

Сравнительная эффективность и переносимость клозапина немедленного высвобождения (АЗАЛЕПТИН®) и клозапина пролонгированного высвобождения (Азалептин® ретард) у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии

А.Е. Алифоренко¹, В.А. Хазанов¹, В.В. Ларченко^{1, 2}, В.В. Быков^{1, 2}, П.Д. Юдина^{1, 2}, А.А. Демьянова¹

¹ ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар»), Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ), Томск, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Терапия клозапином служит единственным эффективным методом лечения пациентов с шизофренией, резистентной к другим антипсихотическим средствам. В статье представлены результаты клинического исследования фазы III новой лекарственной формы клозапина (Азалептин® ретард).

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности терапии препаратами Азалептин® ретард и АЗАЛЕПТИН® у пациентов с шизофренией.

Материалы и методы. Клиническое исследование проведено с участием 261 пациента с терапевтически резистентной шизофренией в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $40,12 \pm 9,44$ лет). Терапевтическая доза препарата Азалептин® ретард составила 200 мг 1 раз в сутки, доза препарата АЗАЛЕПТИН® — 100 мг 2 раза в сутки. Продолжительность курса терапии составляла 26 недель. Оценка эффективности терапии проводили по шкалам PANSS, CGI-S и CGI-I до начала терапии и к окончанию 4, 8, 12, 18, 22 и 26-й недели. Безопасность терапии оценивали по регистрации нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений.

Результаты. Сравнимые лекарственные препараты АЗАЛЕПТИН® и Азалептин® ретард обладают равной эффективностью: они в одинаковой степени снижают тяжесть общих психотических симптомов у пациентов с резистентной формой шизофрении (95%-ные доверительные интервалы для среднего изменения баллов по шкалам PANSS, CGI-S и CGI-I не выходят за границы «не меньшей эффективности»). Разные режимы дозирования препаратов клозапина не влияют на безопасность терапии пациентов.

Выводы. Полученные данные указывают на возможность перевода пациентов, страдающих шизофренией, с терапии препаратом АЗАЛЕПТИН® на Азалептин® ретард, с учетом преимуществ однократного контролируемого приема лекарственного средства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: резистентная к терапии шизофрения, атипичные нейролептики, клозапин, АЗАЛЕПТИН®, Азалептин® ретард

КОНТАКТЫ: Алифоренко Анастасия Евгеньевна, clin_dep2@iphar.ru, ORCID: 0000-0003-1656-8429

Хазанов Вениамин Абрамович, gen_dir@iphar.ru, ORCID: 0000-0002-8833-785X

Ларченко Валентин Владимирович, clin_dep@iphar.ru, ORCID: 0000-0003-1884-3164

Быков Владимир Валерьевич, analyt_dep2@iphar.ru, ORCID: 0000-0002-5145-2184

Юдина Полина Дмитриевна, clin_dep4@iphar.ru, ORCID: 0009-0004-1899-1380

Демьянова Анна Анатольевна, clin_dep5@iphar.ru, ORCID: 0009-0004-8912-9712

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Алифоренко А.Е., Хазанов В.А., Ларченко В.В., Быков В.В., Юдина П.Д., Демьянова А.А. Сравнительная эффективность и переносимость клозапина немедленного высвобождения (АЗАЛЕПТИН®) и клозапина пролонгированного высвобождения (Азалептин® ретард) у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 2–10. — DOI: 10.48612/psych/tf4x-dnzt-934b

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: клиническое исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Органика» (г. Новокузнецк, Россия).

Comparative Efficacy and Tolerability of Immediate-Release Clozapine (AZALEPTIN®) and Extended Release Clozapine (Azaleptin® Retard) in Patients with Schizophrenia Resistant to Antipsychotic Therapy

A.E. Aliforenko¹, V.A. Khazanov¹, V.V. Larchenko^{1,2}, V.V. Bykov^{1,2}, P.D. Yudina^{1,2}, A.A. Demyanova¹

¹ Innovative Pharmacology Research, LLC (IPHAR LLC), Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk, Russia

SUMMARY

Background. Clozapine therapy is the only effective treatment for patients with schizophrenia resistant to other antipsychotics. This article presents the results of the clinical trial (phase III) of a new dosage form of clozapine (Azaleptin® retard).

Aim — to compare the efficacy and safety of therapy with Azaleptin® retard and AZALEPTIN® in patients with schizophrenia.

Materials and methods. A clinical study was conducted involving 261 patients with therapy-resistant schizophrenia aged 18 to 60 years (mean age 40.12 ± 9.44 years). The therapeutic dose of Azaleptin® retard was 200 mg once daily, the dose of AZALEPTIN® was 100 mg twice daily. The duration of the therapy course was 26 weeks. The efficacy of therapy was assessed by PANSS, CGI-S and CGI-I scales before the start of therapy and by the end of the 4th, 8th, 12th, 18th, 22nd and 26th weeks. The safety of therapy was assessed by registration of adverse events and serious adverse events.

Results. The compared drugs AZALEPTIN® and Azaleptin® retard have equal efficacy: they reduce the severity of general psychotic symptoms in patients with treatment-resistant schizophrenia to the same extent (95 % confidence intervals for the mean change in scores on the PANSS, CGI-S and CGI-I scales do not exceed the limits of "non-inferiority"). Different dosing regimens of clozapine drugs do not affect the safety of patient therapy.

