

Сравнительная эффективность, переносимость и влияние на социальное функционирование пролонга рисперидона (Конста) и оланзапина при длительном лечении шизофрении и шизоаффективного расстройства

(рандомизированное контролируемое
исследование)

С.Н. Мосолов, Э.Э. Цукарзи, А.В. Потапов

Московский НИИ психиатрии Росздрава

РЕЗЮМЕ

Методы. В исследование были включены 40 амбулаторных пациентов с диагнозом шизофрении и шизоаффективного расстройства по МКБ-10 в возрасте от 18 до 65 лет и суммарным баллом по PANSS не менее 60. Больные были рандомизированы в две терапевтические группы в зависимости от применяемого препарата – пролонгированного рисперидона и перорального оланзапина (по 20 человек в каждой). Для оценки эффективности учитывалось число пациентов, прервавших исследование, количество респондеров, к которым относились больные с 20 % редукцией психопатологической клинической симптоматики, а также на 0-, 5-, 9-, 13-, 25-, 37- и 53-й неделях проводилась оценка с использованием шкал CGI-S, PANSS. Кроме того, оценивалось соответствие современным критериям ремиссии и социальное функционирование по шкале PSP до начала исследования на 3-, 6-, 9- и 12-м месяцах исследования. Безопасность препаратов и побочные неврологические эффекты учитывались посредством регистрации всех неблагоприятных явлений, возникших в ходе исследования, а также с помощью Шкалы Симпсона-Ангуса (SAS).

Результаты. 60 % пациентов в группе рисперидона пролонгированного действия и 55 % в группе оланзапина завершили исследование (оценка Каплана-Мейера, $p > 0,3$). Среднее время прекращения терапии по всем причинам составляло 224 (SD $\pm 85,4$) для пролонгированного рисперидона и 156,3 (SD $\pm 127,4$) для оланзапина ($p < 0,05$). Число респондеров в группе пролонгированного рисперидона было 75 %, в группе оланзапина – 50 %. 60 % пациентов, получающих депонированный рисперидон, и 50 % пациентов, получающих олан-

запин, достигли симптоматического критерия ремиссии, но только 45 и 35 % соответственно удержали ремиссию до конца исследования. Отмечалась выраженная статистически достоверная редукция суммарного балла PANSS, а также редукция балла по отдельным подшкалам по сравнению с фоном в обеих группах ($p < 0,001$), наиболее выраженная для рисперидона. Однако не было выявлено статистических различий по данному показателю между группами. Частота возникновения экстрапирамидных побочных явлений была выше в группе пролонгированного рисперидона (40 %) по сравнению с группой оланзапина (35 %). Однако у пациентов, получающих оланзапин, чаще наблюдалось повышение массы тела (35 %) по сравнению с группой, получающих пролонг. Улучшение социального функционирования по шкале PSP составило 12,9 % для пролонгированного рисперидона и 15,1 % – для оланзапина.

Выводы. Таким образом, оба антипсихотика обеспечивают эффективный контроль над психотическими расстройствами, включая позитивные и негативные симптомы, а также положительно влияют на социальное функционирование. Средние сроки выбывания из исследования в группе пролонгированного рисперидона были больше на 67,7 дней, и значительная часть больных соблюдала режим терапии. При суммарно равной эффективности число респондеров в конце исследования было больше в группе пролонгированного рисперидона. Кроме того, в данной группе отмечалось более значительное уменьшение суммарного балла по шкале PANSS, в основном за счёт влияния на позитивные симптомы, а редукция симптоматики была более гармоничной и продолжалась в течение всего исследования.

ВВЕДЕНИЕ

Значительная часть пациентов, получающих антипсихотическую терапию и расцениваемых врачами как симптоматически стабильные, не достигают оптимального уровня функционирования [11]. К наиболее известной причине ограничения эффективности психофармакотерапии можно отнести несоблюдение режима терапии. Более 35 % пациентов начинают нарушать режим терапии в течение первых 4–6 недель лечения, а в течение двух лет только 75 % больных частично соблюдают рекомендованный режим [4].

Важным достижением в терапии шизофрении явилось создание в 1960 годах депонированных антипсихотиков. Как известно, препараты пролонгированного действия обладают по сравнению с обычными лекарственными формами рядом преимуществ, одним из которых является уменьшение суточных колебаний плазменной концентрации препарата, что обеспечивает повышение эффективности и безопасности [12]. Другим объективным преимуществом пролонгированных препаратов является полный контроль за соблюдением режима терапии. Более того, в некоторых исследованиях показано, что депонированные формы более эффективны, чем свои пероральные аналоги [6].

До последнего времени все пролонгированные формы были представлены традиционными нейрорептиками и несли в себе все недостатки этого класса, включающие недостаточную эффективность в отношении негативных симптомов и когнитивных нарушений, плохую неврологическую переносимость, что ограничивало их применение.

Новым этапом развития в фармакотерапии шизофрении явилось появление атипичных антипсихотиков. Антипсихотики второй генерации превосходят традиционные по эффективности при дли-

тельной терапии, снижая частоту обострений, обладают антинегативным действием и практически не вызывают экстрапирамидных побочных эффектов [5]. Вместе с тем, ожидания улучшения комплаенса и снижение уровня рецидивов при длительной терапии атипичными антипсихотиками нельзя считать в достаточной мере оправданными.

Пролонгированный рисперидон первым объединил в себе преимущества дюрантной формы с эффективностью и безопасностью атипичных антипсихотиков. В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях подтверждено, что препарат уменьшает выраженность симптомов шизофрении и хорошо переносится пациентами [13].

К настоящему времени проведено множество сравнительных исследований антипсихотиков второй генерации с использованием различных параметров эффективности. В некоторых из них помимо сходств были выявлены и существенные различия в профилях эффективности и безопасности представителей данной группы [9, 10, 17, 21]. Например, в недавно проведенном исследовании CATIE [15] было выявлено, что оланзапин превосходит другие препараты по длительности времени до прекращения терапии, что является одним из важнейших интегративных показателей эффективности при длительной терапии шизофрении.

Таким образом, представляется актуальным исследование эффективности, переносимости и социального функционирования при длительном применении первого пролонгированного атипичного антипсихотика рисперидона и оланзапина у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством.

ДИЗАЙН И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включались больные в возрасте от 18 до 65 лет, давшие добровольное согласие на участие в исследовании, находившиеся на амбулаторном наблюдении в Московском научно-исследовательском институте психиатрии с диагнозом по МКБ-10: шизофрения (F20) и шизоаффективное расстройство (F25) и с суммарным баллом по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) не менее 60. Состояние пациентов характеризовалось подострой психопатологической симптоматикой (сумма баллов по шкале PANSS в среднем по терапевтическим группам была равна 76,4), по шкале CGI-S в обеих группах преобладали больные с умеренными и выраженными психическими нарушениями.

Больные рандомизированно (с использованием последовательности случайных чисел, полученных с помощью ППП Statistica 6.0) были распределены в две терапевтические группы. В первой проводилась терапия пролонгированной формой рисперидона, во второй – оланзапином.

