0,01       | <0,01       | <0,01 |
|                             | Hal     | 94  | 88,82 $\pm$ 17,94                 | -2,34 $\pm$ 4,80                                           |                |             |             |       |
| Холестерин (мг/дл)          | Olz     | 111 | 175,35 $\pm$ 71,01                | 8,97 $\pm$ 31,41                                           |                |             |             |       |
|                             | Ris     | 113 | 171,82 $\pm$ 83,71                | -2,38 $\pm$ 25,38                                          | <0,01          | <0,01       | 0,66        | 0,11  |
|                             | Hal     | 71  | 171,32 $\pm$ 79,59                | -3,72 $\pm$ 24,41                                          |                |             |             |       |
| Глюкоза, не натощак (мг/дл) | Olz     | 111 | 90,42 $\pm$ 46,90                 | 10,44 $\pm$ 51,46                                          |                |             |             |       |
|                             | Ris     | 113 | 93,88 $\pm$ 56,34                 | 1,19 $\pm$ 34,27                                           | 0,08           | 0,16        | 0,92        | 0,67  |
|                             | Hal     | 71  | 93,18 $\pm$ 51,92                 | 0,60 $\pm$ 57,26                                           |                |             |             |       |
| Пролактин (нг/мл)           | Olz     | 136 | 23,92 $\pm$ 24,95                 | -9,73 $\pm$ 23,15                                          |                |             |             |       |
|                             | Ris     | 130 | 22,87 $\pm$ 27,41                 | 18,75 $\pm$ 31,23                                          | <0,01          | 0,07        | <0,01       | <0,01 |
|                             | Hal     | 81  | 20,18 $\pm$ 24,85                 | -2,37 $\pm$ 25,84                                          |                |             |             |       |
| Триглицериды (мг/дл)        | Olz     | 96  | 160,51 $\pm$ 117,02               | 31,58 $\pm$ 131,61                                         |                |             |             |       |
|                             | Ris     | 95  | 216,82 $\pm$ 280,54               | -34,04 $\pm$ 222,25                                        | 0,01           | 0,10        | 0,84        | 0,14  |
|                             | Hal     | 40  | 156,15 $\pm$ 158,63               | -22,27 $\pm$ 117,38                                        |                |             |             |       |
| AIMS (общий показатель)     | Olz     | 152 | 1,70 $\pm$ 2,95                   | 0,09 $\pm$ 2,91                                            |                |             |             |       |
|                             | Ris     | 150 | 2,24 $\pm$ 3,89                   | 0,12 $\pm$ 3,67                                            | 0,95           | 0,02        | 0,03        | 0,23  |
|                             | Hal     | 93  | 2,69 $\pm$ 3,79                   | 1,13 $\pm$ 4,36                                            |                |             |             |       |
| Общий балл по Барнс         | Olz     | 153 | 0,67 $\pm$ 0,94                   | -0,18 $\pm$ 0,92                                           |                |             |             |       |
|                             | Ris     | 150 | 0,65 $\pm$ 1,01                   | 0,01 $\pm$ 1,13                                            | 0,25           | <0,01       | <0,01       | <0,01 |
|                             | Hal     | 93  | 0,75 $\pm$ 0,99                   | 0,41 $\pm$ 1,26                                            |                |             |             |       |
| Общий балл по Симпсон-Ангус | Olz     | 153 | 1,85 $\pm$ 2,91                   | -0,73 $\pm$ 2,92                                           |                |             |             |       |
|                             | Ris     | 149 | 1,81 $\pm$ 2,88                   | -0,06 $\pm$ 3,16                                           | 0,06           | 0,21        | 0,71        | 0,08  |
|                             | Hal     | 94  | 2,28 $\pm$ 3,76                   | -0,22 $\pm$ 3,65                                           |                |             |             |       |

Примечания: Olz – оланзапин, Ris – рисперидон, Hal – галоперидол, vs – против; n – общее количество пациентов разных групп лечения, имеющих исходный уровень и результаты обследований после исходного уровня; <sup>a</sup> – средние значения анализировались при помощи суммы квадратов вариант Типа III, включая лечение, исследователя и их взаимодействие.

