

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ підліткового віку із шизофренією: ефективність і безпека антипсихотичної терапії

Шизофренія з початком маніфестації в дитячому та підлітковому віці зазвичай пов'язана з вищим ризиком порушень когнітивних функцій і гіршим прогнозом. Застосування ефективного лікування для цих пацієнтів є особливо важливим. До вашої уваги представлено огляд статті C. Ward et al. «Efficacy and safety of brexpiprazole in adolescents with schizophrenia: a multicountry, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an active reference» видання *Lancet Psychiatry* (Published Online April 7, 2025. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00043-4)), присвяченої результатам терапії брекспіпразолом у підлітків із шизофренією, ефективність якої доведено в дорослих пацієнтів.

Дебют шизофренії в дітей або підлітків (шизофренія з дуже раннім чи раннім початком — до 13 або 18 років відповідно) пов'язаний із хронічними та тяжкими симптомами та гіршим прогнозом, ніж початок захворювання в дорослому віці (Clemmensen et al., 2012; Stentebjerg-Olesen et al., 2016; Coulon et al., 2020). Пацієнтам, у яких шизофренія розвивається в підлітковому віці, часто притаманні виразніший когнітивний дефіцит, тяжча інвалідизація і гірше соціально-професійне функціонування, ніж у тих, хто захворів на шизофренію в дорослому віці (Rajji et al., 2009; Grover et al., 2019).

Згідно з настановами Національного інституту охорони та клінічної досконалості Великої Британії (NICE, 2016) і Канадськими рекомендаціями з фармакотерапії розладів спектра шизофренії та інших психотичних розладів у дітей та осіб молодого віку (CPA/SSC, 2017), першою лінією терапії для підлітків із шизофренією є антипсихотичні препарати в поєднанні з психотерапією (Abidi et al., 2017). Хоча продемонстровано ефективність деяких антипсихотиків (зокрема, атипівих) для лікування підлітків із шизофренією, ці засоби можуть мати менш сприятливий профіль ризику та користі в пацієнтів цієї вікової категорії порівняно з дорослими (Pagsberg et al., 2017; Stafford et al., 2015; Krause et al., 2018; Lee et al., 2020; Rogdaki et al., 2024; Højlund et al., 2025).

До патофізіологічних механізмів шизофренії залучено кілька нейромедіаторів (Mäki-Marttunen et al., 2020). Ключовим чинником розвитку психотичних симптомів вважається дисфункція дофамінової системи, хоча водночас зростає й кількість доказів залучення норадренергічної та серотонінергічної систем (Stahl, 2018; Mäki-Marttunen et al., 2020).

Брекспіпразол є атипівим антипсихотиком, що діє на ці три моноамінергічні системи (Maeda et al., 2014). Препарат схвалено для лікування шизофренії у дорослих і підлітків (віком ≥ 13 років) у США та інших країнах (Сінгапур, Об'єднані Арабські Емірати та Бразилія). Схвалення застосування брекспіпразолу для підлітків Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) ґрунтувалося на екстраполяції даних досліджень за участю дорослих пацієнтів щодо короткострокової ефективності, фармакокінетики та відповідності впливу вказаного препарату в дорослих і підлітків та проміжного аналізу безпеки його довгострокового застосування у відкритому дослідженні за участю підлітків (Kane et al., 2015; Correll et al., 2015; Wang et al., 2024; Wang et al., 2023; Atkinson et al., 2023). Ефективність брекспіпразолу для підлітків із шизофренією не оцінювали в контрольованих дослідженнях із контролем плацебо. Тож метою C. Ward et al. було оцінити вплив, безпеку та переносимість брекспіпразолу в підлітків із шизофренією у межах дослідження з таким дизайном.

Матеріали та методи дослідження

Дизайн і учасники

Це міжнародне рандомізоване подвійне сліпе контрольоване плацебо дослідження третьої фази в паралельних групах і з активною референсною групою проводилося в 62 амбулаторних закладах десяти країн (США, Мексика, Франція, Італія, Польща, Румунія, Сербія, Іспанія, Україна та рф). До нього залучали пацієнтів віком 13–17 із первинним діагнозом «шизофренія» за критеріями Діагностичного й статистичного посібника з психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5) і тривалістю

захворювання щонайменше шість місяців до проходження скринінгу, які потребували лікування антипсихотичними препаратами й мали показник ≥ 80 балів за шкалою оцінювання позитивних і негативних симптомів (PANSS) під час скринінгу та на початковому етапі.