У пациентов, распределённых в первую терапевтическую группу, в течение 2-недельного периода включения прекращалась терапия любым антипсихотиком, кроме рисперидона. Пациентам, ранее принимавшим другой антипсихотический препарат, рисперидон назначался перорально в дозах от 2 до 6 мг в сутки. Больные продолжали получать пероральный рисперидон (2–6 мг) в течение первых 3 недель в начале 12-месячного периода исследования. При обострении симптоматики дополнительно допускался временный приём перорального рисперидона. Инъекции препарата проводились 1 раз в две недели. Исследователь мог скорректировать дозу пролонгированного рисперидона в любой момент, когда считал это необходимым.

Во второй группе лечение оланзапином начинали с 5 мг в сутки с постепенной отменой предыду-

щей терапии и наращиванием доз в течение 2 недель до необходимой, но не превышающей 20 мг в сутки. Препарат мог назначаться однократно в сутки, либо делиться на два приёма. Перевод больных на данные виды терапии с предшествующих антипсихотических препаратов осуществлялся с учётом аминазиновых эквивалентов [2], в дальнейшем исследователь мог скорректировать дозу в любой момент, когда считал это необходимым.

В исследовании разрешалось применение бензодиазепинов (диазепам, лоразепам, феназепам, нитразепам), которые назначались симптоматически для купирования выраженного психомоторного возбуждения и бессонницы; корректоров нейролептической терапии (тригексифенидил), которые применялись в случае возникновения экстрапирамидных побочных эффектов; антидепрессантов и нормотимических средств при развитии аффективных расстройств.

Эффективность препаратов оценивалась с использованием валидизированной отечественной версии Шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) [1] и Шкалы общего клинического впечатления (CGI). Оценка динамики психопатологической симптоматики по шкалам проводилась до терапии, а также на 5-, 9-, 13-, 25-, 37- и 53-й неделях лечения. Отдельно анализировался когнитивный фактор PANSS, включающий четыре симптома – концептуальная дезорганизация (P2) (специфические нарушения мышления), нарушение абстрактного мышления (N5), дезориентация (G10), нарушения внимания (G11), которые были определены как достаточно валидная прогностическая оценка глобального когнитивного функционирования при шизофрении. Данный когнитивный фактор статистически значимо коррелировал ($r = 0,55$, $p < 0,001$) с выполнением двух нейропсихологических тестов – Continuous Performance Test, Wisconsin Card Sorting Test [18].

Сравнительная оценка общей эффективности препаратов проводилась путем подсчёта числа респондеров терапии, к которым относились больные, в течении лечения ответившие на терапию антипсихотиками не менее чем 20 % редукцией суммарного балла по шкале PANSS, а также по оценке параметра «прерывания приёма препарата по любой/всем причинам». Также оценивалось соответствие критериям ремиссии до начала исследования, на 3-, 6-, 9- и 12-м месяцах исследования. Существующие современные критерии основаны на оценке выраженности восьми показателей шкалы PANSS и включают: бред, расстройства мышления, галлюцинаторное поведение, необычное содержание мыслей, манерность и позирование, притупленный аффект, социальную отгороженность, нарушение спонтанности и плавности речи. Для верификации ремиссии у пациента все эти симптомы должны полностью отсутствовать или быть очень слабо выражены (1–3-й уровень по шкале PANSS) на протяжении 6 месяцев [3].

Безопасность препаратов и побочные неврологические эффекты оценивались посредством регистрации всех неблагоприятных явлений, возникших в ходе исследования, а также с помощью Шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) [19].

Оценка социального функционирования проводилась с использованием Шкалы социального функционирования (PSP) до начала лечения, на 3-, 6-, 9- и 12-м месяцах терапии. Данная шкала позволяет оценивать 4 основных области социального функционирования («социально полезная деятельность», «отношения с близкими и прочие социальные отношения», «самообслуживание», также «беспокоящее, т. е. нарушающее спокойствие окру-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных в группах пролонгированного рисперидона и оланзапина

Показатели	Рисперидон-Конста	Оланзапин
Общее число пациентов в группе	20	20
Пол: м/ж	13/7	10/10
Возраст (SD)	32,5 (8,18)	36,5 (9,04)
Диагноз по МКБ-10, число пациентов		
Шизофрения параноидная	10	14
Шизофрения кататоническая	1	1
Шизофрения недифференцированная	3	2
Шизоаффективное расстройство	6	3
Средняя длительность заболевания (SD)	9,3 (6,6)	12,9 (9,03)
Среднее количество госпитализаций до начала лечения (SD)	4,3 (2,7)	5,2 (2,8)
Сумма баллов по шкале PANSS до начала терапии (SD)	75,4 (12,6)	77,6 (9)
Сумма баллов по подшкале позитивной симптоматики (пп. 1–7) (SD)	18,9 (5,1)	20 (4,3)
Сумма баллов по подшкале негативной симптоматики (пп. 8–14) (SD)	17,4 (5,7)	18,6 (5,2)
Сумма баллов по подшкале общей психопатологической симптоматики (пп. 15–30) (SD)	39 (6,1)	39,7 (5,3)
Число больных с положительным и (отрицательным) композитным индексом	14 (6)	13 (7)
Оценка по шкале CGI-S, n (%)		
Здоров	0	0
Пограничное состояние	0	0
Слабые психические нарушения	2 (10%)	1 (5%)
Умеренные психические нарушения	8 (40%)	5 (25%)
Выраженные психические нарушения	8 (40%)	9 (45%)
Тяжёлые психические нарушения	2 (10%)	5 (25%)
Крайне тяжёлые психические нарушения	0	0
Сумма баллов по шкале Симпсона-Ангуса (SD)	2,9 (3,7)	3,5 (2,8)
Балл по шкале PSP (SD)	61,8 (7,3)	55,6 (10,1)

жающих и агрессивное поведение») с последующей интегративной оценкой показателей в баллах [16].

Комплаентность пациентов, получавших пролонгированный рисперидон, оценивалась по контролю посещаемости инъекций. Больные, пропустившие две инъекции подряд, исключались из исследования. В группе больных, получавших оланзапин, производился учёт блистеров с препаратом. Пациенты, пропустившие приём более 5 % таблетированного препарата с момента последнего визита, исключались из исследования.