Conclusion. The obtained data indicate the possibility of switching patients with schizophrenia from therapy with AZALEPTIN® to Azaleptin® retard, taking into account the advantage of a single controlled administration of the drug.

KEYWORDS: treatment-resistant schizophrenia, atypical neuroleptics, clozapine, AZALEPTIN®, Azaleptin® retard

CONTACTS: Aliforenko Anastasia Evgenievna, clin_dep2@iphar.ru, ORCID: 0000-0003-1656-8429
Khazanov Veniamin Abramovich, gen_dir@iphar.ru, ORCID: 0000-0002-8833-785X
Larchenko Valentin Vladimirovich, clin_dep@iphar.ru, ORCID: 0000-0003-1884-3164
Bykov Vladimir Valerievich, analyt_dep2@iphar.ru, ORCID: 0000-0002-5145-2184
Yudina Polina Dmitrievna, clin_dep4@iphar.ru, ORCID: 0009-0004-1899-1380
Demyanova Anna Anatolyevna, clin_dep5@iphar.ru, ORCID: 0009-0004-8912-9712

CITATION: Aliforenko A.E., Khazanov V.A., Larchenko V.V., Bykov V.V., Yudina P.D., Demyanova A.A. Comparative efficacy and tolerability of immediate-release clozapine (AZALEPTIN®) and extended release clozapine (Azaleptin® retard) in patients with schizophrenia resistant to antipsychotic therapy // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 2. — Pp. 2–10. — DOI: 10.48612/psph/4x-dnzt-934b [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was carried out with the financial support of Organica JSC (Novokuznetsk).

Введение

Антипсихотик клозапин широко применяется в психиатрии. Во всем мире терапия клозапином служит единственным эффективным методом фармакологического лечения наиболее сложных категорий больных — пациентов с шизофренией, резистентной к другим видам психофармакотерапии, и с высоким суицидальным риском [1–3].

В настоящее время первый атипичный нейролептик клозапин доступен для применения в отечественной психиатрической практике только в виде пероральной лекарственной формы с немедленным высвобождением действующего вещества (АЗАЛЕПТИН®, таблетки 100 и 25 мг), имеющей относительно короткий период полувыведения — 12 ч. Особенности фармакокинетики этой лекарственной формы определяют необходимость приема препарата пациентами 2–3 раза в сутки [4].

Пациенты с шизофренией часто не соблюдают рекомендации психиатров по приему лекарственного препарата, самостоятельно уменьшают дозу, поэтому достаточно острой является проблема комплаентности [4]. Родственники таких пациентов не могут обеспечить контроль за соблюдением рекомендаций врача в связи с невозможностью постоянного нахождения с больными во время, установленное для при-

ема лекарственного препарата [5]. Несоблюдение рекомендованной схемы приема антипсихотика резко снижает эффективность психиатрического вмешательства: у пациентов происходит обострение болезни, формируются хронические симптомы, усиливаются явления лекарственной резистентности [6].

Применение антипсихотических средств с пролонгированным действием снижает вероятность несоблюдения пациентами рекомендаций врача и, как следствие, позволяет предотвратить развитие ухудшения состояния и постепенно ослабить выраженность стойкой хронической психопатологической симптоматики [7, 8]. В связи с этим была разработана новая лекарственная форма клозапина с пролонгированным высвобождением — Азалептин® ретард, которая позволяет сократить кратность приема до 1 раза в сутки с поддержанием оптимального профиля концентрации действующего вещества в крови. Появление новой лекарственной формы клозапина позволяет снизить риск несоблюдения пациентами схемы терапии и упростить контроль ее соблюдения. Согласно результатам проведенных доклинических и клинических исследований, двукратное увеличение количества активного вещества в пролонгированной лекарственной форме не приводит к соответствующему кратному увеличению максимальной концентрации в плазме крови за счет замедленного

высвобождения и отсутствия кумуляции или депонирования активного вещества в тканях [9].

Цель настоящей работы — сравнение эффективности и безопасности терапии препаратами Азалептин® ретард и АЗАЛЕПТИН® у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией.

Материалы и методы

Данное исследование являлось многоцентровым двойным слепым рандомизированным исследованием эффективности и безопасности, проводимым в параллельных группах с двойной маскировкой при поддерживающей терапии лекарственными препаратами Азалептин® ретард в дозе 200 мг, назначаемым 1 раз в сутки, и АЗАЛЕПТИН® в дозе 100 мг, назначаемым 2 раза в сутки, у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии. Исследование состояло из вводного периода (продолжительность не менее 1 месяца), скрининга (продолжительность до 7 дней) и периода исследуемой терапии (продолжительность 26 недель). Исследование на сравнительном этапе имело двойной слепой плацебо-контроль с двойной маскировкой (рис. 1). Во вводном периоде все пациенты принимали препараты клозапина с немедленным высвобождением в дозе 100 мг, назначаемые 2 раза в сутки, не менее 1 месяца до включения в исследование [10].

Рандомизацию пациентов осуществляли с помощью системы IWRS (*англ.* Interactive Web Response System — система интерактивной интернет-рандомизации), встроенной в электронную индивидуальную регистрационную карту (ЭИРК). У пациентов и (или) их опекунов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации и было одо-

брено локальными этическими комитетами 14 исследовательских центров.