Ключові критерії виключення: діагноз згідно з DSM-5, відмінний від шизофренії, який був основною метою лікування протягом трьох місяців після скринінгу; клінічна картина або анамнез, що відповідали маяченню, деменції, амнезії або іншим когнітивним розладам; психотичні симптоми, зумовлені іншим загальним захворюванням або прямим впливом речовин; госпіталізація тривалістю понад 21 добу з приводу поточного загострення шизофренії на початковому етапі; резистентність до лікування антипсихотиками (рецидив через неналежний комплаєнс або зловживання психоактивними речовинами); високий ризик серйозного самоушкодження чи самогубства або високий ризик заподіяння шкоди для інших (насилства чи вбивства); епілепсія або свідчення про судоми, тяжку травму голови або інсульт в анамнезі; свідчення щодо нестабільного перебігу інших захворювань, як-от печінкових, ниркових, респіраторних, серцево-судинних, ендокринних, неврологічних, гематологічних чи імунологічних, за яких можливий невиправданий ризик клінічно значущої побічної дії; супутнє серйозне системне захворювання, що потребує фармакотерапії; застосування електросудомної терапії в анамнезі; позитивні результати скринінгу на зловживання наркотичними засобами.

Для поліпшення якості сну учасникам дослідження було дозволено обмежене використання бензодіазепінів і небензодіазепінових засобів. Серед заборонених ліків: антипсихотики, антидепресанти, стабілізатори настрою, стимулятори та інші психотропні засоби. За виявлення позитивного результату скринінгу на препарати канабісу оцінювали здатність особи утримуватися від їх вживання під час дослідження. Пацієнтів, залучених до дослідження, розподілили у випадковий спосіб у співвідношенні 1: 1: 1 для приймання брекспіпразолу, арипіпразолу або плацебо в таблетованій формі.

Процедури

Після щонайменше триденного періоду «вимивання» заборонених препаратів (≥ 7 днів для пероральних антипсихотиків) пацієнти розпочали 6-тижневий період лікування брекспіпразолом (2–4 мг/добу), арипіпразолом (10–20 мг/добу) або приймання плацебо. Титрування дози брекспіпразолу відбувалося за такою схемою: 0,5 мг/добу — 1–4-й день; 1 мг/добу — 5–7-й день; 2 мг/добу — 8–14-й день і 2 мг/добу або 3 мг/добу — 15–21-й день; коригування дози на ± 1 мг (2–4 мг) дозволено після періоду титрування (21-й день). Дозу арипіпразолу титрували за такою схемою: 2 мг/добу — 1–4-й день; 5 мг/добу — 5–7-й день; 10 мг/добу — 8–14-й день і 10 мг/добу або 15 мг/добу — 15–21-й день; коригування дози на ± 5 мг (у межах 10–20 мг) дозволено після періоду титрування (21-й день). Арипіпразол було додано як активний препарат порівняння для оцінювання чутливості аналізу, оскільки вважається, що вказаний препарат добре переноситься та ефективний для лікування підлітків із шизофренією (Pagsberg et al., 2017).

Досліджувані препарати пацієнти приймали перорально раз на добу, незалежно від їди. Ефективність, побічні ефекти, результати щодо безпеки та приймання супутніх ліків оцінювали під час амбулаторних відвідувань з інтервалом у тиждень. На 6-му тижні пацієнти, які завершили подвійний сліпий період лікування, могли брати участь у додатковому відкритому дослідженні (Atkinson et al., 2024). Осіб, які не брали участь у відкритому дослідженні, спостерігали через 21 (± 2) день після приймання останньої дози призначеного втручання, щоб зареєструвати наявність побічних ефектів та супутніх ліків.

Прихильність до лікування (оцінена самостійно і перевірена дослідниками) розраховували як частку прийнятих таблеток від загальної запланованої їх кількості для кожного пацієнта.

Оцінювання результатів

Основним показником ефективності був загальний показник за шкалою PANSS, що допомагає оцінити тяжкість 30 симптомів шизофренії (сім позитивних, сім негативних і 16 — загальної психопатології), кожен з яких оцінювали від 1 (немає) до 7 балів (дуже значний). Загальний показник за PANSS (30–210 балів) отримували як суму 30 оцінок симптомів, який вважали основним показником результату, оскільки його широко використовують у клінічних дослідженнях шизофренії (зокрема в підлітків) і він є золотим стандартом для встановлення ефективності антипсихотичної терапії (Kay et al., 1987; Findling et al., 2008, 2012; Pagsberg et al., 2017; Goldman et al., 2017). Такий підхід полегшує порівняння результатів досліджень. Обґрунтованість і надійність PANSS продемонстровано в когорті дорослих пацієнтів, а дані шкали загального клінічного враження (CGI) уможливили оцінювання клінічно важливих показників за PANSS і розрахувати мінімальну клінічно важливу різницю як 15 балів (або 34 %) для зміни від вихідного рівня (Kay et al., 1987; Hermes et al., 2012).

