

Антипсихотические препараты второго поколения в сравнении с антипсихотиками первого поколения в лечении шизофрении: Мета-анализ

S. Leucht, C. Corves, D. Arbter, R.R. Engel, C. Li, J.M. Davis*
(расширенный реферат)

РЕЗЮМЕ

В связи с дискуссиями о превосходстве антипсихотическими препаратами второго поколения (АПВП) над антипсихотическими препаратами первого поколения проведён мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований для сравнения действия этих двух групп препаратов у пациентов, страдающих шизофренией.

Методы. Сравнивались девять АПВП с антипсихотическими препаратами первого поколения по показателям общей эффективности (основной подход), по влиянию на позитивные, негативные и депрессивные симптомы, частоту рецидивирования, качество жизни, выраженность экстрапирамидных побочных эффектов, прибавку массы тела, седацию.

Результаты. В анализ были включены 150 двойных слепых, в основном коротких, исследований с участием 21 533 пациентов. Исключались открытые исследования, так как в них систематически отдавалось предпочтение АПВП. Четыре из девяти рассматриваемых нами препаратов продемонстрировали превосходство над традиционными нейролептиками по показателям общей эффективности, с низкой и средней выраженностью эффективности (амисульприд -0,31 [95 % CI от -0,44 до -0,19, $p < 0,0001$], клозапин -0,52 [от -0,75 до -0,29, $p < 0,0001$], оланзапин -0,28 [от -0,38 до -0,18, $p < 0,0001$] и рисперидон -0,13 [от -0,22 до -0,05, $p = 0,002$]). У других АПВП не было выявлено превосходства по показателям эффективности в сравнении с антипсихотическими препаратами первого поколения, даже в отношении негативных симптомов. По этой причине эффективность в отношении купирования негативной симптоматики не может являться ключевым компонентом атипичности. АПВП вызывают меньше экстрапирамидных побочных эффектов в сравнении с галоперидолом (даже в низких дозах). АПВП, за исключением арипипразола и zipрасидона, в большей мере способствовали увеличению массы тела разной степени в сравнении с галоперидолом, но не более выраженное, чем низкопотентные антипсихотики первого поколения. Атипичные антипсихотики (АА) отличались также более выраженными показателями седативного действия.

Выводы. АПВП имеют различия по многим параметрам (фармакокинетическим, химическим, механизму действия и т. д.) и не являются гомогенным классом. Настоящий мета-анализ предоставляет сведения для выбора индивидуальной терапии на основании показателей эффективности, побочных эффектов и стоимости препаратов.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая стоимость АПВП, составившая в США в 2003 г. 7,5 миллиардов долларов [1], способствовала продолжению дебатов о превосходстве данных препаратов в сравнении с антипсихотиками первого

поколения. Недостатком предшествующих обзоров [2, 3] являлся использованный в них анализ, касающийся лишь оценки результатов глобальной эффективности, в то время как основное преимущество АПВП заключается в широком спектре их эффективности. В частности, АА в большей степени влияют на уменьшение негативной симптоматики, депрессии и повышают качество жизни по сравнению с классическими нейролептиками. Помимо низкой частоты развития экстрапирамидных побочных эффектов, выраженная эффективность в отношении этой симптоматики и повышение уровня социальной активности является ключевыми характеристиками АПВП. В предшествующих мета-анализах (за исключением обзора Cochrane) побочные эффекты не были тщательно изучены, несмотря на то что они являются важным критерием при выборе лекарственного препарата. Более того, возросшее число контролируемых рандомизированных исследований по оценке действия антипсихотических препаратов делает необходимым проведение новых мета-анализов. В настоящей статье представлен мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований сравнения эффективности действия АПВП с антипсихотическими препаратами первого поколения по различным критериям эффективности у пациентов, страдающих шизофренией.