Для психометрической оценки использовали рутинные для психиатрической практики шкалы PANSS (*англ.* Positive and Negative Syndrome Scale — шкала позитивных и негативных синдромов), CGI-S (*англ.* Clinical Global Impression–severity — шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания) и CGI-I (*англ.* Clinical Global Impression–improvement — шкала общего клинического впечатления об общем улучшении) [11]. Оценку эффективности терапии препаратом Азалептин® ретард в сравнении с препаратом АЗАЛЕПТИН® проводили по среднему изменению общего балла по шкале PANSS на 26-й неделе по сравнению с исходным уровнем (первичная конечная точка исследования). Дополнительно оценивали вторичные конечные точки: изменения баллов в сравниваемых группах по шкалам PANSS, CGI-S и CGI-I до начала терапии и к окончанию 4, 8, 12, 18, 22 и 26-й недели [12]. Безопасность терапии оценивали по регистрации нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

В исследование включали амбулаторных и стационарных пациентов мужского и женского пола, европеоидной расы в возрасте от 18 до 60 лет с шизофренией (диагноз по МКБ-10 — F20), резистентной к терапии другими антипсихотическими средствами. Пациенты соответствовали следующим критериям: балл по шкале CGI-S ≥ 4 , балл по шкале PANSS ≤ 80 . Основными критериями невключения были сопутствующие психиатрические или неврологические заболевания, включая органические психические расстройства, уровень лейкоцитов менее $3,5 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютное число нейтрофилов менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$, кардиомиопатия и миокардит в анамнезе.

Основной популяцией для анализа эффективности являлась ИТТ-популяция (*англ.* Intention to treat),



Рисунок 1. Графическая схема исследования

Figure 1. Graphical scheme of the study

Примечание. P1 — плацебо 1, повторяющее по всем признакам препарат Азалептин® ретард; P2 — плацебо 2, повторяющее по всем признакам препарат АЗАЛЕПТИН®; T — препарат Азалептин® ретард; R — препарат АЗАЛЕПТИН®

Note. P1 — placebo 1, repeating Azaleptin® retard in all respects; P2 — placebo 2, repeating AZALEPTIN® in all respects; T — Azaleptin® retard; R — AZALEPTIN®

которая состояла из пациентов, подходящих для оценки эффективности терапии: тех, кто завершил не менее 8 недель терапии или у кого не прекращена терапия в течение первых 8 недель в связи с высокой клинической эффективностью. Также была изучена PP-популяция (*англ.* Per Protocol), которая включала пациентов, завершивших исследование по протоколу. Безопасность оценивали в популяции SAF (*англ.* Safety Analysis Set), включавшей всех рандомизированных пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу лекарственного препарата.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel (Microsoft®, США) и языка программирования R v. 4.1.3.

Вывод об эффективности терапии был сделан по ИТТ-популяции. Для оценки первичного параметра эффективности был рассчитан односторонний 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для разницы в среднем изменении баллов в сводной статистике посещений LOCF (последнее доступное посещение, начиная с посещения 8-й недели и далее) по шкале PANSS между группами терапии [10]. Нижний предел выше 0 означал, что исследуемый препарат Азалептин® ретард статистически значимо превосходит референтный препарат АЗАЛЕПТИН®. Нижний предел, превышающий или равный -4 и не превышающий 0, указывал на отсутствие разницы между группами терапии, и можно было сделать вывод о «не меньшей эффективности». Если нижний предел принимал значения менее -4 , то нельзя было сделать вывод о «не меньшей эффективности» или «превосходстве» препарата Азалептин® ретард по сравнению с препаратом АЗАЛЕПТИН®. Для анализа влияния терапии на динамику изменения баллов по шкале PANSS по группам был проведен ковариационный анализ (ANCOVA).

Была выполнена проверка следующих статистических гипотез: нулевая гипотеза H_0 заключалась в том, что различия между эффектами препаратов Азалептин® ретард и АЗАЛЕПТИН® равна нижней границе эквивалентности ($H_0: \mu_2 - \mu_1 \leq -\Delta$). Альтернативная гипотеза H_A заключалась в том, что различия между эффектами препаратов Азалептин® ретард и АЗАЛЕПТИН® больше, чем нижняя граница эквивалентности ($H_A: \mu_2 - \mu_1 > -\Delta$) [13].

Для оценок по шкалам CGI-S и CGI-I была рассчитана частота и доля в процентах. Вторичные конечные точки сравнивали между группами терапии с помощью t -критерия Стьюдента или U -критерия Манна — Уитни в зависимости от характера распределения данных [14, 15]. Сравнение частот НЯ, СНЯ и клинически значимых отклонений лабораторных показателей проводили с использованием методики расчета относительного риска (ОР). Размер выборки был рассчитан для исследования «не меньшей эффективности» (*англ.* non-inferiority).

Результаты

В клиническое исследование был включен 261 пациент, все пациенты были рандомизированы в две группы терапии. Группа 1 ($n = 130$) принимала 2 таблетки (плацебо 1 и плацебо 2) утром и 2 таблетки (плацебо 2 и препарат Азалептин® ретард в дозе

200 мг) вечером, через 12 ч; группа 2 ($n = 131$) — 2 таблетки (плацебо 1 и препарат АЗАЛЕПТИН® в дозе 100 мг) утром и 2 таблетки (плацебо 1 и препарат АЗАЛЕПТИН® в дозе 100 мг) вечером, через 12 ч. Распределение пациентов по группам лечения в ходе исследования представлено на рис. 2.