Вторинні результати ефективності: показники за підшкалами PANSS для оцінювання позитивних і негативних симптомів; частота відповіді на лікування (поліпшення загального показника за PANSS на ≥ 30 % порівняно з початковим рівнем або показник за CGI для оцінювання поліпшення стану [CGI-I] 1 або 2 бали) та досягнення ремісії (зміна на ≤ 3 бали показників за пунктами PANSS; показники за шкалами оцінювання загального функціонального стану для дітей (CGAS), CGI для оцінювання тяжкості захворювання (CGI-S) та CGI-I. Також визначали загальний показник за опитувальником щодо задоволеності якістю життя для дітей (PQ-LES-Q). Показник за підшкалою PANSS для оцінювання загальної психопатології розраховували апостериорно.

Оцінювання безпеки передбачало визначення: частоти побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням; зміни маси тіла; результатів лабораторних тестів (вмісту сироваткового пролактину); життєво важливих показників, даних електрокардіографії (ЕКГ); показників за шкалами оцінювання екстрапірамідних симптомів (Сімсона–Ангуса, аномальних мимовільних рухів і акатизії Барнса), Нью-Йоркською шкалою щодо несприятливих когнітивних ефектів лікування нейропсихіатричних захворювань,

Колумбійського університету для визначення рівня виразності суїцидальних тенденцій (C-SSRS); кількість госпіталізації.

Статистичний аналіз

За даними дослідження ефективності арипіпразолу для лікування підлітків із шизофренією, розмір вибірки зі 105 пацієнтами на групу дозволяв досягти принаймні 80 % потужності за двобічного коефіцієнта $\alpha = 0,05$ для встановлення ефекту лікування (зміни загального показника за PANSS від базового рівня до 6-го тижня на $-7,4$ бала $[\pm 19,0]$) (Findling et al., 2008). Тож запланований розмір вибірки становив 315 пацієнтів.

Первинне статистичне порівняння щодо первинного результату аналізували за допомогою тесту значущості середньої різниці за методом найменших квадратів для загального показника за PANSS між групами терапії брекспіпразолом і плацебо на 6-му тижні. Метою цього дослідження не було пряме порівняння даних ефективності застосування брекспіпразолу та арипіпразолу. Ефективність втручань аналізували на підставі даних учасників, що мали намір лікуватися (ITT), розподілених у випадковий спосіб, які приймали принаймні одну дозу досліджуваного препарату та мали базове і щонайменше ще одне вимірювання загального показника за PANSS після вихідного рівня.

Зміни загальних показників за PANSS (первинний аналіз ефективності), показників за субшкалами PANSS для оцінювання позитивних і негативних симптомів, показників за CGAS, CGI-S і щодо загальної психопатології, оцінених за PANSS, аналізували за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань. Оцінювали зміну загального показника за 14-пунктовим PQ-LES-Q за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), зокрема основного ефекту лікування та вихідного значення як коваріати. Безпеку втручань аналізували за даними учасників групи, що охоплювала всіх рандомізованих пацієнтів, які приймали якнайменше одну дозу досліджуваного препарату.

Результати дослідження

Упродовж 2017–2023 рр. 376 пацієнтів пройшли скринінг; 316 осіб у випадковий спосіб були розподілені до груп терапії брекспіпразолом ($n = 110$), арипіпразолом ($n = 102$) або плацебо ($n = 104$). Завершили лікування 107 (97 %) зі 110 пацієнтів у групі приймання брекспіпразолу, 97 (95 %) зі 102 — арипіпразолу й 92 (88 %) зі 104 — плацебо. Аналіз ефективності втручань охоплював дані 314 пацієнтів (110 у групі застосування брекспіпразолу, 101 — арипіпразолу та 103 — плацебо), безпеки — дані всіх 316 рандомізованих пацієнтів.