от многих предыдущих исследований (22, 59), данное исследование обладало несколькими методологическими преимуществами. В ходе данного исследования применялось объективное сравнение дозирования, назначенных в соответствии с текущими рекомендациями, не было пациентов, резистентных к терапии и применялся расширенный набор нейропсихологических тестов. Выборка была достаточно велика, включала 414 пациентов, исследование имело двойной слепой рандомизированный дизайн, чего не было во многих исследованиях, проведенных к настоящему времени, а также существенной была длительность исследования – 1 год. Возможно, наибольшим методологическим преимуществом данного исследования над многими предыдущими была дозировка препаратов. Пациенты, получавшие галоперидол путем рандомизации, принимали среднюю дозу 8,2 мг в день (410 мг хлорпромазин-эквивалента). Эта дозировка значительно ниже, чем средняя дозировка типичных нейролептиков (736 мг хлорпромазин-эквивалента), используемых в качестве сравнения с атипичными нейролептиками в предыдущих исследованиях лечения нейрокогнитивных расстройств (22). Несмотря на неабсолютную достоверность статистических показателей,

улучшение нейрокогнитивных функций у пациентов, получавших относительно низкие дозы галоперидола в данном исследовании, позволяет судить о том, что преимущество атипичных нейролептиков при воздействии на нейрокогнитивные функции частично связано с приемом высоких доз типичных препаратов. Несмотря на методологические различия между данным исследованием и исследованиями низких дозирования галоперидола (18, 24, 33) и ограничение непосредственного сравнения, эффект воздействия на нейрокогнитивные функции галоперидола был, приблизительно, равен 0,2 в каждом из 4 исследований. Схожесть результатов этих исследований позволяет предположить, что прием галоперидола в сравнительно низких дозах может вызывать незначительный положительный эффект на нейрокогнитивные функции.

Три ограничения в данном исследовании требуют более детального обсуждения. Во-первых, на исходном уровне около 18% пациентов группы оланзапина и 14% пациентов группы рисперидона лечились оланзапином или рисперидоном соответственно, и 26% всех пациентов при рандомизации получили свою предыдущую терапию. Данный недостаток дизайна исследования, возможно, снизил

способность данного исследования полностью выявить воздействие лечения. Следовательно, положительные воздействия на нейрокогнитивные функции и купирование патологических симптомов могут быть недооценены, что может сказаться при введении нового лечения в клиническую практику, когда пациентам чаще всего назначают лечение, исключая то, что по каким-либо причинам недавно не подошло пациентам. Одним из методов снижения влияния предыдущего лечения мог бы стать метод, при котором устанавливается период вымывания без приема препарата (41), но данная стратегия не была принята по этическим причинам, в связи с опасностью развития синдрома отмены препарата. Во-вторых, прекращение исследования галоперидола в связи со сложностью набора участников было указано в официальном протоколе. Таким образом, данное решение создало для включения пациентов в исследование разные условия. Возможно, разнообразие вариантов, созданное такой поправкой, снизило чувствительность исследования при определении клинических различий. В-третьих, значительные различия между терапией галоперидолом и двумя атипичными нейролептиками, выявленные при анализе наблюдаемых случаев, зависели от средних показателей неожиданно ухудшения нейрокогнитивных функций у пациентов, принимавших галоперидол, в конце исследования. Причины подобного ухудшения пока не выяснены. Так как это одно из немногих исследований, в которых сообщалось о потенциальном положительном воздействии терапии галоперидолом на нейрокогнитивные функции, возможно, данное положительное воздействие галоперидола является временным или ограниченным у пациентов, прервавших лечение по каким-либо другим причинам. Как отмечалось в результатах, значительная доля ухудшения показателей в группе галоперидола была связана с ухудшением у одного пациента. Однако в предыдущей работе указывалось, что число пациентов, у которых наблюдалось улучшение когнитивных функций ограничивалось теми, у которых, наряду с этим, наблюдалась более выраженная редукция симптоматики и меньшие побочные эффекты (33), и у которых поэтому вероятность прерывания исследования была меньше.