Статистический анализ проводился с использованием ППП Statistica версия 6.0. Межгрупповые статистические различия для количественных данных, выраженных в абсолютных значениях, имеющих нормальное распределение и равные дисперсии, рассчитывались по t-критерию Стьюдента для независимых групп, если данные условия применимости не выполнялись или данные были качественными порядковыми – с помощью U-критерия Манна-Уитни, для относительных величин – по критерию Фишера. Пропущенные данные замещались методом LOCF (продвижение последнего доступного наблюдения). Для оценки параметра прерывания терапии использовался анализ выживаемости с применением F-критерия Кокса. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИИ

Всего в исследование были включены 40 человек (23 мужчины и 17 женщин). Больные равномерно распределились в терапевтические группы пролонгированного рисперидона и оланзапина (по 20 человек в каждой). В группе, получавшей пролонгированный рисперидон, было 13 мужчин и 7 женщин, средний возраст – 32,5 ± 8,18 года, средняя продолжительность заболевания – 9,3 ± 6,6 лет, среднее количество предыдущих госпитализаций – 4,3 ± 2,7. Количество больных, страдающих параноидной шизофренией (F20.0), составило 10 (50 %), кататонической шизофренией (F20.2) – 1 (5 %), недифференцированной шизофренией (F20.7) – 3 (15 %), шизоаффективным расстройством (F25) – 6 (30 %). В под-

группе оланзапина количество мужчин и женщин было равным, по 10 человек. Средний возраст составил 36,5 ± 9,04, средняя длительность заболевания – 12,9 ± 9,03, среднее количество предыдущих госпитализаций – 5,2 ± 2,3. Число пациентов с параноидной шизофренией (F20.0) было равным 14 (70 %), кататонической шизофренией (F20.2) – 1 (5 %), недифференцированной шизофренией (F20.7) – 2 (10 %), шизоаффективным расстройством (F25) – 3 (15 %). Основные клинико-демографические характеристики больных в сравниваемых терапевтических группах представлены в таблице 1.

Статистически значимых различий по основным клинико-демографическим характеристикам между группами, получавших рисперидон и оланзапин, выявлено не было. Однако отмечались статистически значимые различия при оценке уровня социального функционирования по шкале PSP. Так, в группе рисперидона средний общий балл составил 61,8 ± 7,3, а в группе оланзапина – 55,6 ± 10,1 ($p < 0,05$). Все больные наблюдались на момент включения в исследование амбулаторно, их состояние характеризовалось подострой психопатологической симптоматикой (сумма баллов по шкале PANSS в среднем по терапевтическим группам была равна 76,4), по шкале CGI-S в обеих группах преобладали больные с умеренными и выраженными психическими нарушениями. В связи с тем, что все больные до начала исследования получали антипсихотическую терапию, у них отмечалась той или иной степени выраженности экстрапирамидная симптоматика. Выраженность экстрапирамидной симптоматики по шкале Симпсона-Ангуса до начала исследования в группе рисперидона составила 2,9 ± 3,2 балла, в группе оланзапина – 3,5 ± 2,8 балла.

Средняя доза пролонгированного рисперидона в исследовании составила 41,7 ± 10,6 мг, среднесуточная доза оланзапина была равна 15,9 ± 5,0 мг.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка эффективности терапии

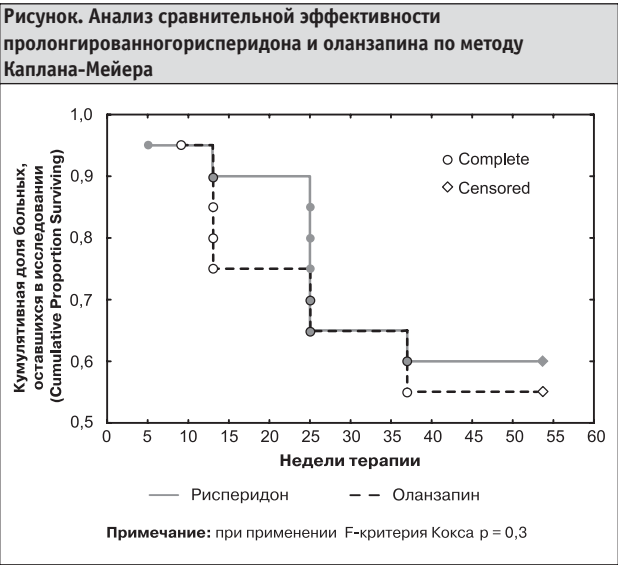
Для оценки глобальной эффективности терапии рисперидоном и оланзапином проводилась

Таблица 2. Количество респондеров в зависимости от срока терапии с 20 % редукцией симптоматики по шкале PANSS		
Сроки терапии	Рisperидон-Конста, n (%)	Оланзапин, n (%)
Фон (0 день)	-	-
5 неделя	5 (25)	8 (40)
9 неделя	11 (55)	10 (50)
13 неделя	14 (70)	10 (50)
25 неделя	15 (75)	11 (55)
37 неделя	15 (75)	12 (60)
53 неделя	15 (75)	12 (60)
Примечание: статистически достоверной разницы между группами не было		

сравнительная оценка числа респондеров с 20 % редукцией суммарного балла по шкале PANSS в процессе терапии (табл. 2).

В обеих группах эффект отмечался уже с 5-й недели терапии, при этом в группе больных, принимавших оланзапин, респондеров было 8 (40 %), а в группе, получавшей рisperидон, 5 (25 %). В процессе дальнейшей терапии число респондеров продолжало увеличиваться, и в группе рisperидона максимальное число респондеров было 15 (75 %) на 25-й неделе, а в группе оланзапина составило 12 (60 %) на 37-й неделе.

При сравнительной оценке динамики симптоматики по шкале CGI-S в процессе исследования статистических различий между терапевтическими группами выявлено не было (табл. 3). Однако достоверные изменения при оценке по данной шкале по отношению к началу терапии в группе больных, получавших рisperидон, отмечались уже на 5-й неделе терапии. К этому времени уменьшилось число больных с оценкой состояния «тяжёлые» и «выраженные психические нарушения», а «пограничное состояние» и «слабые психические расстройства» наблюдались у 7 (35 %) пациентов ($p < 0,001$). Сходная динамика наблюдалась и в группе оланзапина. К 5-й неделе количество больных с оценкой состояния «тяжёлые» и «выраженные психические нарушения» значительно уменьшилось, а совместное число оценок «пограничное состояние» и «слабые психических нарушения» достигло 6 (30 %) ($p < 0,0001$). В дальнейшем в группе рisperидона продолжало увеличиваться количество больных со стабильным состоянием («пограничное состояние» и «слабые психические нарушения») и достигло максимума на 37-й неделе – 9 (45 %). На 53-й неделе отмечалось преобладание больных с оценкой состояния «умеренные психические расстройства», уменьшилось число больных с «пограничными» и «слабыми психическими нарушениями». В группе оланзапина статистические различия по сравнению с началом исследования отмечались на протяжении



всего исследования и достигли максимума на 25-й неделе, когда суммарное количество больных с «пограничным состоянием» и «слабыми психическими расстройствами» стало составлять 10 (50 %), а с «умеренными психическими расстройствами» – 4 (20 %). К концу исследования у некоторых пациентов отмечалось ухудшение психического состояния, что повлекло увеличение количества больных с «выраженными» и «тяжёлыми психическими нарушениями».