Вихідні демографічні та клінічні характеристики були подібними для усіх груп, із незначними відмінностями щодо маси тіла. Середній вік рандомізованих пацієнтів становив $15,3 (\pm 1,5)$ року; 166 (53 %) осіб були жіночої статі. Під час останнього візиту середня доза брекспіпразолу становила $3,0 (\pm 0,9)$ мг; арипіпразолу — $13,9 (\pm 4,7)$ мг. Найчастіше використовуваними антипсихотиками до дослідження були рисперидон, оланзапін, галоперидол, кветіапін та арипіпразол. У межах дослідження

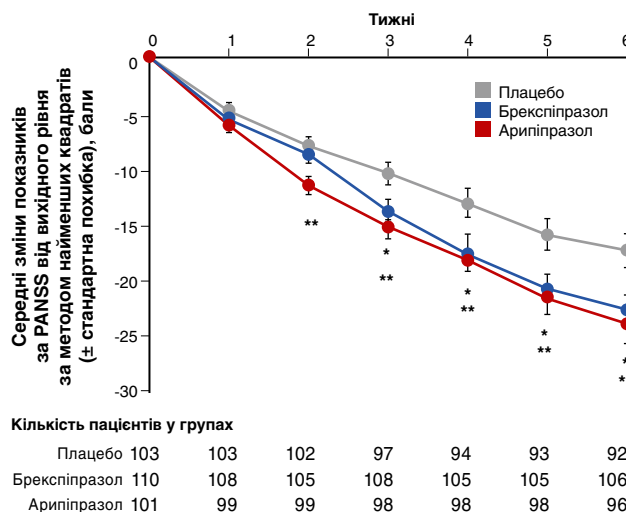


Рисунок. Зміна загальних показників за шкалою PANSS

Адаптовано згідно з C. Ward et al. Efficacy and safety of brexpiprazole in adolescents with schizophrenia: a multicountry, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an active reference. *Lancet Psychiatry*. Published Online April 7, 2025. URL: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00043-4)

щонайменше один супутній препарат приймали 26 (24 %) зі 110 пацієнтів у групі терапії брекспіпразолом, 23 (23 %) зі 102 — арипіпразолом і 23 (22 %) зі 104 — плацебо. Прихильність до лікування ≥ 90 % зафіксовано у 107 (97 %) зі 110 пацієнтів у групі застосування брекспіпразолу, 100 (98 %) зі 102 — арипіпразолу та 103 (99 %) зі 104 — плацебо. Достовірно значніше поліпшення загального показника за PANSS було продемонстровано в пацієнтів групи терапії брекспіпразолом (середня зміна за методом найменших квадратів $-22,8 [\pm 1,5]$ бала), ніж плацебо ($-17,4 [\pm 1,6]$ бала) від вихідного рівня до 6-го тижня, різниця середніх значень за методом найменших квадратів становила $-5,33$ бала (95 % довірчий інтервал [ДІ] від $-9,55$ до $-1,10$; $p = 0,014$) (рисунок).

Зміна загального показника за PANSS від вихідного рівня до 6-го тижня також була більшою в групі застосування арипіпразолу порівняно з плацебо (різниця середніх значень за методом найменших квадратів становила $-6,53$ бала (95 % ДІ від $-10,8$ до $-2,21$; $p = 0,0032$), що підтверджує правильність методології дослідження та відбору популяції пацієнтів.

На 6-му тижні терапії брекспіпразолом порівняно з плацебо спостерігалось також достовірне поліпшення показника за підшкалою PANSS для оцінювання позитивних симптомів, частоти відповіді на лікування, показника за CGI-I та визначеного апостеріорно показника за підшкалою PANSS щодо загальної психопатології. Показники за підшкалою PANSS для оцінювання негативних симптомів, частота ремісії та за CGAS поліпшилися порівняно з групою приймання плацебо, але це поліпшення не було статистично значущим (табл. 1).

Щонайменше про одну побічну подію, пов'язану з лікуванням, повідомили 44 (40 %) зі 110 пацієнтів у групі застосування брекспіпразолу; 53 (52 %) зі 102 пацієнтів — арипіпразолу та 42 (40 %) зі 104 пацієнтів — плацебо (табл. 2).