У 30 (11,5 %) пациентов, участвовавших в исследовании, были сопутствующие заболевания, из них у 4 (1,5 %) пациентов в группе 1 отмечались дополнительные симптомы шизофрении. Сопутствующую терапию получали 55 (21,1 %) пациентов, из них 4 (1,5 %) пациента группы 1 получали препараты для лечения депрессии и тревоги (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, amitриптилин, агомелатин).

Демографические исходные характеристики всех пациентов (популяция SAF) представлены в табл. 1. В анализ безопасности были включены данные 261 пациента; все пациенты хотя бы 1 раз приняли лекарственный препарат (популяция SAF), в анализ эффективности — данные 248 пациентов для ИТТ-популяции и 235 пациентов — для PP-популяции.

Среднее изменение баллов по сравнению с исходным уровнем в общем балле по шкале PANSS для ИТТ-популяции представлено на рис. 3.

По результатам рассчитанных 95%-ных ДИ для ИТТ-популяции (табл. 2) был сделан вывод, что их нижняя граница находится в диапазоне $[-4; 0]$. Это указывает на отсутствие разницы между двумя группами терапии. Ковариационный анализ ANCOVA для всех визитов показал, что терапия препаратами клозапина не оказывает статистически значимого влияния на результаты оценок по шкалам PANSS (в том числе по подшкалам позитивных, негативных и общих психопатологических синдромов), CGI-S и CGI-I ($p > 0,05$).



Рисунок 2. Распределение пациентов по группам лечения в ходе исследования

Figure 2. Distribution of patients by treatment groups during the study

Примечание. СНЯ — серьезное нежелательное явление; НЯ — нежелательное явление; КИ — клиническое исследование; n — число пациентов

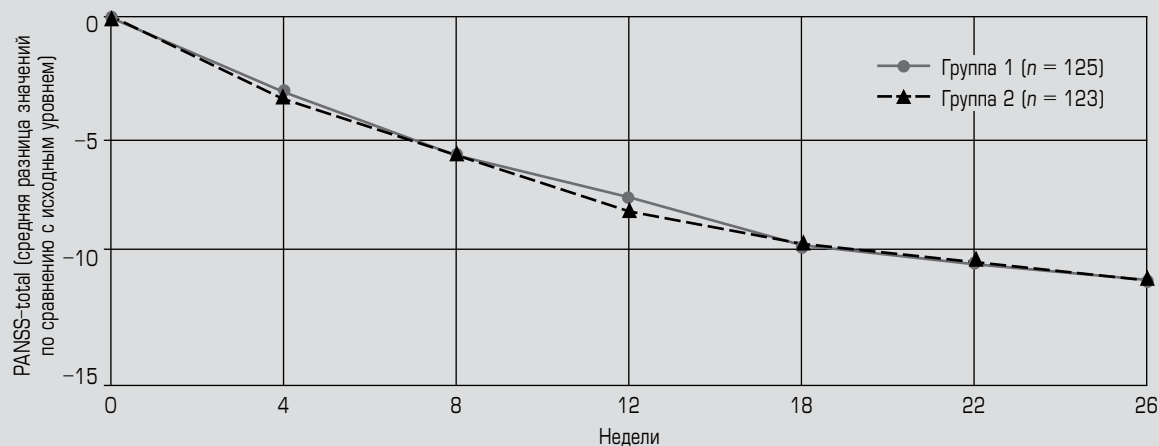
Note. СНЯ — serious adverse event; НЯ — adverse event; КИ — clinical trial; n — number of patients

Таблица 1. Демографические исходные характеристики пациентов в популяции SAF [$M \pm SD$; $Me (Q_1; Q_3)$]**Table 1.** Demographic baseline characteristics of patients in the SAF population

Параметр	Группа 1 (n = 130)	Группа 2 (n = 131)	Всего (n = 261)
Возраст, лет	40,33 ± 9,01	39,91 ± 9,88	40,12 ± 9,44
Пол:			
мужской (n, %)	85 (32,6 %)	85 (32,6 %)	170 (65,1 %)
женский (n, %)	45 (17,2 %)	46 (17,6 %)	91 (34,9 %)
Раса:			
европеоидная (n, %)	130 (49,8 %)	125 (47,9 %)	255 (97,7%)
монголоидная (n, %)	0 (0,0 %)	6 (2,3 %)	6 (2,3 %)
Индекс массы тела, кг/м ²	23,98 (21,60; 38,79)	23,38 (21,64; 38,10)	23,64 (21,61; 26,54)
PANSS Total	74,76 ± 5,62	74,82 ± 5,83	74,79 ± 5,72
PANSS Positive	16,92 ± 3,70	16,74 ± 3,55	16,83 ± 3,62
PANSS Negative	21,74 ± 3,29	22,11 ± 3,30	21,92 ± 3,30
PANSS General Psychopathology	36,11 ± 3,52	35,98 ± 3,50	36,04 ± 3,50
CGI-S	4,21 ± 0,41	4,22 ± 0,43	4,21 ± 0,42
CGI-I	2,62 ± 1,72	2,53 ± 1,74	2,58 ± 1,72

Примечание. PANSS Total — шкала позитивных и негативных синдромов; PANSS Positive — подшкала позитивных симптомов; PANSS Negative — подшкала негативных симптомов; PANSS General Psychopathology — подшкала общих психо-патологических симптомов; CGI-S — шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания; CGI-I — шкала общего клинического впечатления об общем улучшении.