МЕТОДЫ

Были изучены (без языкового ограничения) реестр Группы Шизофрении по Cochrane [4], веб сайт Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США и предшествующие обзоры [2–4] рандомизированных контролируемых исследований, в которых проводилось сравнение пероральных форм АПВП (амисульприд, арипипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, сертиндол, zipрасидон и зотепин) с антипсихотическими препаратами первого поколения при лечении шизофрении или смежных с ней заболеваний (шизоаффективное, шизофреноформное или бредовое расстройство, независимо от использовавшихся диагностических критериев). Мы начали исследование в апреле 2005 г. и до октября 2006 г. проводили изучение Medline. В реестр Группы Шизофрении по Cochrane вошли доказательные исследования десяти электронных баз данных; он также был дополнен изучением соответствующих журналов и материалов конференций [4]. Согласно руководству Cochrane [5], включались только исследования, удовлетворяющие качественному критерию А (адекватная рандомизация) и Б (указанные как рандомизированные без детализации). Из исследований с фиксированной дозой мы отобрали лишь те, в которых были использованы оптимальные дозы АПВП (амисульприд 50–300 мг/сут, главным образом, для воздействия на негативные симптомы, арипипразол 10–30 мг/сут, оланзапин 10–20 мг/сут, кве-

*Second generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: meta-analysis. Lancet, 2009, 37, p. 31–41.

тиапин > 250 мг/сут, рисперидон 4–6 мг/сут, сертиндол 16–24 мг/сут и зипрасидон 120–160 мг/сут). Следует отметить, что в случае использования более высокой дозы кветиапина, эффективность могла снизиться, так дозировка 750 мг/сут являлась минимально эффективной дозой в единственном релевантном исследовании [6]. Для анализа исследования CATIE [7] (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) была использована шкала общей психопатологии и субшкалы Позитивных и Негативных Симптомов (PANSS), так как только они могли быть использованы у пациентов без поздней дискинезии [8, 9]. Включались исследования, в которых была возможна замена лекарственных препаратов в группах [10–12].

Все данные были выведены независимо двумя группами исследователей. Определялся средний показатель общего изменения симптомов в следующем порядке: изменение общего балла шкалы PANSS относительно исходного уровня, затем, в случае отсутствия изменений, изменение по Краткой Психиатрической Оценочной Шкале (BPRS), а затем изменения показателей этих шкал в самом конце исследования. Сходным образом был проведён анализ негативных, позитивных и депрессивных симптомов, а также симптомов шкалы общей психопатологии; кроме того, были проанализированы показатели респондеров с дихотомическими конечными результатами по числу пролеченных больных на одного излеченного (ЧБНЛ), индексу потенциального вреда (ИПВ) и показателям рецидива. 50 % редукция исходного балла шкалы PANSS или BPRS, или баллы значительного улучшения по Шкале Общего Клинического Впечатления (CGIS) были априори выбраны как пороговые [4, 13], однако, если пациентов с этими показателями не отмечалось, за разъяснением результатов обращались к авторам. Были проанализированы показатели увеличения массы тела и выраженности седативного действия. В отношении экстрапирамидных побочных расстройств и применения средств их купирования в случаях лечения АПВП по сравнению с низкопотентными антипсихотическими препаратами первого поколения сведений было слишком мало, поэтому пришлось в этих исследованиях использовать только одну работу.

Для анализа расчётов текущих данных мы использовали стандартизированное среднее расхождение Hedges'g. Непредставленные значения среднеквадратических отклонений были рассчитаны другими статистическими методами или получены из среднего показателя других исследований. При объединении исследований использовалась стандартная обратная величина вариации массы тела. Для дихотомических данных применялась оценка данных конечной точки, вычисление относительного риска в первую очередь, разность рисков, а также ЧБНЛ или ИПВ. В связи с существующей в некоторых аналитических работах значительной гетерогенности применялась модель Der-Simonian и Liard со случайными уровнями факторов.

В качестве факторов, влияющих на исход, оценивались индустриальное спонсирование, хронификация, продолжительность исследования, сравнение западных и восточных (в основном китайских исследований), дозы препаратов сравнения, различия в экстрапирамидных побочных эффектах антипсихотиков второго и первого поколения, профилактическая терапия экстрапирамидных расстройств, а также галоперидол в сопоставлении с низкопотентным препаратом (определённый как менее или равно потентный хлорпромазину) [16]. Были проанализированы эффекты дозирования препаратов сравнения со следующими по-

роговыми значениями: галоперидол 12 мг/сут [2, 16] или 7,5 мг/сут (адекватная дозировка согласно обзору Cochrane) [18], а для низкопотентных антипсихотиков первого поколения эквивалентные по хлорпромазину дозы 600 мг/сут [16, 17].