Найчастішими (частота ≥ 5 %) побічними явищами, пов'язаними з лікуванням, були головний біль і нудота в разі використання брекспіпразолу та сонливість,

Таблиця 1. Кінцеві результати ефективності втручань через шість тижнів лікування

Показники	Група терапії брекспіразолом (n = 110)			Група терапії арипіпразолом (n = 101)			Група приймання плацебо (n = 103)
	Середня зміна показника від вихідного рівня (± СП), бали	Середня різниця з показником для групи плацебо (95 % ДІ)	Значення р порівняно з групою плацебо	Середня зміна показника від вихідного рівня (± СП), бали	Середня різниця з показником для групи плацебо (95 % ДІ)	Значення р порівняно з групою плацебо	Середня зміна показника від вихідного рівня (± СП), бали
Загальний показник за PANSS (первинний)*	-22,8 (1,5)	-5,33 (від -9,55 до -1,10)	0,014	-24,0 (1,6)	-6,53 (від -10,8 до -2,21)	0,0032	-17,4 (1,6)
Показник за підшкалою PANSS для оцінювання позитивних симптомів*	-6,6 (0,4)	-1,44 (від -2,65 до -0,22)	0,021	-7,3 (0,5)	-2,15 (від -3,40 до -0,91)	0,0008	-5,1 (0,5)
Показник за підшкалою PANSS для оцінювання негативних симптомів*	-4,7 (0,4)	-0,88 (від -2,04 до 0,28)	0,14	-4,8 (0,4)	-0,95 (від -2,14 до 0,24)	0,12	-3,8 (0,4)
Показник за підшкалою PANSS для оцінювання загальної психопатології*	-11,5 (0,8)	-2,89 (від -5,08 до -0,70)	0,0098	-12,0 (0,8)	-3,31 (від -5,55 до -1,07)	0,0039	-8,7 (0,8)
Частота відповіді на терапію***	48 (43,6 %)	BP 1,55 (1,09–2,20)	0,011	44 (43,6 %)	BP 1,51 (1,06–2,16)	0,022	29 (28,2 %)
Частота досягнення ремісії***	32 (29,1 %)	BP 1,18 (0,77–1,81)	0,44	36 (35,6 %)	BP 1,48 (1,01–2,16)	0,047	24 (23,3 %)
Показник за CGAS*	10,6 (1,0)	2,48 (від -0,35 до 5,31)	0,085	12,1 (1,1)	3,99 (1,09–6,98)	0,0072	8,1 (1,1)
Показник за CGI-S*	-0,9 (0,1)	-0,11 (від -0,36 до 0,13)	0,36	-1,0 (0,1)	-0,20 (від -0,45 до 0,05)	0,11	-0,8 (0,1)
Середній показник за CGI-I***	2,9 (1,0)	-0,29 (від -0,56 до -0,03)	0,029	2,8 (1,0)	-0,34 (від -0,62 до -0,06)	0,018	3,2 (1,1)
Загальний показник за P-Q-LES-Q***	4,0 (0,7) (n = 104)	0,44 (від -1,62 до 2,50)	0,67	4,5 (0,8) (n = 93)	1,04 (від -1,08 до 3,16)	0,34	3,5 (0,8) (n = 92)

Примітки: за винятком порівняння первинного кінцевого результату для групи брекспіразолу порівняно з плацебо, значення р є номінальними; дані наведено для популяції оцінювання ефективності; CGAS — шкала оцінювання загального функціонального стану для дітей; CGI-I — шкала оцінювання загального клінічного враження (поліпшення стану); CGI-S — шкала оцінювання загального клінічного враження (тяжкості хвороби); зміни показників за методом найменших квадратів; PANSS — шкала оцінювання позитивних і негативних симптомів; PQ-LES-Q — опитувальник щодо задоволеності якістю життя для дітей; BP — відносний ризик. * Змішана модель для повторних вимірювань; ** тест Кохрена–Мантела–Гензеля щодо загальної асоціації, останні спостереження перенесені на наступний період; *** логарифмічний ранговий критерій Кохрена–Мантела–Гензеля, останні спостереження перенесені на наступний період; * зниження на ≥ 30 % від вихідного рівня загального показника за PANSS або як показник за CGI-I 1 чи 2 бали; ** ремісію визначали перехресно як показник ≤ 3 балів за кожним із таких пунктів PANSS: маячення, галюцинаторна поведінка, концептуальна дезорганізація, манерність чи застигання в певній позі, зниження емоційного сприйняття та реагування, пасивне / апатичне соціальне відсторонення; *** ранговий коваріаційний аналіз, спостережувані випадки.

Адаптовано згідно з C. Ward et al. Efficacy and safety of brexpiprazole in adolescents with schizophrenia: a multicountry, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an active reference. *Lancet Psychiatry*. Published Online April 7, 2025. URL: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00043-4)

втомлюваність і акатизія за терапії арипіпразолом. У всіх групах більшість побічних явищ, що виникли під час лікування, були легкого або середнього ступеня тяжкості.