Сравнительная длительность приёма сравниваемых препаратов, оцененная методом выживаемости, в группах статистически достоверно не различалась (рисунок). Выбытие пациентов из исследования происходило относительно равномерно в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения. В результате к концу исследования в группе рisperидона было 12 (60 %) пациентов, закончивших исследование, а в группе оланзапина – 11 (55 %). Однако подсчёт суммарного количества дней в исследовании для всех пациентов в каждой из групп различался. Так, в группе больных, получавших рisperидон, суммарное количество дней в исследовании для всех пациентов составило 6244, а в группе оланзапина – 5488 дней ($p < 0,0001$). Средние (95 % доверительный интервал) сроки прерывания исследования по разным причинам составили 224 дня для пациентов в группе рisperидона, в то время как для пациентов в группе оланзапина – 156,3 дня. Таким образом, несмотря на относительно равномерное вы-

Таблица 3. Изменение психического состояния по шкале CGI-S в процессе терапии Рisperидоном-Конста и оланзапином (LOCF-анализ)							
Оценка по шкале CGI-S, n (%)	Недели терапии						
	фон	5	9	13	25	37	53
Рisperидон-Конста							
Здоров	0	0	0	0	0	0	0
Пограничное состояние	0	2 (10)	4 (20)	5 (25)	5 (25)	4 (20)	3 (15)
Слабые психические нарушения	2 (10)	5 (25)	4 (20)	3 (15)	3 (15)	5 (25)	2 (10)
Умеренные психические нарушения	8 (40)	7 (35)	7 (35)	7 (35)	7 (35)	6 (30)	10 (50)
Выраженные психические нарушения	8 (40)	6 (30)	5 (25)	5 (25)	4 (20)	4 (20)	4 (20)
Тяжёлые психические нарушения	2 (10)	0	0	0	1 (5)	1 (5)	1 (5)
Крайне тяжёлые психические нарушения	0	0	0	0	0	0	0
Оланзапин							
Здоров	0	0	0	0	0	0	0
Пограничное состояние	0	1 (5)	2 (10)	4 (20)	4 (20)	3 (15)	4 (20)
Слабые психические нарушения	2 (10)	5 (25)	6 (30)	5 (25)	6 (30)	4 (20)	4 (20)
Умеренные психические нарушения	5 (25)	10 (50)	6 (30)	4 (20)	4 (20)	7 (35)	5 (25)
Выраженные психические нарушения	8 (40)	2 (10)	4 (20)	5 (25)	4 (20)	3 (15)	4 (20)
Тяжёлые психические нарушения	5 (25)	2 (10)	2 (10)	2 (10)	2 (10)	3 (15)	3 (15)
Крайне тяжёлые психические нарушения	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 4. Анализ причин прекращения терапии

Пациенты	Рisperидон Конста, n (%)	Оланзапин, n (%)
Больные, завершившие исследование	12 (60)	11 (55)
Общее количество больных, прервавших приём по любой причине	8 (40)	7 (35)
Больные, прервавшие приём из-за недостаточной эффективности	3 (15)	3 (15)
Больные, прервавшие приём из-за непереносимости	3 (15)	2 (10)
Больные, прервавшие приём по другим причинам (в т. ч. по собственному желанию)	2 (10)	2 (5)

бывание пациентов в обеих группах, больные из группы пролонгированного рisperидона, достоверно дольше удерживались в исследовании.

Большинство пациентов в группе рisperидона регулярно (1 раз в 2 недели) посещали врача для получения инъекции препарата, три пациента пропустили по одной инъекции, однако никто из данной группы из исследования исключен в связи с этим не был. В группе оланзапина значительная часть пациентов периодически нарушали режим терапии, пропуская приём препарата. Один больной был исключен из исследования по данной причине, т. к. пропустил приём более 5 % таблетированного препарата. Анализ причин преждевременного выхода пациентов из исследования отображен в таблице 4.

На момент начала исследования в группе пролонгированного рisperидона было 5 (25 %) пациентов, соответствующих симптоматическому критерию ремиссии, и 1 (5 %) – временному критерию. В дальнейшем количество больных, удовлетворяющих обоим критериям, продолжало возрастать и на 12-м месяце терапии составило 9 (45 %) и 8 (40 %) соответственно. В группе оланзапина число больных, соответствующих симптоматическому критерию на момент включения было 2 (10 %), временному критерию соответствовал 1 (5 %) пациент. В конце исследования имелось 10 (50 %) пациентов, удовлетворяющих симптоматическому критерию, и 7 (35 %) – временному критерию ремиссии (табл. 5).

Анализ динамики психопатологической симптоматики

Для оценки влияния сравниваемых препаратов на отдельные психопатологические синдромы проводился анализ динамики суммарных баллов по отдельным подшкалам PANSS (табл. 6).

Анализ данных, приведённых в таблице, показывает, что сравниваемые препараты статистически значимо не различались по способности редуцировать психопатологическую симптоматику как по отдельным подшкалам, так и по суммарному баллу шкалы PANSS. Однако в обеих группах отмечалось выраженное статистически достоверное различие по этому показателю по сравнению с фоном, наиболее заметное в группе рisperидона.

В группе рisperидона максимальная редукция суммарного балла по шкале PANSS наблюдалась на 25-й неделе и составила 21 балл ($с\ 75,4 \pm 12,6$ до $54,4 \pm 14,6$) или в относительном выражении – 27,9 %. Однако к концу исследования происходило постепенное увеличение оценки по шкале PANSS, и к 53-й неделе убыль суммарного балла была 16,8 (21,3 %). В группе оланзапина максимальная редукция суммарного балла по шкале PANSS отмечалась на 9-й неделе исследования и была равна 14,3 балла ($с\ 77,6 \pm 9$ до $61,3 \pm 17,6$), в относи-

тельном выражении – 21 %. К концу исследования также имелось некоторое нарастание её выраженности, и на 53-й неделе убыль суммарного показателя PANSS составила 12,5 баллов (16 %). Обращает внимание, что редукция суммарного балла в группе рisperидона была значительно более плавной нарастала в процессе исследования. В группе же оланзапина после выраженного уменьшения суммарного балла PANSS в начале исследования, дальнейшего его уменьшения не наблюдалось.

Сравнительный анализ влияния на подшкалу позитивной симптоматики также не выявил статистически значимых различий между рisperидоном и оланзапином. Оба препарата эффективно воздействовали на позитивную симптоматику, при этом наблюдалось выраженное статистически значимое различие по сравнению с фоном в обеих группах. Так, максимальная убыль позитивной симптоматики в группе больных, получавших рisperидон, отмечалась на 37-й неделе и составила 7,3 балла (38,6 %), тогда как в группе оланзапина на 9-й неделе и составила 6,8 баллов (34 %). При применении рisperидона уменьшение выраженности позитивной симптоматики происходило постепенно, нарастая в ходе терапии, в группе же оланзапина значительная редукция позитивной симптоматики была преимущественно в начале исследования.