Что касается отдельных когнитивных функций, особенно скорости обработки информации и моторных функций, больший эффект наблюдался в группе оланзапина по сравнению с группой галоперидола. Не наблюдалось значительных различий по состоянию отдельных нейрокогнитивных функций у пациентов групп оланзапина и рисперидона. Терапия оланзапином характеризовалась специфическим улучшением исполнительных функций, обучения и памяти, скорости обработки информации, внимания/вигилитета, вербальной рабочей памяти и моторной функции. Терапия рисперидоном характеризовалась всеми вышеперечисленными признаками и улучшением зрительно-пространственной

памяти. У пациентов группы галоперидола значительно улучшились через 52 недели только память и обучение. Характер достигнутого улучшения показывает, что терапия атипичными нейролептиками частично имеет преимущество по влиянию на побуждения к действию и внимание и соответствует предыдущим сообщениям о специфическом положительном влиянии оланзапина на внимание и скорость обработки информации при первом эпизоде шизофрении (33) и при резистентной к лечению форме шизофрении (4). Данные, полученные в ходе данного исследования, не подтвердили различия, о которых сообщал S.E.Purdon и соавт. (41), который сравнивал оланзапин и рисперидон у меньшего количества пациентов, причем доза рисперидона была высокой (6,1 мг) относительно настоящих стандартов, особенно у пациентов на ранних этапах заболевания. Результаты текущего исследования больше соответствуют другому исследованию сравнения оланзапина и рисперидона с большой выборкой (24). Сходные результаты этих исследований с большой выборкой скорее подчеркивают схожесть влияния рисперидона и оланзапина на улучшение когнитивных функций, чем их различия.

Значительно больше пациентов группы оланзапина или рисперидона по сравнению с группой галоперидола набрали вес, и это было отмечено как нежелательное явление. По сравнению с группой рисперидона, группа оланзапина имела значительно более высокие средние показатели изменений веса, уровня холестерина и триглицеридов. По сравнению с группой галоперидола, группа оланзапина имела значительно более высокие средние показатели уровня холестерина. В группе оланзапина наблюдалось снижение уровня пролактина, в то время как он повышался в группе рисперидона. По сравнению с группой галоперидола группа рисперидона имела значительно более высокие средние показатели изменения уровня пролактина. Все измерения безопасности проводились не натощак и, следовательно, были подвержены влиянию со стороны недавнего приема пищи, что было особо важно при измерении уровня триглицеридов (51). Общие баллы по шкалам AIMS и Барнс были значительно повышены в группе галоперидола по сравнению с группами оланзапина и рисперидона. Относительная важность различных побочных эффектов нейролептиков для влияния на качество жизни является противоречивой и варьирует у разных пациентов (43), хотя, в целом, атипичные препараты оказывают более благоприятный эффект на качество жизни пациентов (1).

В результате исследования гипотеза о том, что лечение оланзапином оказывает более выраженное воздействие на нейрокогнитивные функции, чем лечение рисперидоном или галоперидолом у пациентов с шизофренией, не подтвердилась. В действительности, анализ среднего изменения LOCF позволил предположить, что три препарата, применяе-

мые в данном исследовании, существенно не отличались по своей эффективности в отношении нейрокогнитивных функций. Определенный протоколом вторичный анализ позволил предположить, что оланзапин более эффективно, чем галоперидол, купирует симптомы за 52 недели, в то время как