Note. PANSS Total — positive and negative syndrome scale; PANSS Positive — positive symptoms subscale; PANSS Negative — negative symptoms subscale; PANSS General Psychopathology — general psychopathology symptoms subscale; CGI-S — Clinical Global Impression-severity; CGI-I — Clinical Global Impression-improvement.

**Рисунок 3.** Среднее изменение баллов по сравнению с исходным уровнем в общем балле PANSS (ITT-популяция)**Figure 3.** Mean change in scores from baseline in the total PANSS score (ITT population)

На 4-й и 8-й неделях терапии исследуемый препарат Азалептин® ретард более плавно снижал интенсивность проявления негативных психопатологических синдромов (эмоциональная экспрессия, апатия, асоциальность), чем референтный препарат АЗАЛЕПТИН® ($p < 0,05$). После 8-й недели оба вида терапии не имели статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$).

Всего в ходе исследования было зарегистрировано 206 НЯ у 107 пациентов. В группе 1 было зарегистрировано 99 НЯ у 50 пациентов, в группе 2 — 107 НЯ у 57 пациентов. Доля пациентов с зарегистрированными НЯ в группе 1 составила 38,5 %, в группе 2 — 43,5 %, ОР = 0,88 [95%-ный ДИ: 0,66;

1,18], что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между двумя группами терапии ($p = 0,4508$).

Больше всего НЯ было зарегистрировано со стороны центральной нервной системы — 43 (43,4 %) в группе 1 и 46 (43,0 %) в группе 2. Самым частым НЯ была физическая слабость, сонливость (всего 25 (12,1 %) НЯ в обеих группах терапии) и головная боль (19 (9,2 %) НЯ в обеих группах). К системе крови относилось 26 НЯ, из которых 14 (14,0 %) были зарегистрированы в группе 1 и 12 (12,1 %) — в группе 2. К системе дыхания относилось 24 НЯ, из которых 12 (12,0 %) относилось к группе 1 и 12 (11,2 %) — к группе 2. К пищеварительной системе относилось

Таблица 2. 95%-ные ДИ для изменений баллов в группах терапии по шкалам PANSS, CGI-S и CGI-I в ИТТ-популяции**Table 2.** 95% Confidence intervals for changes in scores in the treatment groups on the PANSS, CGI-S, and CGI-I scale in the ITT population

Шкала	Визит	Неделя	Группа 1 / Группа 2		Значение p-value (ANCOVA)
			Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	
PANSS Total	5	4	-0,66	1,31	0,5204
	9	8	-1,35	1,35	0,7275
	11	12	-1,08	1,99	0,5243
	12	18	-1,66	1,79	0,8870
	13	22	-1,91	1,78	0,8077
	14	26	-1,96	1,88	0,9480
PANSS Positive	5	4	-0,40	0,56	0,6140
	9	8	-0,61	0,69	0,7140
	11	12	-0,91	0,61	0,9190
	12	18	-1,24	0,39	0,3020
	13	22	-1,32	0,35	0,2600
	14	26	-1,30	0,42	0,3650
PANSS Negative	5	4	0,12	0,85	0,0201 *
	9	8	0,12	1,17	0,0371 *
	11	12	-0,08	1,06	0,1500
	12	18	-0,31	0,94	0,6580
	13	22	-0,46	0,88	0,9370
	14	26	-0,53	0,81	0,9400
PANSS General Psychopathology	5	4	-0,91	0,44	0,6330
	9	8	-1,26	0,39	0,4010
	11	12	-0,84	1,02	0,5880
	12	18	-0,86	1,21	0,6010
	13	22	-0,93	1,35	0,5420
	14	26	-0,92	1,43	0,3980
CGI-S	5	4	-0,10	0,12	0,9563
	9	8	-0,14	0,14	0,7981
	11	12	-0,13	0,17	0,9773
	12	18	-0,13	0,18	0,9803
	13	22	-0,15	0,16	0,7183
	14	26	-0,18	0,15	0,5592
CGI-I	5	4	-0,59	0,37	0,7676
	9	8	0,57	0,37	0,7457
	11	12	-0,53	0,41	0,4553
	12	18	-0,62	0,31	0,8325
	13	22	-0,58	0,36	0,8226
	14	26	-0,53	0,41	0,4991

Примечание. ANCOVA — ковариационный анализ; * межгрупповое p-value < 0,05.**Note.** ANCOVA — analysis of covariance; * p-value between groups < 0.05.

20 НЯ, из которых 9 (9,0 %) относилось к группе 1 и 11 (10,3 %) — к группе 2 (табл. 3).

В ходе исследования было зарегистрировано 3 СНЯ. Из них 2 СНЯ (психоз с возбуждением и пневмония) были выявлены в группе 1, а еще 1 СНЯ — в группе 2, которое завершилось летальным исходом (суицид). Согласно инструкции по ме-

дицинскому применению клозапина, данные СНЯ по частоте встречаемости являются редкими. Доля пациентов с зарегистрированными СНЯ в группе 1 составила 1,5 %, в группе 2 — 0,8 %, ОР = 2,02 [95%-ный ДИ: 0,19; 21,9]. Между группами терапии отсутствовали статистически значимые различия по СНЯ ($p = 0,6221$).