Результаты воздействия антипсихотиков на негативные расстройства (подшкала негативной симптоматики PANSS) были более выражены у оланзапина. Так, максимальная редукция на 9-й неделе составила 2,6 балла (14,3 %), в дальнейшем же её тяжесть не уменьшалась и даже имела тенденцию к некоторому усилению, и к концу исследования редукция балла по данной подшкале была 1,7 (9,3 %). В группе пациентов, получавших рisperидон, происходила постепенная редукция негативной симптоматики к концу исследования, и её максимальная убыль была равна 2,2 балла (12,6 %). В целом, следует отметить, что в обеих терапевтических группах не было обнаружено значительного уменьшения тяжести негативных расстройств.

По способности воздействовать на общую психопатологическую симптоматику отмечалось более выраженное и гармоничное влияние рisperидона, постепенно усиливающееся в процессе терапии. Максимальная редукция составила 10,5 балла (27 %). При применении оланзапина уменьшение выраженности общей психопатологической симптоматики наблюдалось в первой половине исследования (абсолютная убыль в баллах – 7,4 (18,6 %)), а к концу исследования происходило постепенное нарастание её выраженности.

По влиянию препаратов на когнитивный фактор PANSS (P2, N5, G10, G11) статистической раз-

Таблица 5. Динамика становления ремиссии в процессе исследования (LOCF-анализ)

Критерии	1 месяц	3 месяц	6 месяц	9 месяц	12 месяц
Рisperидон-Конста, число пациентов в ремиссии (%)					
Симптоматический критерий	5 (25)	12 (60)	10 (50)	12 (60)	9 (45)
Временной критерий	1 (5)	6 (30)	5 (25)	10 (50)	8 (40)
Оланзапин, число пациентов в ремиссии (%)					
Симптоматический критерий	2 (10)	10 (50)	10 (50)	10 (50)	10 (45)
Временной критерий	1 (5)	2 (10)	3 (15)	7 (35)	7 (35)

Таблица 6. Динамика симптоматики по шкале PANSS в процессе терапии рисперидоном-Конста и оланзапином

Показатели	Рисперидон-Конста	Оланзапин
Сумма баллов по PANSS / % редукции		
Фон	75,4 (SD ± 12,6)	77,6 (SD ± 9)
5 неделя	65,1 (SD ± 16,4) / 13,7 **	61,7 (SD ± 13) / 20,5 **
9 неделя	59,7 (SD ± 16,4) / 20,8 **	61,3 (SD ± 17,6) / 21**
13 неделя	58,0 (SD ± 16,3) / 23,1 **	63,4 (SD ± 18,6) / 18,3**
25 неделя	54,4 (SD ± 14,6) / 27,9 **	64,0 (SD ± 20,7) / 17,5 **
37 неделя	56,0 (SD ± 17,3) / 25, 7 **	65,3 (SD ± 19,5) / 15,9 **
53 неделя	58,6 (SD ± 17,8) / 21,3 **	65,1 (SD ± 21,7) / 16 **
Позитивная симптоматика (сумма пп. 1–7) / % редукции		
Фон	18,9 (SD ± 5,1)	20,0 (SD ± 4,3)
5 неделя	14,6 (SD ± 5,6) / 22,8 **	13,8 (SD ± 4) / 31**
9 неделя	12,9 (SD ± 5,3) / 31,7 **	13,2 (SD ± 4,9) / 34**
13 неделя	12,9 (SD ± 5) / 31,7 **	14,4 (SD ± 5,9) / 28 **
25 неделя	11,8 (SD ± 4,6) / 37,6 **	14,2 (SD ± 5,4) / 29**
37 неделя	11,6 (SD ± 4,9) / 38,6 **	14,4 (SD ± 5,8) / 28**
53 неделя	12,2(SD ± 4,8) / 35,4 **	14,3 (SD ± 5,6) / 28,5 **
Негативная симптоматика (сумма пп. 8–14) / % редукции		
Фон	17,5 (SD ± 5,7)	18,2 (SD ± 5,2)
5 неделя	16,9 (SD ± 5,7) / 3,4	15,6 (SD ± 4,4) / 14,3**
9 неделя	16,1 (SD ± 5,4) / 8	15,6 (SD ± 5,4) / 14,3*
13 неделя	15,7 (SD ± 4,9) / 10,3	15,8 (SD ± 5,4) / 13,2*
25 неделя	16 (SD ± 5,6) / 8,6	16,5 (SD ± 5,7) / 9,3
37 неделя	15,3(SD ± 5,6) / 12,6	16,3 (SD ± 5,4) / 10,4
53 неделя	16,4 (SD ± 6) / 6,3	16,5 (SD ± 6,3) / 9,3
Общая психопатологическая симптоматика (сумма пп. 15–30) / % редукции		
Фон	39,0 (SD ± 6,1)	39,7 (SD ± 5,3)
5 неделя	33,7 (SD ± 7,8) / 13,6 **	32,3 (SD ± 7) / 18,6**
9 неделя	30,7 (SD ± 7,7) / 21,3 **	32,6 (SD ± 9,4) / 17,9**
13 неделя	29,4 (SD ± 7,9) / 25,6 **	33,3 (SD ± 9,3) / 16,1*
25 неделя	28,5 (SD ± 7,7) / 27 **	33,5 (SD ± 10,7) / 15,6*
37 неделя	29,2 (SD ± 8,9) / 25,1 **	34,4 (SD ± 9) / 13,6*
53 неделя	30,8 (SD ± 9,1) / 21 **	34,2 (SD ± 10,8) / 13,9*
Когнитивный фактор PANSS (P2, N5, G10, G11) / % редукции		
Фон	9,9 (SD ± 3,1)	9,2 (SD ± 2,9)
5 неделя	8,6 (SD ± 3,4) / 13,1	7,8 (SD ± 3,0) / 15,2
9 неделя	8,1 (SD ± 7,4) / 18,2	7,9 (SD ± 3,0) / 14,1
13 неделя	7,4 (SD ± 2,7) / 25,6	7,3 (SD ± 2,3) / 20,7
25 неделя	7,1 (SD ± 2,8) / 28,3*	7,1 (SD ± 2,8) / 22,8
37 неделя	7,1 (SD ± 3,0) / 28,3*	7,2 (SD ± 3,0) / 21,7
53 неделя	8,1 (SD ± 2,9) / 18,2	7,8 (SD ± 3,4) / 15,2

Примечание: статистически достоверной разницы между группами не наблюдалось *p < 0,05; **p < 0,01 (по сравнению с фоном)

ницы между препаратами не выявлено. Однако в группе пролонгированного рисперидона отмечалось статистически достоверное различие по сравнению с фоном на с 25-й и 37-й неделях. На этих же неделях терапии отмечалась максимальная убыль, которая составила 2,8 балла (28,3 %). В группе оланзапина статистически значимые различия по сравнению с фоном не наблюдались. Максимальная редукция была на 25-й неделе и составила 2,1 балла (22,8 %).

Таким образом, проведённый анализ полученных данных показал, что пролонгированный рисперидон обладал более гармоничным воздействием на все группы симптомов, и его эффективность постепенно нарастала в процессе терапии. Эффективность применения оланзапина была наиболее выраженной на 5-й и 9-й неделях исследования, а к концу происходило нарастание выраженности всех групп симптомов, однако также не достигающее первоначальной выраженности.