Троє пацієнтів припинили лікування через побічні ефекти, зокрема двоє пацієнтів отримували плацебо, один — арипіпразол. Жоден учасник не припинив лікування через небажані явища, що виникли під час терапії брекспіразолом. Випадків смерті не було. Побічні реакції, пов'язані з екстрапірамідними симптомами (акатизія, ригідність м'язів, тремор, екстрапірамідний розлад, дистонія, психомоторна гіперактивність, гіпокінезія), виникли в семи (6 %) пацієнтів групи застосування брекспіразолу; 11 (11 %) — арипіпразолу та п'яти (5 %) — плацебо.

Середні зміни маси тіла від початкового рівня до останнього візиту становили + 0,8 (± 2,6) кг; + 0,5 (2,7) кг і 0,0 (2,2) кг у групах приймання брекспіразолу,

аріпіпразолу і плацебо відповідно. Збільшення ваги на ≥ 7 % виявлено у дев'яти (8 %), п'яти (5 %) і п'яти (5 %), а втрата ваги на ≥ 7 % у п'яти (5 %), двох (2 %) і чотирьох (4 %) учасників груп використання брекспіразолу, арипіпразолу і плацебо відповідно.

За показниками шкали C-SSRS, жоден пацієнт не демонстрував суїцидальної поведінки під час лікування або спостереження. Про виникнення суїцидальних думок повідомили один (1 %) учасник дослідження у групі застосування брекспіразолу, два (2 %) — у групі приймання арипіпразолу та два (2 %) — плацебо. Між цими групами не виявлено клінічно значущих відмінностей за середніми параметрами лабораторних тестів, життєво важливими показниками, параметрами ЕКГ, показниками шкал оцінювання екстрапірамідних симптомів або когнітивних несприятливих ефектів. Середня зміна рівня глюкози натще від базового рівня до останнього відвідування становила:

Таблиця 2. Побічні ефекти, які виникали впродовж лікування

Побічні ефекти	Група терапії брекспіпразолом (n = 110)	Група приймання плацебо (n = 104)	Група терапії арипіпразолом (n = 102)
Принаймні один побічний ефект	44 (40 %)	42 (40 %)	53 (52 %)
Принаймні один серйозний побічний ефект	1 (1 %)	3 (3 %)	1 (1 %)
Припинення лікування через побічні ефекти	0	2 (2 %)*	1 (1 %)**
Побічні ефекти, потенційно зумовлені втручанням	24 (22 %)	17 (16 %)	39 (38 %)
Принаймні один легкий побічний ефект	33 (30 %)	32 (31 %)	47 (46 %)
Принаймні один помірний побічний ефект	17 (15 %)	13 (13 %)	16 (16 %)
Принаймні один тяжкий побічний ефект	2 (2 %)***	1 (1 %)****	0
Принаймні одне зниження дози через побічні ефекти	5 (5 %)	2 (2 %)	4 (4 %)
Випадки смерті	0	0	0
Побічні ефекти із частотою $\geq 5\%$			
Головний біль	7 (6 %)	5 (5 %)	5 (5 %)
Нудота	7 (6 %)	4 (4 %)	4 (4 %)
Сонливість	5 (5 %)	5 (5 %)	11 (11 %)
Акатизія	4 (4 %)	3 (3 %)	7 (7 %)
Втомлюваність	2 (2 %)	0	8 (8 %)
Інші небажані явища			
Гіперсомнія	3 (3 %)	2 (2 %)	5 (5 %)
Седація	2 (2 %)	0	4 (4 %)
Збільшення маси тіла	2 (2 %)	4 (4 %)	2 (2 %)
Безсоння	1 (1 %)	4 (4 %)	4 (4 %)
Дисфорія	1 (1 %)	0	1 (1 %)
Ажитация	1 (1 %)	0	0
Тривожність	0	1 (1 %)	1 (1 %)

Примітки: дані представлено у вигляді кількості учасників (%); дані отримано для популяції оцінювання безпеки терапії; побічні ефекти оцінювали за 3-бальною шкалою як легкі (1 бал — помітний дискомфорт, але без порушення повсякденної активності), помірні (2 бали — дискомфорт, достатній для зниження звичайної повсякденної активності або впливу на неї) або тяжкі (3 бали — нездатність працювати або підтримувати звичайну повсякденну активність); * через помірні побічні ефекти, пов'язані з лікуванням шизофренії (загострення симптомів шизофренії) та психотичного розладу (загострення симптомів психотичного розладу); ** внаслідок акатизії як побічного ефекту помірного ступеня тяжкості; *** значне підвищення рівня активності креатинфосфокінази в крові та загострення симптомів шизофренії як тяжкі побічні ефекти; **** психомоторна гіперактивність як тяжкий побічний ефект.

