

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНЕНИЕ СУММАРНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ РЕМИССИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОЛАНЗАПИНА И РИСПЕРИДОНА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ¹

Г. Сетураман, С. С. Тейлор, М. Энерсон, Э. Дунаевич

США

Относительная эффективность оланзапина и рисперидона в лечении шизофрении является предметом научного обсуждения. Немногие опубликованные двойные слепые рандомизированные клинические исследования оланзапина в сравнении с рисперидоном (2, 3, 6) показали почти равные изменения средних исходных и результирующих суммарных показателей шкалы PANSS при лечении данными средствами. Однако, оценивая улучшение симптоматики по уровню реакции на препарат, то есть по удельному проценту редукции симптомов по сравнению с исходными, в ходе исследований P.Tran и соавт. (6) и O.Gureje и соавт. (3) было установлено, что при лечении оланзапином количество пациентов с общей реакцией на препарат выше (определено как снижение суммарного балла по шкале PANSS >40% или >20% соответственно), в то время как в ходе исследования R.Conley и R.Mahmoud (2) было зафиксировано большее количество пациентов, показавших улучшение позитивной симптоматики при лечении рисперидоном (снижение позитивных синдромов по шкале PANSS на 40%). Чтобы получить дополнительную информацию о возможном существовании различий между оланзапином и рисперидоном по истечении первоначального эффекта лечения и в плане достижения конечного результата – длительного функционального восстановления, мы провели ретроспективный анализ 28-недельного клинического исследования P.Tran и соавт. (6), воспользовавшись продолжительностью ремиссии в качестве средства измерения результата. Поскольку на данный момент для пациентов, страдающих шизофренией, не существует рабочего определения ремиссии, мы сравнили суммарную продолжительность периодов времени исследования, в течение которых состояние пациентов соответствовало критериям тяжести клинической картины по двум предлагаемым

определениям ремиссии N.Andreasen и соавт. (1) и J.Lieberman и соавт. (5).

Методы

Обследуемая группа пациентов и план исследования. Проведен вторичный анализ данных, полученных в ходе 28-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования, при финансовой поддержке Elli Lilly and Company, в котором сравнивалось лечение оланзапином перорально в дозировке 10–20 мг/сут (начальная доза 15 мг/сут в течение 1 недели; n=172) или рисперидоном перорально в дозировке 4–12 мг/сут (титруемым от 1 до 3 мг дважды в сутки в течение 1 недели; n=167). Данное исследование было выбрано в силу его относительной длительности, доступности индивидуальных данных о пациентах и достаточного количества пациентов в каждой группе.

Полная информация об исследовании и его основные результаты опубликованы в других источниках (6). Кратко сообщим, что большую часть пациентов составляли мужчины (64%), приблизительный возраст 35 лет (диапазон от 18 до 75 лет), по DSM-IV все пациенты соответствовали диагностическим критериям шизофрении (82%), шизоаффективного (15%) или шизофреноформного расстройства (3%), а также имели исходный балл по краткой психиатрической оценочной шкале (BPRS) ≥ 42 . По окончании первой недели лечения титрование в пределах установленной дозировки для обеих групп было предоставлено на усмотрение исследователя (средняя модальная доза: оланзапин=17,2 $\pm$ 3,6 мг/сут, рисперидон=7,2 $\pm$ 2,7 мг/сут). Данный протокол был утвержден наблюдательным советом по этике, и все пациенты дали свое письменное согласие принимать участие в исследовании.

Определения ремиссии. Для данного анализа использовались критерии оценки тяжести клинической картины по двум предлагаемым определениям ремиссии, так как в настоящее время нет единогласия по вопросу рабочего определения ремиссии шизофрении. Определение 1, разработанное согла-

¹Расширенный реферат статьи, опубликованной в Shizophrenia Research. – 2005. – Vol. 79. – P. 337–340, предоставлен для публикации компанией Eli Lilly.

сительной комиссией специалистов, требует от пациента получения балла не выше 3 (слабо выражен) одновременно по каждому из нижеперечисленных пунктов PANSS: бред (П1), расстройства мышления (П2), галлюцинации (П3), притупленный аффект (Н1), пассивно-апатическая социальная отгороженность (Н4), нарушение спонтанности и плавности речи (Н6), манерность и позирование (О5) и необычное содержание мыслей (О9) – N.An-dreassen и соавт. (1). Кроме того, пациент должен сохранять указанный сниженный уровень выраженности симптомов на протяжении не менее 6 месяцев, однако вследствие того, что исследование длилось всего 6 месяцев, во внимание принимались только сами критерии тяжести клинической картины. Определение 2, которое было использовано для сравнения клозапина и хлорпромазина в лечении первого эпизода заболевания у пациентов, ранее не получавших нейролептические препараты, требует от пациента 50% снижения суммарного балла по шкале BPRS по сравнению с исходным, а также получения балла ≤ 3 одновременно по каждому из показателей выраженности психоза по шкале BPRS (необычное содержание мыслей, подозрительность, галлюцинации, расстройства мышления, манерность и позирование) и балла по шкале общей клинической оценки тяжести заболевания (CGI-S) ≤ 3 (5).