Таблица 3. Наиболее частые НЯ, зарегистрированные в ходе исследования (n, %)

Table 3. The most common adverse events (AEs) reported during the study

Системно-органный класс	Нежелательное явление	Группа 1			Группа 2	
		Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Легкая степень	Средняя степень
Нарушения со стороны центральной нервной системы	Гипоманиакальное поведение	—	—	—	1 (0,5 %)	—
	Головная боль	10 (4,8 %)	—	—	8 (3,9 %)	1 (0,5 %)
	Головокружение	4 (1,9 %)	—	—	5 (2,4 %)	—
	Слабость, сонливость	10 (4,8 %)	1 (0,5 %)	—	14 (6,8 %)	—
	Тревога	3 (1,4 %)	—	—	6 (2,9 %)	—
	Инсомния	1 (0,5 %)	—	—	4 (1,9 %)	—
	Обострение галлюцинаторно-параноидной симптоматики, психоз с возбуждением	—	2 (1,0 %)	1 (0,5 %)	—	1 (0,5 %)
	Повышение температуры, повышенное потоотделение	2 (1,0 %)	—	—	1 (0,5 %)	—
	Расторможенное поведение	—	—	—	1 (0,5 %)	—
	Седация	2 (1,0 %)	—	—	2 (1,0 %)	—
	Снижение настроения	3 (1,4 %)	—	—	—	—
	Тошнота	4 (1,9 %)	—	—	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Агранулоцитоз	—	1 (0,5 %)	—	—	—
	Анемия	2 (1,0 %)	—	—	4 (1,9 %)	2 (1,0 %)
	Гранулоцитопения	1 (0,5 %)	—	—	—	—
	Лейкопения	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	—	4 (1,9 %)	—
	Лимфоцитопения	1 (0,5 %)	—	—	—	—
	Тромбоцитопения	5 (2,4 %)	1 (0,5 %)	—	2 (1,0 %)	—
	Эссенциальный тромбоцитоз вторичный	1 (0,5 %)	—	—	—	—
Нарушения со стороны дыхательной системы	Насморк	1 (0,5 %)	—	—	2 (1,0 %)	—
	Пневмония	—	—	1 (0,5 %)	—	—
	Аллергический ринит	2 (1,0 %)	—	—	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
	Острый назофарингит	1 (0,5 %)	—	—	2 (1,0 %)	1 (0,5 %)
	Острая респираторная вирусная инфекция	4 (1,9 %)	1 (0,5 %)	—	1 (0,5 %)	3 (1,4 %)
	Обострение хронической обструктивной болезни легких	—	—	—	1 (0,5 %)	—
	Бронхит	2 (1,0 %)	—	—	—	—
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Боль в эпигастральной области	—	—	—	1 (0,5 %)	—
	Гиперсаливация, легкое слюнотечение	8 (3,9 %)	—	—	3 (1,4 %)	—
	Обстипация кишечника	1 (0,5 %)	—	—	4 (1,9 %)	—
	Изжога	—	—	—	1 (0,5 %)	—
	Периапикальный абсцесс	—	—	—	1 (0,5 %)	—
	Хронический гастрит	—	—	—	1 (0,5 %)	—

На протяжении исследования было зарегистрировано 160 клинически значимых отклонений в лабораторных показателях, оцененных как НЯ. Из них 124 отклонения относились к результатам общего анализа крови, 27 отклонений — к результатам биохимического анализа крови, 9 отклонений — к результатам общего анализа мочи. Доля пациентов с клинически значимыми отклонениями по результатам общего анализа крови в группе 1 составила 13,1 %, в группе 2 — 24,4 %, ОР = 0,54 [95%-ный ДИ: 0,31; 0,91], между группами выявлены статистически значимые различия ($p = 0,0259$). Это свидетельствует о большем риске побочного влияния референтного препарата АЗАЛЕПТИН® на гематологические показатели. Доля пациентов с клинически значимыми отклонениями по результатам биохимического анализа крови в группе 1 составила 1,5 %, в группе 2 — 4,5 %, ОР = 0,34 [95%-ный ДИ: 0,07; 1,63], что говорит об отсутствии статистически значимых различий между двумя группами терапии ($p = 0,2814$). Доля пациентов с клинически значимыми отклонениями по результатам общего анализа мочи в группе 1 составила 0,8 %, в группе 2 — 3,0 %, ОР = 0,25 [95%-ный ДИ: 0,03; 2,22], что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между группами терапии ($p = 0,3702$).

Обсуждение

В данном рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали длительную (26 недель) эффективность и безопасность клозапина с пролонгированным высвобождением в дозе 200 мг, назначаемого 1 раз в сутки (Азалептин® ретард), и клозапина с немедленным высвобождением в дозе 100 мг, назначаемого 2 раза в сутки (АЗАЛЕПТИН®). Сравнимые лекарственные формы клозапина, имеющие разный состав и режим дозирования, обладающие равной эффективностью — они в одинаковой степени снижают тяжесть позитивных, негативных и общих психопатологических синдромов у пациентов с терапевтически резистентной формой шизофрении. При этом исследуемый препарат Азалептин® ретард на 4-й и 8-й неделях терапии более плавно снижал интенсивность проявления негативных синдромов (эмоциональная экспрессия, апатия, асоциальность).