Анализ динамики социального функционирования пациентов в процессе исследования

Для оценки влияния сравниваемых препаратов на социальное функционирование («социально полезная деятельность, включая работу и учёбу», «отношения с близкими и прочие социальные отношения», «самообслуживание», «беспокоящее и агрессивное поведение») использовалась шкала

PSP (социально-ориентированного и социального функционирования) (табл. 7).

Данные, приведённые в таблице, показывают, что в области «социально-полезной деятельности, включающей работу и учёбу», в группе рисперидона отмечалось постепенное уменьшение количества больных с выраженными степенями затруднений, и в конце исследования значительные нарушения были у 3 пациентов, заметные и слабые – у 14, отсутствовали затруднения в данной области у 3 пациентов. В группе оланзапина на момент включения преобладали пациенты с сильной и значительной степенью затруднений. В процессе терапии число больных с сильной степенью затруднений оставалось стабильным до конца исследования и составляло 4 пациента. Однако основная подгруппа включала пациентов с положительной динамикой, и в конце исследования заметные затруднения имелись у 7 человек, слабые – у 2, у 4 – нарушения отсутствовали.

В обеих группах в области «отношения с близкими» у значительного числа пациентов отмечалось достаточно полное восстановление функционирования. Так, на 12-м месяце исследования в группе рисперидона соотношение было следующим: у 10 человек затруднения отсутствовали, у 5 имелись слабые затруднения, у 4 – заметные и лишь у 1 – значительные. В группе оланзапина было примерно сходное соотношение: у 9 – затруд-

Таблица 7. Динамика социального функционирования пациентов в процессе терапии Рисперидоном-Конта и оланзапином (LOCF-анализ)

Месяцы терапии	Степень затруднений					
	Отсутствует	Слабая	Заметная	Значительная	Сильная	Очень сильная
Рисперидон, n = 20						
Социально полезная деятельность, включая работу и учебу (n / %)						
Фон	0 / 0	3 / 15	6 / 30	10 / 50	1 / 5	0 / 0
3 месяц	1 / 5	5 / 25	7 / 35	6 / 30	1 / 5	0 / 0
6 месяц	2 / 10	8 / 40	6 / 30	3 / 15	1 / 5	0 / 0
9 месяц	3 / 15	6 / 30	8 / 40	3 / 15	0 / 0	0 / 0
12 месяц	3 / 15	7 / 35	7 / 35	3 / 15	0 / 0	0 / 0
Отношения с близкими и прочие социальные отношения (n / %)						
Фон	1 / 5	8 / 40	8 / 40	3 / 15	0 / 0	0 / 0
3 месяц	4 / 20	11 / 55	4 / 20	1 / 5	0 / 0	0 / 0
6 месяц	9 / 45	7 / 35	3 / 15	1 / 5	0 / 0	0 / 0
9 месяц	12 / 60	4 / 20	3 / 15	1 / 5	0 / 0	0 / 0
12 месяц	10 / 50	5 / 25	4 / 20	1 / 5	0 / 0	0 / 0
Самообслуживание (n / %)						
Фон	2 / 10	5 / 25	5 / 25	8 / 40	0 / 0	0 / 0
3 месяц	3 / 15	6 / 30	7 / 35	4 / 20	0 / 0	0 / 0
6 месяц	4 / 20	9 / 45	7 / 35	0 / 0	0 / 0	0 / 0
9 месяц	5 / 25	8 / 40	7 / 35	0 / 0	0 / 0	0 / 0
12 месяц	4 / 20	9 / 45	7 / 35	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Беспокоящее и агрессивное поведение (n / %)						
Фон	9 / 45	9 / 45	2 / 10	0 / 0	0 / 0	0 / 0
3 месяц	14 / 70	5 / 25	1 / 5	0 / 0	0 / 0	0 / 0
6 месяц	15 / 75	4 / 20	1 / 5	0 / 0	0 / 0	0 / 0
9 месяц	15 / 75	4 / 20	1 / 5	0 / 0	0 / 0	0 / 0
12 месяц	13 / 65	5 / 25	2 / 10	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Оланзапин, n = 20						
Социально полезная деятельность, включая работу и учебу (n / %)						
Фон	1 / 5	4 / 20	2 / 10	8 / 40	5 / 25	0 / 0
3 месяц	1 / 5	4 / 20	4 / 20	7 / 35	4 / 20	0 / 0
6 месяц	2 / 10	4 / 20	5 / 25	5 / 25	4 / 20	0 / 0
9 месяц	4 / 20	2 / 10	6 / 30	4 / 20	4 / 20	0 / 0
12 месяц	4 / 20	2 / 10	7 / 35	3 / 15	4 / 20	0 / 0
Отношения с близкими и прочие социальные отношения (n / %)						
Фон	4 / 20	6 / 30	8 / 40	2 / 10	0 / 0	0 / 0
3 месяц	5 / 25	9 / 45	5 / 25	1 / 5	0 / 0	0 / 0
6 месяц	5 / 25	13 / 65	1 / 5	1 / 5	0 / 0	0 / 0
9 месяц	8 / 40	9 / 45	2 / 10	1 / 5	0 / 0	0 / 0
12 месяц	9 / 45	8 / 40	2 / 10	1 / 5	0 / 0	0 / 0
Самообслуживание (n / %)						
Фон	1 / 5	2 / 10	8 / 40	7 / 35	2 / 10	0 / 0
3 месяц	1 / 5	11 / 55	4 / 20	4 / 20	1 / 5	0 / 0
6 месяц	2 / 10	11 / 55	4 / 20	2 / 10	1 / 5	0 / 0
9 месяц	1 / 5	13 / 65	2 / 10	3 / 15	1 / 5	0 / 0
12 месяц	1 / 5	14 / 70	2 / 10	2 / 10	1 / 5	0 / 0
Беспокоящее и агрессивное поведение (n / %)						
Фон	8 / 40	6 / 30	6 / 30	0 / 0	0 / 0	0 / 0
3 месяц	12 / 60	5 / 25	2 / 10	1 / 5	0 / 0	0 / 0
6 месяц	12 / 60	6 / 30	1 / 5	1 / 5	0 / 0	0 / 0
9 месяц	13 / 65	5 / 25	1 / 5	1 / 5	0 / 0	0 / 0
12 месяц	15 / 75	3 / 15	1 / 5	1 / 5	0 / 0	0 / 0

нения отсутствовали, у 8 была слабая выраженность, у 2 – заметные нарушения и только у 1 пациента они оставались стабильно значительными. Интересно заметить, что параллельно отмечались значительные улучшения в сфере «беспокоящего и агрессивного поведения». Таким образом, возможно восстановление функционирования в сфере интерперсональных отношений частично связано с уменьшением выраженности дезорганизованного поведения больных, т. е. происходит за счёт редукции психотической симптоматики.