Спонсор не оказывал влияния на дизайн, анализ, интерпретацию исследования, а также на формирование выводов. Авторы имели полный доступ ко всем данным в исследовании и обладали полной свободой при публикации результатов и выводов работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Материал исследования

Были изучены 4 166 ссылок. Из отобранных 411 были исключены 107 исследований по причине неадекватной рандомизации ($n = 50$), отсутствия адекватной терапии или контрольной группы ($n = 29$), неадекватного отбора участников исследования ($n = 2$), отсутствия приемлемых данных ($n = 24$), представления только подгрупп ($n = 1$), а также в виду недостаточной продолжительности (например, 5 дней, $n = 1$). Ещё 65 открытых или двойных слепых исследований были исключены в связи с несоответствием их критериям двойных слепых исследований.

В итоге в анализ были включены 239 публикаций, охватывающих 150 двойных слепых исследований с участием 21 533 пациентов. Галоперидол являлся препаратом сравнения в 95 исследованиях, хлорпромазин – в 28, перфеназин – в 5, флуфеназин – в 4, флупентиксол и перазин каждый в трёх исследованиях, тиоридазин и левомепромазин каждый в двух исследованиях, а все остальные препараты (клопентиксол, зуклопентиксол, мосапрамин, тиотиксен, клокапрамин, трифлуоперазин, перидазин и другие антипсихотические препараты первого поколения) каждый в одном исследовании. 35 исследований проходили в восточном регионе; в пяти исследованиях оценивался первый эпизод шизофрении; в 121 (81 %) работе исследование длилось 12 недель или менее; в 17 (11 %) – исследования длились до 6 месяцев; а в 12 (8 %) работах – продолжительность исследований превышала 6-месячный период. Средняя продолжительность заболевания составляла 11,8 лет (SD 7,7), а средний возраст пациентов – 36,2 лет (SD 7,1) (табл. 1).

Результаты

На рисунках 1–7 и в таблицах 1–7 представлены суммарные результаты. В таблицах 2–4 описываются подробные статистические данные, мета-регрессии и анализы чувствительности; на рисунках 1–7 представлены диаграммы; на рисунке 1 изображены воронкообразные графики, таблица 5 отображает дополнительные результаты и дискуссию о дозировках препарата сравнения; таблица 6 иллюстрирует профилактическую терапию экстрапирамидных расстройств; в таблице 7 показаны исследования эффекта и эффективности терапии.

Эффект несоответствия критериям метода двойного слепого исследования

В открытых и одиночных слепых исследованиях наблюдалась значительно более высокая результативность АА в сравнении с двойными слепыми исследованиями по нескольким сферам эффективности и переносимости (рис. 1, табл. 1). Кроме того, несоответствие критериям двойных слепых исследований, отмечавшееся в нескольких работах, касающихся отдельных АПВП, в т. ч. при оценке общей эффективности оланзапина ($p = 0,040$) и кветиапина ($p = 0,009$), также показывали более высо-

Таблица 1. Исследования антипсихотических препаратов второго поколения

Показатели	Число двойных слепых исследований	Число открытых одиночных слепых исследований	Q	p*
Все симптомы (общий балл)	127	49	1,57	0,2110
Позитивные симптомы	81	36	1,37	0,2414
Негативные симптомы	101	41	11,98	0,0005
Терапия экстрапирамидных расстройств	87	17	5,48	0,0192
Седативное действие	69	18	4,05	0,0441
Прибавка массы тела	44	6	0,38	0,540

Примечание. * Для различий между двойными слепыми и открытыми и одиночными слепыми исследованиями

кую результативность и переносимость в сравнении с антипсихотиками первого поколения.

Общая эффективность

Пять АПВП (арипипразол, кветиапин, сертиндол, ziprasidon и зотепин) не имели значимого преимущества перед антипсихотиками первого поколения по влиянию на все симптомы (общий балл) (рис. 2, табл. 2). Четыре АПВП – амисульприд, клозапин, оланзапин и рисперидон – не превосходили по эффективности (Hedges'g от -0,13 до -0,52) традиционные нейролептики (см. рис. 2, табл. 2). Показатель ЧБНЛ для одного дополнительного респондера был между 6 (95 % CI 4–10) для амисульприда и 15 (9–36) для рисперидона.