Адаптовано згідно з C. Ward et al. Efficacy and safety of brexpiprazole in adolescents with schizophrenia: a multicountry, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an active reference. *Lancet Psychiatry*. Published Online April 7, 2025. URL: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00043-4)

+ 0,06 ($\pm$ 0,68) ммоль/л у групі застосування брекспіпразолом; + 0,04 ($\pm$ 0,63) ммоль/л — арипіпразолу та + 0,04 ($\pm$ 0,82) ммоль/л — плацебо.

Рівень пролактину незначно зріс від вихідного рівня до останнього візиту у пацієнтів, які отримували терапію брекспіпразолом, і не був клінічно значущим (діапазон норми для осіб жіночої статі становить 3–30 нг/мл) (Atkinson et al., 2024). Один пацієнт чоловічої статі в групі застосування брекспіпразолу повідомив про помірно тяжкий небажаний ефект (галакторею) під час лікування, який не був пов'язаним із призначеним лікуванням і зник упродовж доби без зміни дози вказаного засобу. Концентрація пролактину в цього пацієнта під час дослідження була в межах норми (2–18 нг/мл для осіб чоловічої статі) (Atkinson et al., 2024).

Обговорення

У дослідженні 3-ї фази за участю підлітків із шизофренією лікування брекспіпразолом сприяло статистично значущому поліпшенню загального показника за PANSS, ніж приймання плацебо. Це перше дослідження з контролем плацебо та застосуванням арипіпразолу як активного препарату порівняння, присвячене оцінюванню ефективності брекспіпразолу для лікування шизофренії в підлітків. Його результати доповнюють сукупність доказів для використання атипичних антипсихотичних засобів за підліткової шизофренії (Findling et al., 2008, 2012; Pagsberg et al., 2017; Goldman et al., 2017).

FDA дозволяє екстраполювати дані щодо ефективності застосування атипичних антипсихотиків у дорослих із шизофренією для підлітків за умов дотримання

встановленого режиму дозування та довгострокового профілю безпеки (Wang et al., 2024). У попередніх 6-тижневих дослідженнях 3-ї фази за участю дорослих із шизофренією було продемонстровано статистично значуще поліпшення загального показника за PANSS у межах використання брекспіпразолу порівняно з плацебо (Kane et al., 2015; Correll et al., 2015). Аналіз впливу на лікування передбачав ефективну відповідь у підлітків, які отримували терапію брекспіпразолом (Wang et al., 2024).

Фармакокінетика та відповідність експозиції в дорослих і підлітків засвідчили, що цільова доза брекспіпразолу 2–4 мг є прийнятною для підлітків із шизофренією (Wang et al., 2023). Таке дозування брекспіпразолу ефективне в пацієнтів підліткового віку із шизофренією, причому зміна загального показника за PANSS на тлі терапії вказаним препаратом подібна до змін, про які повідомляли в дослідженнях за участю дорослих пацієнтів (Kane et al., 2015; Correll et al., 2015).

Згідно з проміжним аналізом даних тривалого відкритого продовження поточного дослідження, поліпшення стану в осіб підліткового віку зберігалося протягом шести місяців (Atkinson et al., 2024). Отримані дані свідчать, що відповідь на плацебо може бути вищою в дітей або підлітків (особливо у молодших підлітків), ніж у дорослих, хоча результатів таких досліджень недостатньо (Parellada et al., 2012).

Порівняно з попередніми дослідженнями ефективності застосування інших атипичних антипсихотиків у підлітків із шизофренією, відповідь на плацебо в представленому дослідженні (середня зміна загального показника за PANSS на -17,4 бала від вихідного рівня до шостого тижня) можна вважати вищою межею очікуваного діапазону (Findling et al., 2008, 2012; Goldman et al., 2017).