рисперидон существенно не отличался от оланзапина или галоперидола. Дополнительные анализы показателей отдельных когнитивных функций позволили предположить, что рисперидон и оланзапин чаще приводили к значительному улучшению специфических областей когнитивного статуса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Awais A.G., Voruganti L.N. Quality of life and new antipsychotics in schizophrenia. Are patients better off? // *Int. J. Soc. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 45. – P. 268–275.
2. Bilder R.M., Turkel E., Lipschutz-Broch L., Lieberman J.A. Antipsychotic medication effects on neuropsychological functions // *Psychopharm.* – 1992. – Vol. 28. – P. 353–366.
3. Bilder R.M., Goldman R.S., Robinson D. et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 549–559.
4. Bilder R.M., Goldman R.S., Volavka J. et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 1018–1028.
5. Braff D.L., Heaton R., Kuck J. et al. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 48. – P. 891–898.
6. Buchanan R.W., Holstein C., Breier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance // *Biol. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 36. – P. 717–725.
7. Cornblatt B.A., Keilp J.G. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1994. – Vol. 20. – P. 31–46.
8. Crawford J.R., Steward L.E., Moore J.W. Demonstration of savings on the AVLT and development of a parallel form // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* – 1989. – Vol. 11. – P. 975–981.
9. Cuesta M.J., Peralta V., Zarzuela A. Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 48. – P. 17–28.
10. Daniel D.G. Comparison of risperidone and clozapine on clinical and cognitive functions in psychotic disorders // *Biol. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 35. – P. 667.
11. Erlenmeyer-Kimling L., Cornblatt B. Attentional measures in a study of children at high-risk for schizophrenia // *J. Psychiatr. Res.* – 1978. – Vol. 14. – P. 93–98.
12. Gallhofer B., Lis S., Meyer-Lindenberg A., Krieger S. Cognitive dysfunction in schizophrenia: a new set of tools for the assessment of cognition and drug effects // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999. – Vol. 395. – P. 118–128.
13. Goldberg T.E., Ragland J.D., Torrey E.F. et al. Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 47. – P. 1066–1072.
14. Goldberg T.E., Greenberg R.D., Griffin S.J. et al. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 162. – P. 43–48.
15. Green M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? // *Am. J. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 153. – P. 321–330.
16. Green M.F., Marshall Jr.B.D., Wirshing W.C. et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? // *Am. J. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – P. 799–804.
17. Green M.F., Kern R.S., Braff D.L., Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? // *Schizophr. Bull.* – 2000. – Vol. 26. – P. 119–136.
18. Green M.F., Marder S.R., Glynn S.M. et al. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone // *Biol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 51. – P. 972–978.
19. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised, Publication ADM 76 338 ed. US Department of Health, Education, and Welfare, Bethesda, Md., 1976.
20. Hagger C., Buckley P., Kenny J.T. et al. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine // *Biol. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 34. – P. 702–712.
21. Harvey P.D., Keefe R.S.E. Cognitive impairment in schizophrenia and implications of atypical neuroleptic treatment // *CNS Spectr.* – 1997. – Vol. 2. – P. 1–11.
22. Harvey P.D., Keefe R.S.E. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 176–184.
23. Harvey P.D., Howanitz E., Parrella M. et al. Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites // *Am. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155. – P. 1080–1086.
24. Harvey P.D., Davidson M., DeSmedt G. et al. Treatment of cognitive impairments in early psychosis with risperidone vs. low dose haloperidol. Presented at the International Congress on Schizophrenia Research. – Colorado Springs, 2003.
25. Harvey P.D., Meltzer H., Simpson G.M. et al. Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 66. – P. 101–113.
26. Heaton R.K. Wisconsin Card Sorting Test Manual // Psychological Assessment Resources. – Odessa, FL, 1993.
27. Heinrichs R.W., Zakzanis K.K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence // *Neuropsychology.* – 1998. – Vol. 12. – P. 426–444.
28. Hoff A.L., Riordan H., O'Donnell D.W. et al. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients // *Am. J. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 149. – P. 898–903.
29. Hoff A.L., Harris D., Faustman W.O. et al. A neuropsychological study of early onset schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 1996. – Vol. 20. – P. 21–28.
30. Javitt D.C., Doneshka P., Grochowski S., Ritter W. Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 52. – P. 550–558.
31. 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.
32. Keefe R.S.E., Silva S.G., Perkins D.O., Lieberman J.A. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis // *Schizophr. Bull.* – 1999. – Vol. 25. – P. 201–222.
33. Keefe R.S.E. et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first episode psychosis: A randomized double-blind trial of olanzapine versus haloperidol // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161. – P. 985–995.
34. Keilp J.G., Herrera J., Stritzke P., Cornblatt B.A. The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): III. Brain functioning during performance of numbers and shapes subtasks // *Psychiatry Res.* – 1997. – Vol. 74. – P. 35–45.
35. Lee M.A., Thompson P.A., Meltzer H.Y. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 55. – P. 82–87.
36. Meltzer H.Y., McGurk S.R. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1999. – Vol. 25. – P. 233–255.
37. Meyers J.E., Meyers K.R. Rey complex figure test under four different administration procedures // *Clin. Neuropsychol.* – 1995. – Vol. 9. – P. 63–67.
38. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Psychiatry.* – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.
39. Overall J.E., Gorham D.R. The brief psychiatric rating scale // *Psychol. Rep.* – 1962. – Vol. 10. – P. 799–781.
40. Park S., Holzman P.S., Goldman-Rakic P.S. Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 52. – P. 821–828.
41. Purdon S.E., Jones B.D., Stip E. et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 57. – P. 249–258.
42. Purdon S.E., Malla A., Labelle A., Lit W. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2001. – Vol. 26. – P. 137–149.
43. Ritsner M. et al. The impact of side-effects of antipsychotic agents

on life satisfaction of schizophrenia patients: a naturalistic study // *Eur. Neuropsychopharma.* – 2002. – Vol. 12. – P. 31–38.