В области «самообслуживания» у больных, получавших рисперидон, наблюдалось значительное улучшение функционирования, и на 12-м месяце только 7 пациентов имели заметные нарушения в данной сфере, 9 – слабые и у 4 – затруднения отсутствовали. В группе оланзапина в конце исследования также наблюдалось значительное улучшение: у 1 пациента нарушения отсутствовали, у 14 – отме-

чались слабые нарушения, 2 больных имели заметные нарушения, 2 – значительные, 1 – сильные.

Оба препарата эффективно воздействовали на сферу «беспокоящее и агрессивное поведение», на 12-м месяце исследования только у одного пациента из группы оланзапина имелись значительные проблемы в данной сфере.

Динамика общего балла по шкале PSP отображена в таблице 8. На момент включения пациентов в исследование отмечались статистически значимые различия в социальном функционировании между группами. Так, балл по шкале PSP в группе рисперидона составлял $61,8 \pm 7,3$, а в группе оланзапина – $55,6 \pm 10,1$ ($p < 0,05$). На 12-м месяце в обеих группах отмечалась наибольшая положительная динамика, которая в группе рисперидона составила 8 баллов, в относительном выражении – 12,9 %, а в группе оланзапина – 8,4 балла, в относительном выражении – 15,1 %. В обеих группах

Таблица 8. Динамика заключительного балла по шкале PSP в процессе терапии пролонгированным рисперидоном и оланзапином

Недели терапии	Рisperидон-Конста, заключительный балл/%	Оланзапин, заключительный балл/%
1 месяц (фон)	61,8 (SD±7,3) ¹	55,6 (SD±10,1)
3 месяц	65,8 (SD±7,8) /6,5 ³	60,4 (SD±10,1) /8,6 ²
6 месяц	68,6 (SD±7,8) /11,0 ^{1,3}	62,2 (SD±10,2) /11,9 ³
9 месяц	69,7 (SD±7,7) /12,9 ³	63,1 (SD±11,3) /13,5 ³
12 месяц	69,8 (SD±7,8) /12,9 ³	64,0 (SD±11,5) /15,1 ³

Примечание: ¹p < 0,05 (по сравнению с оланзапином) ²p < 0,01; ³p < 0,001 (по сравнению с фоном)

отмечались статистически значимые различия по сравнению с фоном. Таким образом, в обеих группах уровень социального функционирования в ходе терапии возрастал, но поскольку на момент включения в исследование группы рисперидона и оланзапина статистически достоверно различались, по данному параметру сравнение эффективности представляется затруднительным.

При проведении корреляционного анализа между клинической симптоматикой и социальным функционированием в группе рисперидона отмечались значимые отрицательные корреляции между подшкалой негативной симптоматики по PANSS и баллом по шкале PSP (r = -0,78, p < 0,02 – на третьем месяце лечения, r = -0,64, p < 0,001 – на шестом, r = -0,63, p < 0,02 – на девятом, r = -0,58, p < 0,006). В группе оланзапина отрицательные статистически значимые корреляции между подшкалой негативной симптоматики и баллом по шкале PSP отмечались с третьего месяца (r = -0,53, p < 0,01) и затем наблюдались на всём протяжении исследования (r = -0,56, p < 0,009 – на шестом месяце, r = -0,60, p < 0,004 – на девятом, r = -0,68, p < 0,001 – на двенадцатом месяце). Таким образом, полученные отрицательные умеренные корреляции (0,25 < |r| < 0,75) свидетельствуют об обратной зависимости между переменными, т. е. при большей выраженности негативной симптоматики уровень социального функционирования по шкале PSP ниже.

Корреляционный анализ между интегративным баллом по шкале PSP и числом больных, соответствующих критериям ремиссии в группе пролонгированного рисперидона, выявил положительные статистически значимые корреляции (r = +0,62, p < 0,003 – на 3 месяце, r = +0,63, p < 0,004 – на 9 месяце). В группе оланзапина также отмечались значимые положительные корреляции (r = +0,4 p < 0,002 – на 3 месяце, r = +0,6, p < 0,04 – на 12 месяце). Полученные положительные умеренные корреляции говорят о прямой зависимости между данными показателями, т. е. больные, достигшие современных критериев ремиссии, имеют более высокий уровень функционирования и лучше адаптированы в жизни.

Анализ побочных эффектов

Сравнительный анализ переносимости пролонгированного рисперидона и оланзапина выявил в целом некоторые ожидаемые различия в спектре побочных эффектов (табл. 9).

Наиболее часто встречающиеся и выраженные экстрапирамидные побочные эффекты наблюдались в виде акатизии и акинето-ригидного синдрома у 8 (40 %) больных, получавших 50 мг пролонгированного рисперидона. У 3 пациентов выражен-

Таблица 9. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при терапии пролонгом рисперидона и оланзапином		
Побочные эффекты	Частота встречаемости, n (%)	
	Рisperидон-Конста	Оланзапин
Экстрапирамидные расстройства	8 (40)	6 (30)
Повышение массы а тела (более 7 % от фонового)	4 (20)	7 (35)

ность данного нежелательного явления привела к прекращению терапии. Все пациенты в данной подгруппе получали в качестве корректора тригексифенидил в дозах от 2 до 6 мг/сут (средняя доза составила 3,7 ± 1,2 мг). В группе оланзапина экстрапирамидные побочные эффекты наблюдались у 6 (30 %) и, по сравнению с рисперидоном, отличались меньшей степенью выраженности и эффективно купировались приёмом тригексифенидила (средняя доза – 2,1 ± 1,9). Динамика экстрапирамидной симптоматики выявила статистически значимые различия между препаратами (табл. 10). В группе оланзапина чаще наблюдалось повышение массы тела (более 7 % по сравнению с фоном) – всего 7 (35 %), что привело к прерыванию приёма у 2 пациентов, в группе рисперидона повышение массы тела наблюдалось у 4 (20 %).

В обеих группах наблюдались такие нежелательные явления, как сонливость в начале лечения, головокружение. Заложенность носа наблюдалась у 2 пациентов в группе пролонгированного рисперидона, сухость во рту и запоры у 3 пациентов, получавших оланзапин. При приёме максимальных рекомендованных доз оланзапина (20 мг/сут) у одного пациента отмечалась ортостатическая гипотензия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего сравнительного длительного исследования продемонстрировали, что оба антипсихотика обеспечивают эффективный контроль над психотическими расстройствами, включая позитивные и негативные симптомы, а также положительно влияют на социальное функционирование в 4 основных областях: «социально полезная деятельность», «отношения с близкими», «самообслуживание», «беспокоящее и агрессивное поведение».