Результаты исследования подтвердили альтернативную статистическую гипотезу о «не меньшей эффективности» терапии препаратом Азалептин® ретард в сравнении с терапией препаратом АЗАЛЕПТИН®. Можно предположить, что сопоставимая эффективность препаратов связана с эквивалентностью фармакокинетики лекарственных форм клозапина с немедленным и пролонгированным высвобождением, принимаемыми 2 раза и 1 раз в сутки соответственно [4].

Разные режимы дозирования лекарственных препаратов клозапина не влияли на безопасность терапии пациентов. Клозапин с пролонгированным высвобождением, назначаемый в дозе 200 мг 1 раз в сутки (Азалептин® ретард), не вызывал большее количество НЯ и СНЯ, их спектр и проявления были аналогичны побочным эффектам, характерным для

клозапина с немедленным высвобождением, назначаемым в дозе 100 мг 2 раза в сутки (АЗАЛЕПТИН®). Лекарственный препарат Азалептин® ретард имел благоприятный профиль безопасности при длительном применении (в течение 6 месяцев). Кроме того, клозапин пролонгированного высвобождения, назначаемый в дозе 200 мг 1 раз в сутки, в меньшей степени влиял на показатели общего анализа крови, чем клозапин немедленного высвобождения, назначаемый в дозе 100 мг 2 раза в сутки.

Заключение

Таким образом, в проведенном клиническом исследовании фазы III доказана «не меньшая эффективность» и безопасность клозапина с пролонгированным высвобождением, принимаемого в дозе 200 мг 1 раз в сутки, и клозапина с немедленным высвобождением, принимаемого в дозе 100 мг 2 раза в сутки, при резистентной к терапии шизофрении на основании схожих профилей пользы и риска в условиях длительного 6-месячного лечения. Полученные данные указывают на целесообразность перевода пациентов с диагнозом шизофрении, получающих терапию клозапином с немедленным высвобождением (АЗАЛЕПТИН®), на пролонгированную форму клозапина (Азалептин® ретард), с учетом преимуществ однократного контролируемого приема лекарственного средства как для медицинского персонала, так и для пациента.

Благодарности

Авторы выражают благодарность главным исследователям **Рукиной Наталье Юрьевне**, канд. мед. наук, заместителю главного врача по лечебной работе КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница имени Ю.К. Эрдмана» (г. Барнаул), **Гордееву Владимиру Алексеевичу**, главному врачу ГБУЗ «Кузбасская клиническая психиатрическая больница» (г. Кемерово), **Ивановой Татьяне Ильиничне**, д-ру мед. наук, доценту, врачу-психиатру БУЗ ОО «Клиническая психиатрическая больница имени Н.Н. Солодниковой» (г. Омск), **Золотареву Сергею Владимировичу**, канд. психол. наук, врачу-психотерапевту ГБУЗ СК «Краевая специализированная психиатрическая больница № 2» (г. Ставрополь), **Барыльнику Юлии Борисовне**, д-ру мед. наук, психиатру-консультанту ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 2 имени В.И. Разумовского» (г. Саратов), **Кинкулькиной Марине Аркадьевне**, члену-корреспонденту РАН, профессору, д-ру мед. наук, заведующей кафедрой психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), **Грибанову Андрею Владимировичу**, заведующему диспансерным отделением ГУЗ «Липецкая областная психоневрологическая больница» (г. Липецк), **Мавани Джавалу Чандраканту**, канд. мед. наук, врачу-психиатру ООО «Медицинский центр «Нова Вита» (г. Ростов-на-Дону), **Кокошникову Алексею Вячеславовичу**,

главному врачу ГУЗ «Энгельсская психиатрическая больница» Министерства здравоохранения Саратовской области (г. Энгельс), **Мосолову Сергею Николаевичу**, заслуженному деятелю науки РФ, д-ру мед. наук, профессору, врач-консультанту ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения города Москвы (г. Москва), **Конюшенко Константину Константиновичу**, канд. мед. наук, заместителю главного врача СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 имени П.П. Кащенко» (г. Санкт-Петербург),

Сапожниковой Ольге Ибрагимовне, заведующей ОМО СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца» (г. Санкт-Петербург), **Добровольской Алле Евгеньевне**, канд. мед. наук, заместителю главного врача по медицинской части СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 3 имени И.И. Скворцова-Степанова», (г. Санкт-Петербург), **Пенчул Наталье Алексеевне**, канд. мед. наук, врачу-психиатру ГБУЗ «Ленинградский областной центр психического здоровья» (г. Санкт-Петербург).