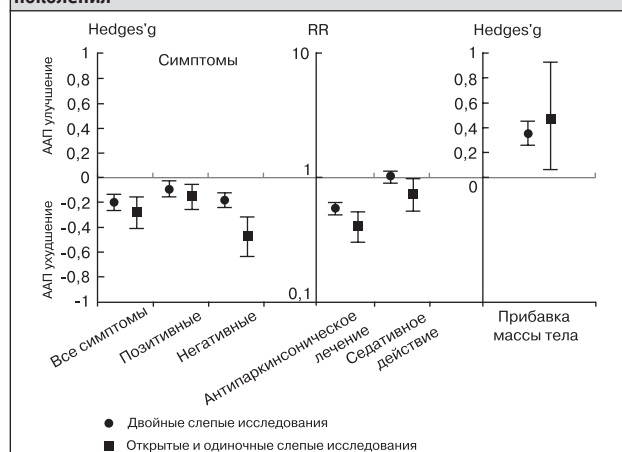
Психопатологическая симптоматика

Указанные выше четыре АПВП были более эффективны, чем традиционные нейролептики, при лечении позитивных и негативных симптомов (рис. 2, табл. 2).

Говоря об атипичности как о способности препаратов влиять на негативную симптоматику, необходимо отметить, что остальные пять атипичных антипсихотиков не были более эффективными в отношении негативных нарушений в сравнении с антипсихотическими препаратами первого поколения. Препараты также не показали большей, в сравнении с традиционными нейролептиками, эффективности в отношении позитивных симптомов, а кветиапин продемонстрировал меньшую эффективность.

Результаты по влиянию на депрессию были несколько иными: амисульприд, клозапин, оланзапин и арипипразол были значительно эффективнее, чем антипсихотики первого поколения, тогда как у рисперидона этого превосходства выявить не удалось.

Рис. 1. Исследования антипсихотических препаратов второго поколения



Примечание. Данные Hedges'g (95 % CI) и относительный риск (RR; 95 % CI). Были получены сходные результаты после коррекции различий в показателях препаратов по эффективности и побочным эффектам. ААП – атипичный антипсихотический препарат.

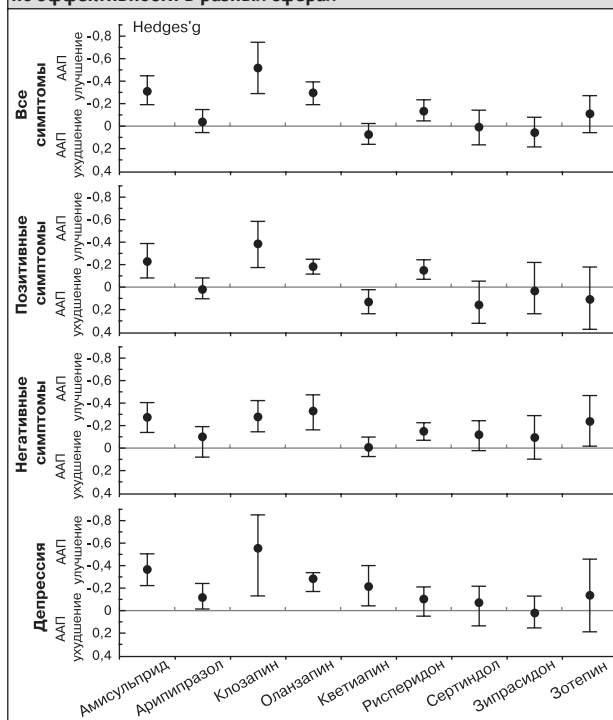
Решив

Случаи рецидива были зафиксированы лишь в 14 длительных исследованиях. При лечении оланзапином [4 исследования, 1 008 пациентов, RR 0,67 [0,49–0,92], ЧБНЛ 17 [8–100]], рисперидоном [5, 1174, 0,74 [0,63–0,87], 11 [7–13]], и сертиндолом [1, 282, 0,17 [0,04–0,73], 14 [8–50)] было показано значительное превосходство противорецидивной эффективности этих препаратов в сравнении с антипсихотическими препаратами первого поколения; в случаях амисульприда, арипипразола и клозапина значимого различия по сравнению с традиционными нейролептиками выявлено не было (табл. 2). В исследованиях остальных АА каких-либо сведений о противорецидивной активности препаратов обнаружить не удалось. В отношении кветиапина, в одном большом неопубликованном исследовании сообщалось о различиях противорецидивной активности кветиапина и галоперидола ($n = 301$) [20], однако в нём не было представлено необходимых для метаанализа данных.