Статистические методы. Суммарная продолжительность ремиссии была рассчитана для всех пациентов независимо от того, завершили ли они исследование (все включенные пациенты). Продолжительность ремиссии рассчитывалась как количество суток между посещениями пациента, в ходе которых его состояние соответствовало критериям ремиссии. Если состояние пациента удовлетворяло критериям ремиссии в ходе двух последовательных посещений, то весь период времени между этими посещениями засчитывался в суммарную продолжительность ремиссии; аналогично, одно из двух последовательных посещений – 50% времени между посещениями; ни одно из посещений – 0% времени. Суммарная продолжительность ремиссии в процентном выражении была рассчитана путем подсчета общего количества суток ремиссии в течение периода времени с недели 0 по неделю 28 и деления его на 196 суток, а затем эти данные по обеим группам были сравнены с помощью критерия двойной выборки.

Результаты

У всех обследуемых ($n=339$) исходные характеристики пациентов в обеих группах не отличались между собой, за исключением того, что средний суммарный исходный балл по шкале оценки негативной симптоматики (SANS) у пациентов, получавших оланзапин, был выше, чем у пациентов, получавших рисперидон (12,2 vs. 11,6; $p=0,044$) (6). По сравнению с пациентами, у которых ремиссия не наступила ($n=120$), пациенты, состояние которых постоянно удовлетворяло критериям обоих определений ($n=209$), были моложе (средний возраст $\pm$ СО:

35,1 $\pm$ 9,9 vs. 38,3 $\pm$ 11,9 лет; $p=0,01$, $t=-2,6$, $df=327$), имели более низкие средние исходные баллы по шкале PANSS (средний $\pm$ СО: 93,4 $\pm$ 16,1 vs. 100,5 $\pm$ 16,8; $p=0,0002$, $t=-3,8$, $df=327$), провели меньшее количество дней в условиях стационара (среднее $\pm$ СО дней: 18,1 $\pm$ 36,2 vs. 31,1 $\pm$ 53,1 лет; $p=0,009$, $t=-2,6$, $df=327$) и страдали данным заболеванием в течение меньшего количества времени (среднее $\pm$ СО лет: 11,4 $\pm$ 8,6 vs. 14,1 $\pm$ 12,3 лет; $p=0,02$, $t=-2,3$, $df=325$). При лечении оланзапином наблюдалась более длительная суммарная продолжительность ремиссии, чем при лечении рисперидоном (пользуясь обоими определениями ремиссии, рис. 1). Один из 164 пациентов, получавших рисперидон, был исключен из анализа согласно Определению 1 по причине отсутствия данных по одному из показателей шкалы PANSS, и один пациент был исключен из анализа согласно Определению 2 по причине отсутствия данных по шкале CGI-S. В группу, получавшую оланзапин, было включено 165 пациентов для анализа по Определению 1 и 164 пациента для анализа по Определению 2.

Более длительный период времени исследования соответствовал ремиссии согласно Определению 1, чем Определению 2, вне зависимости от получаемого препарата. Все пациенты, удовлетворявшие критериям Определения 2, за исключением двух из них, в течение всего времени исследования также удовлетворяли критериям Определения 1.

Обсуждение

Результаты настоящего ретроспективного анализа данных двойного слепого клинического исследования показали, что в течение 28 недель лечения у пациен-

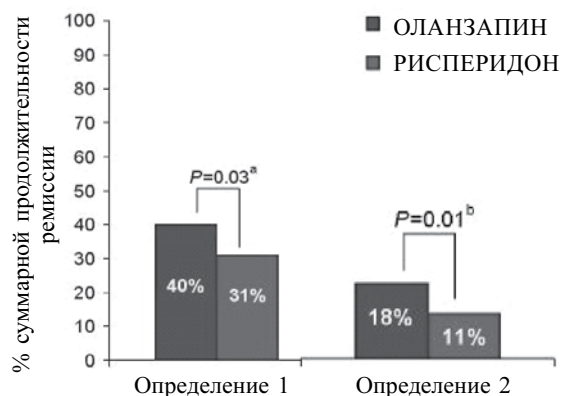


Рис. 1. Суммарный процент продолжительности времени исследования, в течение которого состояние пациентов соответствовало критериям ремиссии у пациентов, получавших оланзапин или рисперидон в ходе 28-недельного двойного слепого исследования. У пациентов, получавших оланзапин ($n=165$ по Определению 1, $n=164$ по Определению 2) суммарная продолжительность ремиссии была более длительной, чем у пациентов, получавших рисперидон ($n=163$), согласно критериям тяжести клинической картины по одному из предлагаемых определений ремиссии (Определение 1: показатели шкалы PANSS П1, П2, П3, Н1, Н4, Н6, О5, О9 ≤ 3 ; Определение 2: общая редукция по шкале BPRS равна 50%, показатели выраженности психоза по шкале BPRS ≤ 3 , показатели шкалы CGI-S ≤ 3). $^a t=2,25$, $df=326$; $^b t=2,51$, $df=325$.