На таку реакцію у учасників групи приймання плацебо міг мати вплив дизайн із трьома групами, у двох із яких застосовували активні методи лікування. Зміни загального показника за PANSS у разі застосування брекспіпразолу та арипіпразолу подібні до тих, що фіксували в інших дослідженнях ефективності атипичних антипсихотичних засобів у підлітків із шизофренією (Pagsberg et al., 2017). Однак висока відповідь на плацебо перешкоджає порівнянню відмінностей між групами з аналогічними даними інших досліджень.

Високу частоту завершення дослідження (107 [97 %] зі 110 пацієнтів) спостерігали у групі застосування брекспіпразолу. Більшість побічних ефектів, що виникали під час лікування, були легкими або помірними за тяжкістю, а головний біль і нудота — єдиними небажаними явищами, що виникали під час лікування із частотою $\geq 5\%$ у групі терапії брекспіпразолом (сонливість, підвищену втомлюваність та акатизію фіксували в групі застосування арипіпразолу із частотою $\geq 5\%$). Хоча підлітки, як правило, більш чутливі до несприятливих подій, ніж дорослі, загальний профіль безпеки за терапії брекспіпразолом у цьому дослідженні був подібним до того, який спостерігали за участю дорослих із шизофренією (Kane et al., 2015; Correll et al., 2015; Marder et al., 2017; Newcomer et al., 2018; Ivkovic et al., 2019).

Зміни метаболічних параметрів (як-от рівня глюкози натщесерце) були невеликими, що збігалось з проміжними результатами тривалого відкритого додаткового

дослідження за участю підлітків та досліджень ефективності брекспіпразолу для дорослих із шизофренією (Atkinson et al., 2024; Newcomer et al., 2018).

У підлітків, які відвідували школу, не виявлено суттєвої різниці щодо когнітивних побічних ефектів між групами терапії брекспіпразолом і приймання плацебо. Власне, такого результату щодо безпеки вимагає Європейське агентство з лікарських засобів (EMA).

Як зазначають C. Ward et al., терапевтичний ефект брекспіпразолу за шизофренії може бути наслідком модуляції систем норадреналіну, серотоніну та дофаміну. Антагонізм щодо $\alpha 2C$ - і 5-HT_{2A}-рецепторів і частковий агонізм щодо 5-HT_{1A}-рецепторів, притаманні брекспіпразолу, можуть сприяти антипсихотичним і прокогнітивним ефектам (Maeda et al., 2014). Часткові агоністи D₂-рецепторів (арипіпразол, брекспіпразол і карипразин) мають антипсихотичний ефект і зазвичай краще переносяться, ніж агоністи та антагоністи D₂-рецепторів (Maeda et al., 2014; Mallet et al., 2019).

Брекспіпразолу властива низька внутрішня активність щодо D₂-рецепторів, що може додатково поліпшувати його переносимість (Maeda et al., 2014).

У підлітків із шизофренією (як і в дорослих пацієнтів) поширеними побічними явищами за терапії антипсихотиками є активаційні та седативні ефекти, зокрема акатизія та сонливість, що порушують функціонування (Kane et al., 2015; Correll et al., 2015; Goldman et al., 2017; Tandon et al., 2020). Для дорослих із шизофренією брекспіпразол не вважається ні активуючим, ні седативним препаратом (Citrome, 2017). За даними дослідження, частота акатизії в разі застосування брекспіпразолу була низькою — 4 % (7 % — арипіпразол, 3 % — плацебо), а за результатами аналізу тривалого відкритого додаткового дослідження — 2 %. Сонливість було виявлено в 5 % осіб у групі використання брекспіпразолу в межах згаданого дослідження (в 11 % — арипіпразолу, у 5 % — плацебо) та в 10 % — за даними проміжного аналізу результатів додаткового дослідження (Atkinson et al., 2024).

Висновки

Терапія брекспіпразолом у дозі 2–4 мг/добу для підлітків із шизофренією сприяла значному зменшенню загальної тяжкості симптомів порівняно з прийманням плацебо. Профіль безпеки брекспіпразолу був сприятливим і відповідав тому, що спостерігався для дорослих із шизофренією. Загальна частота побічних ефектів, спричинених лікуванням, була подібною за використання брекспіпразолу та плацебо і вищою за терапії арипіпразолом. Частота небажаних явищ (переважно головного болю та нудоти) за лікування брекспіпразолом була низькою.

Позитивні результати дослідження C. Ward et al. у поєднанні з попередньою екстраполяцією, даними щодо фармакокінетики та безпеки застосування брекспіпразолу впродовж тривалого періоду свідчать на користь застосування вказаного препарату для ефективного лікування підлітків із шизофренією.

Підготувала **Наталія Купко**