Несмотря на то, что число пациентов, преждевременно закончивших исследование, было приблизительно равным в обеих группах, средние сроки выбывания из исследования в группе пролонгированного рисперидона были больше на 67,7 дней, и значительная часть больных соблюдала режим терапии. В конечном итоге пациенты в данной группе достигали лучшего уровня социального функционирования и контроля над симптоматикой, что, по-видимому, связано с более высокой комплаентностью. Следует также отметить, что набор материала происходил на базе Московского НИИ психиатрии, куда обращаются заведомо более комплаентные и нацеленные на терапию паци-

Таблица 10. Усреднённые показатели изменения ЭПС в ходе исследования, оцененные по шкале Simpson–Angus				
Показатели	Рisperидон-Конста		Оланзапин	
	M	SD	M	SD
Исходный балл	2,9	3,7	3,5	2,8
Изменения балла от исходного до окончания исследования	-0,5 ²	0,7	-2,5 ¹	1,2
Изменения балла от исходного до максимального в исследовании	-0,6	2,6	-1,5	1,9

Примечание: ¹p < 0,05 (по сравнению с исходным баллом) ²p < 0,05 (между группами)

енты, с чем, вероятно, связано относительно равное количество больных, завершивших исследование в обеих группах.

При суммарно равной эффективности число респондеров в конце исследования было больше в группе пролонгированного рисперидона. Кроме того, отмечалось более значительное уменьшение суммарного балла по шкале PANSS, в основном за счёт влияния на позитивные симптомы, а также на тревожно-депрессивный компонент, моторную заторможенность и нарушения внимания. Редукция симптоматики была более гармоничной и продолжалась в течение всего исследования.

В группе больных, получавших оланзапин, максимальный эффект терапии развивался в первые недели лечения, но затем определённого прироста эффективности не наблюдалось. Оба препарата выявили способность уменьшать тяжесть негативной симптоматики, причём этот эффект был несколько более выражен при лечении оланзапином. Эти данные согласуются с рядом зарубежных сравнительных исследований рисперидона и оланзапина [9, 10, 20].

При лечении обоими препаратами наблюдалось постепенное улучшение социального функционирования. Наибольший отклик на терапию наблюдался в двух сферах: «отношения с близкими» и «беспокоящее и агрессивное поведение». Затруднения в данных сферах в конце исследования у большинства пациентов либо отсутствовали, либо были слабо выражены. Труднее поддавались коррекции «социально полезная деятельность» и «самообслуживание». У некоторых пациентов в обеих группах, несмотря на отсутствие редукции психопатологической симптоматики, происходило улучшение социального функционирования, что, возможно, связано с самостоятельной способностью атипичных антипсихотиков смягчать выраженность когнитивных нарушений, которые, по мнению ряда авторов, тесно связаны с уровнем социального функционирования [7, 8]. В данном исследовании в группе пролонгированного рисперидона отмечалась более значительная редукция когнитивного фактора PANSS. Наблюдалась она преимущественно в группе пациентов с неблагоприятным течением и большей длительностью заболевания, в то время как основная часть позитивной и негативной симптоматики оставалась без изменений.

Анализ нежелательных явлений выявил в целом ожидаемые результаты [9, 10, 20]. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами в обеих группах были экстрапирамидная симптоматика и увеличение массы тела. Причём преобладание первых отмечалось в группе пролонгированного рисперидона, тогда как увеличение массы тела чаще наблюдалось в группе больных, получавших оланзапин.

Таким образом, в ходе открытого рандомизированного сравнительного 12-месячного исследования пролонгированный рисперидон и оланзапин продемонстрировали достаточно высокую эффективность при длительном лечении шизофрении и шизоаффективного расстройства. Интересно, что имевшиеся некоторые различия по силе, скорости и спектру клинической эффективности каждого препарата не достигли статистической значимости и наблюдались на уровне тенденции. Возможно, данный факт связан с относительно небольшим размером выборки, что определяет несомненный интерес к проведению дальнейших исследований.

В этой связи представляется обоснованным подтвердить потенциальные преимущества пролонгированного рисперидона при проведении длительной противорецидивной терапии шизофрении.

Представляется важным, что терапевтическое действие пролонга рисперидона развивалось плавно и несколько отставлено, а психопатологическая симптоматика редуцировалась более полно с установлением ремиссии у большинства больных. Хотя прирост эффективности терапии сохранялся до окончания исследования, максимальное улучшение состояния больных наблюдалось уже после 4–6 месяцев непрерывного лечения. Пациенты практически не пропускали инъекций и, как следствие этого, более длительно удерживались в исследовании, что в свою очередь обеспечивало стабильность поддержания ремиссии и более высокий уровень социальной адаптации больных.

Литература

1. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет. 2001; 237.
2. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи. Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. Мосолова С.Н. М.: Издательство Бином. 2002; 65–66.
3. Andreasen N.C., Carpenter W.T.Jr., Kane J.M. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rational for consensus // Am. J. Psychiat. 2005; 162: 441–9.
4. Bloch Y., Mendlovic S., Strupinsky S. et al. Injections of depot antipsychotic medications in patients suffering from schizophrenia: do they hurt? // J. Clin. Psychiatry. 2001; 62: 855–859.
5. Csernansky J.G., Mahmoud R., Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia // N. Engl. J. Med. 2002; 346: 16–22.
6. Davis J.M., Matalon L., Watanabe M.D. et al. Depot antipsychotic drugs: place in therapy // Drugs. 1994; 48: 1571–1577.
7. Green M.F. What are functional consequences of neurocognitive deficit in schizophrenia? // Am. J. Psychiatry. 1996; 153: 321–330.
8. Green M.F., Kern R.S., Braff D., Mintz J. Neurocognition and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the right stuff? // Schizophr. Bull. 2000; 26: 119–136.
9. Gureje O., Miles W., Keks N. et al. Olanzapine versus risperidone in the management of schizophrenia: A randomized double-blind trial in Australia and New Zealand // Schizophr. Res. 2002; 61: 303–314.
10. Ho B., Miller D., Nopoulos P. et al. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia. // J. Clin. Psychiatry. 1999; 60: 658–663.
11. Kane J.M. Pharmacologic treatment of schizophrenia // Biol. Psychiatry. 1999; 46: 1396–1408.
12. Kane J.M., Aguglia E., Altamura A.C. et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia: European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy // Eur. Neuropsychopharmacol. 1998; 8: 55–66.
13. Kane J.M., Eerdekens M., Lindenmayer J.P., et al. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic // Am. J. Psychiatry. 2003; 60: 1125–1132.
14. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr. Bull. 1987; 13: 261.
15. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in with chronic schizophrenia // N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1209–1223.
16. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L., Ugolini S., Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // Acta Psychiatrica Scandinavica. 2000; 101: 323–329.
17. Purdon S.E., Jones B.D., Stipp E. et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol // Arch Gen Psychiatry. 2000; 57: 249–258.
18. Rodriguez-Gimenez R., Martiner I., Jimenez-Arriero M.A. et al. (Madrid). Poster. Congr. Biol. Psychiatry. Santiago, Chile, June 2007.
19. Simpson G.M., Angus J.W.S., A rating scale for extrapyramidal side effects // Acta. Psychiat. Scand. 1970; 212: 1: 11–19.
20. Tran P.V., 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. Psychopharmacol. 1997; 17: 407–18.
21. Volavka J., Czobor P., Sheitman B. et al. Clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder // Am. J. Psychiatry. 2002; 159: 255–262.