44. Rossi A., Mancini F., Stratta P. et al. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1997. – Vol. 95. – P. 40–43.

45. Sax K.W., Strakowski S.M., Keck Jr.P.E. et al. Symptom following affective correlates of attentional improvement hospitalization for a first episode of psychosis // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 44. – P. 784–786.

46. Saykin A.J., Gur R.C., Gur R.E. et al. Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 48. – P. 618–624.

47. Saykin A.J., Shtasel D.L., Gur R.E. et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 51. – P. 124–131.

48. Spreen O., Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*, Second Edition. – New York: Oxford University Press, 1998.

49. Stip E., Lussier I. The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia // *Can. J. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 41. – P. S35–S40.

50. Strauss W.H., Klieser E. Cognitive disturbances in neuroleptic therapy // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1990. – Suppl. 358. – P. 56–57.

51. Uiterwaal C.S., Grobbee D.E., Witteman J.C. et al. Postprandial triglyceride response in young adult men and familial risk for coronary atherosclerosis // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 121. – P. 576–583.

52. Vakil E., Blachstein H. Rey auditory-verbal learning test: structure analysis // *J. Clin. Psychol.* – 1993. – Vol. 49. – P. 883–890.

53. Velligan D.I., Bow-Thomas C.C. Executive function in schizophrenia // *Semin. Clin. Neuropsychiatry.* – 1999. – Vol. 4. – P. 24–33.

54. Velligan D.I., Bow-Thomas C.C., Mahurin R.K. et al. Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2000. – Vol. 188. – P. 518–524.

55. Velligan D.I., Mahurin R.K., Diamond P.L. et al. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 1997. – Vol. 25. – P. 21–31.

56. Velligan D.I., Newcomer J., Pultz J. et al. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? // *Schizophr. Res.* – 2002. – Vol. 53. – P. 239–248.

57. WAIS-III. WMS-III Technical Manual. – San Antonio, Tx: The Psychological Corporation (Harcourt Brace and Company), 1997.

58. Wechsler D. *WAIS-R Manual: Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised*. – New York, NY: The Psychological Corporation (Harcourt Brace and Company), 1981.

59. Woodward N.D., Purdon S.E., Meltzer H.Y., Zald D.H. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharma.* – 2005. – Vol. 8. – P. 457–472.

## ONE-YEAR DOUBLE-BLIND STUDY OF THE NEUROCOGNITIVE EFFICACY OF OLANZAPINE, RISPERIDONE, AND HALOPERIDOL IN SCHIZOPHRENIA

R. S. E. Keefe, C. A. Young, S. L. Rock, S. E. Purdon, J. M. Gold, A. Breier

Neurocognitive deficits in schizophrenia can reach 1 to 2 standard deviations below healthy controls. The comparative effect of typical and atypical antipsychotic medications on neurocognition is controversial, and based primarily on studies with small samples and large doses of typical comparator medications. The present study assessed neurocognitive efficacy. It was hypothesized that olanzapine treatment would improve neurocognitive deficits to a greater degree than either risperidone or haloperidol treatment. This was a double-blind, randomized, controlled, parallel study with neurocognition assessed at baseline, and 8, 24, and 52 weeks. Per protocol, the haloperidol arm was discontinued. Four hundred and fourteen inpatients or outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder were treated with oral olanzapine (n=159), risperidone (n=158), or haloperidol (n=97). Individual domains (executive function, learning and memory,

processing speed, attention/vigilance, verbal working memory, verbal fluency, motor function, and visuospatial ability) were transformed into composite scores and compared between treatment groups. At the 52-week endpoint, neurocognition significantly improved in each group ( $p<0.01$  for olanzapine and risperidone,  $p=0.04$  for haloperidol), with no significant differences between groups. Olanzapine and risperidone-treated patients significantly ( $p<0.05$ ) improved on domains of executive function, learning/memory, processing speed, attention/vigilance, verbal working memory, and motor functions. Additionally, risperidone-treated patients improved on domains of visuospatial memory. Haloperidol-treated patients improved only on domains of learning/memory. However, patients able to remain in treatment for the entire 52 weeks benefited more from olanzapine or risperidone treatment than haloperidol treatment.