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Ochi S., Tagata H., Hasegawa N. et al. Clozapine treatment is associated with higher prescription rate of antipsychotic monotherapy and lower prescription rate of other concomitant psychotropics: A real-world nationwide study // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2022. – Vol. 25 (10). – Pp. 818–826. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac036>
- Dell'Osso L., Bonelli C., Nardi B. et al. Rethinking clozapine: Lights and shadows of a revolutionary drug // *Brain Sci.* – 2024. – Vol. 14 (1). – Pp. 1–29. – <https://doi.org/10.3390/brainsci14010103>
- Хасанова А.К., Коврижных И.В., Мосолов С.Н. Антисуицидальный эффект клоzapина (алгоритм назначения и клинического мониторинга) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2023. – № 4. – С. 48–63. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.005>
- Данилов Д.С. Клоzapин (азалептин): терапевтические возможности при лечении шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2012. – № 2. – С. 18–24.
- Nucifora F.C., Woznica E., Lee B.J. et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // *Neurobiol. Dis.* – 2019. – Vol. 131. – Pp. 1–33. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
- Lähteenvuo M., Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: Evidence and recommendations // *Drugs.* – 2021. – Vol. 81. – Pp. 1273–1284. – <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
- Ceraso A., Lin J.J., Schneider-Thoma J. et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 8. – Pp. 1–271. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008016.pub3>
- Чумаков Е.М. Современные немедикаментозные и медикаментозные стратегии лечения шизофрении, направленные на повышение приверженности к терапии // *Современная терапия психических расстройств.* – 2022. – № 3. – С. 58–66. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.97.90.00>
- Счастный Е.Д., Полежаев П.К., Юрченко А.О. и др. Результаты клинического исследования новой формы атипичного антипсихотика Азалептин® ретард // *Терапия психических заболеваний.* – 2021. – Т. 31 (3). – С. 54–59.
- Naber D., Riedel M., Klimke A. et al. Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2005. – Vol. 111 (2). – Pp. 106–115. – <https://doi.org/10.1111/acps.12954>
- Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 240 с.
- Tollefson G.D., Birkett M.A., Kiesler G.M. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine // *Biol Psychiatry.* – 2001. – Vol. 49 (1). – Pp. 52–63. – [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01026-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01026-X)
- Руководство по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов, рекомендованное Коллегией Евразийской экономической комиссии от 03.11.2020 № 19. – URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/20rk0019/?ysclid=mbvehmogmr554140544> [дата обращения 12.04.2025].
- Mishra P., Singh U., Pandey C. et al. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance // *Ann Card Anaesth.* – 2019. – Vol. 22 (4). – Pp. 407–411. – https://doi.org/10.4103/aca.ACA_94_19
- Xie J., Li L. Comments on the utilization of Mann-Whitney U test and Kaplan-Meier method // *J Gynecol Oncol.* – 2021. – Vol. 32 (3). – e46. – <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e46>
- Ochi S., Tagata H., Hasegawa N. et al. Clozapine treatment is associated with higher prescription rate of antipsychotic monotherapy and lower prescription rate of other concomitant psychotropics: A real-world nationwide study // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2022. – Vol. 25 (10). – Pp. 818–826. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac036>
- Dell'Osso L., Bonelli C., Nardi B. et al. Rethinking clozapine: Lights and shadows of a revolutionary drug // *Brain Sci.* – 2024. – Vol. 14 (1). – Pp. 1–29. – <https://doi.org/10.3390/brainsci14010103>
- Hasanova A.K., Kovrizhnykh I.V., Mosolov S.N. Antisuicidal'nyj jeffekt klozapina (algoritm naznachenija i klinicheskogo monitoringa) // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2023. – № 4. – S. 48–63. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.005>
- Danilov D.S. Klozapin (azaleptin): terapevticheskie vozmozhnosti pri lechenii shizofrenii // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2012. – № 2. – S. 18–24.
- Nucifora F.C., Woznica E., Lee B.J. et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // *Neurobiol. Dis.* – 2019. – Vol. 131. – Pp. 1–33. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
- Lähteenvuo M., Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: Evidence and recommendations // *Drugs.* – 2021. – Vol. 81. – Pp. 1273–1284. – <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
- Ceraso A., Lin J.J., Schneider-Thoma J. et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 8. – Pp. 1–271. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008016.pub3>
- Chumakov E.M. Sovremennye nemedikamentoznye i medikamentoznye strategii lechenija shizofrenii, napravlennye na povyshenie priverzhennosti k terapii // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2022. – № 3. – S. 58–66. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.97.90.00>
- Schastnyj E.D., Polezhaev P.K., Jurchenko A.O. i dr. Rezul'taty klinicheskogo issledovanija novoj formy atipichnogo antipsihotika Azaleptin® retard // *Terapija psihiceskih zabol-evanij.* – 2021. – T. 31 (3). – S. 54–59.
- Naber D., Riedel M., Klimke A. et al. Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2005. – Vol. 111 (2). – Pp. 106–115. – <https://doi.org/10.1111/acps.12954>
- Mosolov S.N. Shkaly psihometricheskoi ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepcija pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv. – M.: Novyj cvet, 2001. – 240 s.
- Tollefson G.D., Birkett M.A., Kiesler G.M. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine // *Biol Psychiatry.* – 2001. – Vol. 49 (1). – Pp. 52–63. – [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01026-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01026-X)
- Rukovodstvo po primeneniju principov biostatistiki v klinicheskikh issledovanijah lekarstvennyh preparatov, rekomendovannoe Kollegiej Evrazijskoj jekonomicheskoj komissii ot 03.11.2020 № 19. – URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/20rk0019/?ysclid=mbvehmogmr554140544> [data obrashhenija 12.04.2025].
- Mishra P., Singh U., Pandey C. et al. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance // *Ann Card Anaesth.* – 2019. – Vol. 22 (4). – Pp. 407–411. – https://doi.org/10.4103/aca.ACA_94_19
- Xie J., Li L. Comments on the utilization of Mann-Whitney U test and Kaplan-Meier method // *J Gynecol Oncol.* – 2021. – Vol. 32 (3). – e46. – <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e46>