Качество жизни

О показателе качества жизни сообщалось в 17 исследованиях. Только амисульприд, клозапин и сертиндол превосходили традиционные нейролептики по этому показателю (рис. 3, табл. 3). В трёх исследованиях, касающихся оланзапина, не было установ-

Рис. 2. Антипсихотические препараты второго поколения в сравнении с антипсихотическими препаратами первого поколения по эффективности в разных сферах



Примечание. Данные Hedges'g (95 % CI). Отмечается значимость результатов при $p < 0,05$, когда 95 % CI не превышает ось х. ААП – атипичный антипсихотический препарат.

Таблица 2. Антипсихотические препараты второго поколения в сравнении с антипсихотическими препаратами первого поколения по эффективности в разных сферах				
	Количество исследований	Количество пациентов	Hedges'g (95 % CI)	p
Амисульприд				
Все симптомы	13	1017	-0,31 (-0,44– -0,19)	<00001
Позитивные симптомы	4	703	-0,22 (-0,37– -0,06)	0,005
Негативные симптомы	10	929	-0,27 (-0,40– -0,14)	0,0001
Депрессия	9	900	-0,37 (-0,51– -0 24)	<0,0001
Арипипразол				
Все симптомы	5	2049	-0,05 (-0,14–0,5)	0,326
Позитивные симптомы	4	1983	-0,03 (-0,06–0,12)	0508
Негативные симптомы	5	2049	-0,09 (-0,19–0,01)	0,079
Депрессия	1	1278	-0,12 (-0,24– -0,01)	0,040
Клозапин				
Все симптомы	23	1997	-0,52 (0,75– - 0,29)	< 0,0001
Позитивные симптомы	10	1080	-0,36 (-0,56– -0,16)	< 0,0001
Негативные симптомы	17	1603	-0,27 (-0,42– -0,13)	< 0,0001
Депрессия	6	426	-0,51 (-0,87–0,14)	0,006
Оланзапин				
Все симптомы	28	4966	-0,28 (-0,38– -0,13)	< 0,0001
Позитивные симптомы	24	4189	-0,15 (-0,21– -0,09)	< 0,0001
Негативные симптомы	24	4187	-0,32 (-0,47– -0,16)	< 0,0001
Депрессия	12	2893	-0,27 (-0,35– -0,19)	< 0,0001
Кветиапин				
Все симптомы	11	2412	0,04 (-0,04– -0,12)	0,308
Позитивные симптомы	9	1742	0,14 (-0,03–0,26)	0,013
Негативные симптомы	10	1926	0 (-0,09–0,09)	0,928
Депрессия	4	442	-0,23 (-0,41– -0,04)	0,016
Рisperидон				
Все симптомы	34	4173	-0,13 (-0,22–0,05)	0,002
Позитивные симптомы	28	3286	-0,13 (-0,20– -0,05)	0,001
Негативные симптомы	30	3455	-0,13 (-0,21– -0,06}	< 0,0001
Депрессия	11	1611	-0,10 (-0,23–0,03)	0,145
Сертиндол				
Все симптомы	4	1344	0,02 (-0,13–0,16)	0,836
Позитивные симптомы	3	1145	0,17 (-0,03– -0,36)	0,089
Негативные симптомы	4	1198	-0,11 (-0,22–0,01)	0,068
Депрессия	2	574	-0,04 (-0,22–0,14)	0680
Зипрасидон				
Все симптомы	5	980	0,04 (-0,08–0,17)	0,483
Позитивные симптомы	4	728	0,03 (-0,20–0,26)	0,813
Негативные симптомы	3	691	-0,09 (-0,29–0,11)	0,384
Депрессия	3	691	0,01 (-0,14–0,16)	0,910
Зотепин				
Все симптомы	15	1125	-0,10 (-0,27–0,06)	0,212
Позитивные симптомы	2	192	0,12 (-0,16–0,40)	0,409
Негативные симптомы	5	450	-0,23 (-0,46–0,0)	0,050
Депрессия	2	134	-0,14 (-0,48–0,20)	0413

лено статистически значимых различий по показателю отношения пациентов к терапии (n = 171, -0,36 [95 % CI от -0,90 до 0,21, p = 0,21]).

Побочные эффекты

Согласно публикациям, высокопотентные и низкопотентные антипсихотические препараты первого поколения в равной степени эффективны, но имеют различия в побочных эффектах [21]. Исходя из этого, мы представили результаты по переносимости отдельно для галоперидола и низкопотентных препаратов сравнения.