тов, страдающих шизофренией и получавших оланзапин, суммарная продолжительность времени, в течение которого их состояние соответствовало критериям тяжести клинической картины ремиссии, было более длительным, чем у пациентов, получавших рисперидон, вне зависимости от того, какое из двух предлагаемых определений ремиссии было применено. Эти данные дополняют данные клинических исследований, зафиксировавших аналогичную эффективность этих двух средств в течение краткого периода времени, пользуясь традиционными средствами измерения результатов (2, 3, 6), а также предпринимают попытку сравнения их эффективности по истечении первоначального эффекта лечения и в плане достижения длительного функционального восстановления.

Основным ограничением данного анализа была 6-месячная продолжительность исследования, что не позволило применить требование согласительной комиссии специалистов относительно сохранения сниженного уровня выраженности симптомов в течение не менее 6 месяцев (1) и обусловило ограничение нашего анализа суммарной продолжительностью ремиссии, а не длительностью ее непрерывных периодов. В то время как длительное функциональное восстановление у пациентов, страдающих шизофренией, начинается со снижения выраженности симптомов тяжести заболевания, наблюдаемого непрерывно в течение довольно длительного времени, любое количество времени, проведенное пациентом, страдающим шизофренией, в состоянии, относительно свободном от проявления психотических симптомов, является более продуктивным и удовлетворительным, нежели в течение психотических эпизодов. Тем не менее, 6-месячный период времени мог оказаться недостаточным для наступления ремиссии у некоторых пациентов. Переносимость медикаментов может влиять на достижение благоприятного долгосрочного результата у пациента, а потенциальное влияние нежелательных побочных явлений на наступление ремиссии в

ходе данного анализа не исследовалось. Мы понимаем, что более высокая дозировка рисперидона по сравнению с рекомендуемой в данном исследовании могла бы послужить причиной более частого или тяжелого проявления нежелательных побочных явлений и снизить возможность наступления ремиссии у некоторых пациентов. В рамках отдельного исследования мы намерены рассмотреть возможную связь между наступлением ремиссии в ходе лечения данными средствами и качеством жизни, которое для пациентов, страдающих шизофренией, включает в себя как эффективность, так и переносимость медикамента.

Настоящий анализ был подкреплён применением двух различных определений ремиссии к одним и тем же данным. Анализ обоих определений показал результат последовательно большей суммарной продолжительности ремиссии в ходе лечения оланзапином, чем рисперидоном, однако суммарная продолжительность ремиссии по Определению 2 была ниже, чем по Определению 1. Возможно, Определение 2 оказалось более жестким, чем Определение 1 в силу того, что Определение 2 было разработано для изучения ремиссии в группах пациентов с первым эпизодом шизофрении, которые ранее не получали нейролептические препараты, а такие пациенты могут проявлять более выраженную реакцию на антипсихотическое лечение, чем пациенты с хронической формой заболевания (4). Следует признать, что при применении альтернативных определений ремиссии к этим же данным могли быть получены другие результаты.

В заключение отметим, что, хотя существует необходимость проведения долгосрочных перспективных сравнений ремиссии в ходе лечения клинически значимыми дозами оланзапина и рисперидона, настоящие ретроспективные данные свидетельствуют о том, что при лечении оланзапином пациенты, страдающие шизофренией, могут более длительное время находиться в симптоматической ремиссии, чем при лечении рисперидоном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andreasen N.C., Carpenter W.T.Jr., Kane J.M. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // *Am. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 441–449.
2. Conley R.R., Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – P. 765–774.
3. Gureje O., Miles W., Keks N. et al. Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: a randomized double-blind trial in Australia and New Zealand // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 61. – P. 303–314.
4. Lieberman J.A., Sheitman B., Chakos M. et al. The development

of treatment resistance in patients with schizophrenia: a clinical and pathophysiologic perspective // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 20S–24S.

5. Lieberman J.A., Phillips M., Gu H. et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine // *Neuropsychopharmacology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 995–1003.

6. Tran P., Hamilton S.H., Kuntz A.J. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders // *J. Clin. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 17. – P. 407–418.

A RETROSPECTIVE COMPARISON OF CUMULATIVE TIME SPENT IN REMISSION DURING TREATMENT WITH OLANZAPINE OR RISPERIDONE AMONG PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

G. Sethuraman, C. C. Taylor, M. Enerson, E. Dunayevich

Background: Available studies suggest comparable efficacy of olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia over the short term.

Method: This retrospective analysis of data from a 28-week, double-blind schizophrenia trial compared the cumulative amount of time that patients met severity criteria for remission during olanzapine (10–20 mg/day) or risperidone (4–12 mg/day) treatment.

Results: The percentage cumulative time spent in remission was 40% for olanzapine- and 31% for risperidone-treated patients ($p=0.03$) using Definition 1 (PANSS items P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5, G9 ≤ 3), and 18% and 11% ($p=0.01$), respectively, using Definition 2 (BPRS Total reduced 50%, BPRS psychosis items ≤ 3 , CGI-severity ≤ 3).

Conclusion: During 28 weeks of treatment, olanzapine-treated patients spent more cumulative time in remission than risperidone-treated patients.