Экстрапирамидные побочные эффекты

Все антипсихотические препараты второго поколения вызывали развитие экстрапирамидных побочных эффектов намного реже, чем галоперидол. Показатель ЧБН/Л находился между 2 для клозапина и 5 для зотепина (рис. 4, табл. 4). Однако, за исключением клозапина, оланзапина и рisperидона, антипсихотические препараты второго поколения не отличались от низкопотентных традиционных нейролептиков. Явное преимущество в отношении развития экстрапирамидной симптоматики было отмечено только при применении

клозапина, который изучался в более чем двух исследованиях (рис. 4, табл. 4).

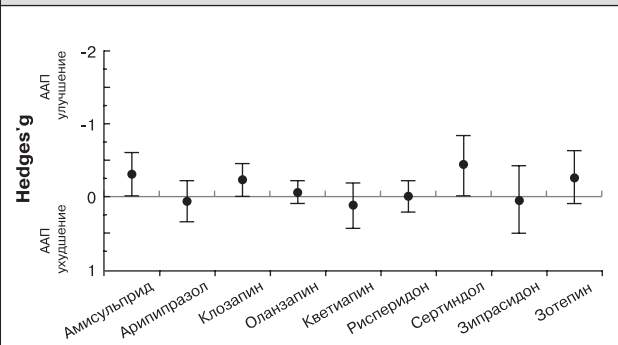
Увеличение массы тела

Амисульприд, клозапин, оланзапин, кветиапин, рisperидон, сертиндол и зотепин вызывали при применении более значительную прибавку массы тела в сравнении с галоперидолом, тогда как в случаях с арипипразолом и зипрасидоном этого не отмечалось (рис. 5, табл. 5). Не было также существенного различия в отношении увеличения массы тела между антипсихотическими препаратами второго поколения и низкопотентными традиционными нейролептиками (рис. 5, табл. 5).

Седативный эффект

Клозапин (ИПВ 5 [3–14]), кветиапин (13, [8–20]) и зотепин (ИПВ не значимый) вызывали более значительный седативный эффект в сравнении с галоперидолом, тогда как арипипразол (33 [20–101]) вызывал значительно менее выраженный седативный эффект (рис. 6, табл. 6). В отличие от этого, только клозапин (13 [7–220]) вызывал более выраженный седативный эффект, чем низкопотентные традиционные нейролептики (рис. 6, табл. 6).

Рис. 3. Качество жизни



Примечание. Данные Hedges'g (95 % CI). ААП – атипичный антипсихотический препарат

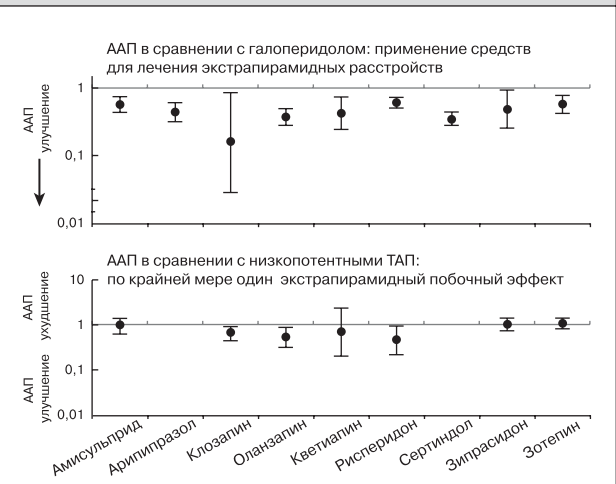
Таблица 3. Качество жизни

Препарат	Количество исследований	Количество пациентов	Hedges'g (95 % CI)	p
Амисульприд	1	194	-0,31 (-0,60 – -0,3)	0,030
Арипипразол	1	206	0,06 (-0,22 – 0,33)	0,683
Клозапин	1	311	-0,24 (-0,46 – -0,01)	0,039
Оланзапин	5	1450	-0,07 (-0,23 – 0,09)	0,398
Кветиапин	2	166	0,12 (-0,18 – 0,43)	0,432
Рisperидон	4	330	-0,02 (-0,23 – 0,20)	0,887
Сертиндол	1	105	-0,44 (-0,83 – -0,05)	0,027
Зипрасидон	1	72	0,03 (-0,43 – 0,49)	0,905
Зотепин	1	122	-0,27 (-0,63 – 0,09)	0,138

Влияние дозы препаратов сравнения

Не отмечалось чёткого влияния на эффективность АПВП дозы препарата сравнения и контролем. Рис. 7 и табл. 7 иллюстрируют сравнительные результаты на основании предельной дозы галоперидола 12 мг/сут. В дозе равной или меньше, чем 12 мг/сут, галоперидол назначался только в 12 исследованиях (табл. 5).
Более высокие дозировки галоперидола вызывали больше экстрапирамидных побочных эффектов, чем низкие дозы, однако влияние дозы было не всегда однородным (рис. 7, табл. 5, 7). При использовании низкопотентных классических нейролептиков только дозы выше 600 мг/сут вызывали экстрапирамидные побочные эффекты чаще, чем клоза-

Рис. 4. Экстрапирамидные побочные эффекты



Примечание. Данные относительно риска (RR; 95 % CI). ААП – атипичный антипсихотический препарат. ТАП – типичный антипсихотический препарат.

пин, единственный препарат с числом исследований достаточным для оценки.

Влияние на результаты исследований спонсирования работ фирмами производителями препаратов

Было представлено достаточно исследований по клозапину, оланзапину, кветиапину и рisperидону, которые осуществлялись без спонсирования фирмами производителей. Значимое различие между спонсируемыми и неспонсируемыми исследованиями было отмечено при оценке влияния клозапина на позитивные симптомы. Тем не менее, после исключения из анализа исследований, спонсируемых производителями, результативность применения (хотя она оставалась по-прежнему значимой) данного препарата снижалась (например, величина эффекта сократилась с -0,52 до -0,22). После исключения спонсируемых производителями исследований применение рisperидона не выявило значимое превосходство над типичными нейролептиками по показателю редукции общего балла. Результаты по оланзапину и кветиапину оставались неизменными.

Таблица 4. Экстрапирамидные побочные эффекты				
Препарат	Количество исследований	Количество пациентов	Относительный риск (95 % CI)	P
ААП в сравнении с галоперидолом*				
Амисульприд	8	783	0,58 (0,45–0,76)	< 0,0001
Арипипразол	4	1794	0,45 (0,32–0,64)	< 0,0001
Клозапин	3	162	0,17 (0,3–0,88)	0,035
Оланзапин	12	3670	0,39 (0,30–0,51)	< 0,0001
Кветиапин	5	1167	0,43 (0,25–0,74)	0,002
Рisperидон	21	2738	0,61 (0,52–0,72)	< 0,0001
Сертиндол	4	1472	0,36 (0,29–0,45)	< 0,0001
Зипрасидон	3	501	0,50 (0,26–0,96)	0,037
Зотепин	4	398	0,59 (0,44–0,79)	< 0,0001
ААП в сравнении с низкопотентными ТАП				
Амисульприд	1	30	1,00 (0,70–0,43)	1,000
Арипипразол	–	–	–	–
Клозапин	11	775	0,66 (0,48–0,91)	0,010
Оланзапин	2	152	0,53 (0,32–0,89)	0,016
Кветиапин	2	422	0,66 (0,19–2,23)	0,503
Рisperидон	2	108	0,47 (0,22–0,99)	0,046
Сертиндол	–	–	–	–
Зипрасидон	1	306	1,13 (0,91–1,41)	0,252
Зотепин	5	322	1,04 (0,76–1,42)	0,801
Примечание. ААП – атипичный антипсихотический препарат. ТАП – типичный антипсихотический препарат. * Применение средств для лечения экстрапирамидных расстройств. По крайней мере, один экстрапирамидный побочный эффект.				

Таблица 5. Прибавка массы тела				
Препарат	Количество исследований	Количество пациентов	Средняя разница прибавки массы тела, кг (95 % CI)	P
ААП в сравнении с галоперидолом				
Амисульприд	2	373	0,9 (0,2–1,6)	0,012
Арипипразол	2	1598	0,6 (0,1–1,2)	0,071
Клозапин	3	170	3,4 (2,0–4,9)	< 0,0001
Оланзапин	9	2952	3,3 (2,2–4,4)	< 0,0001
Кветиапин	3	945	1,4 (0,7–2,1)	< 0,0001
Рisperидон	9	1366	1,7 (0,9–2,4)	< 0,0001
Сертиндол	2	779	3,3 (0,2–6,4)	0,040
Зипрасидон	1	301	0,10 (-1,2–1,3)	0,087
Зотепин	3	321	2,7 (1,7–3,7)	< 0,0001
ААП в сравнении с низкопотентными ТАП				
Амисульприд	1	30	0,3 (-3,6–4,2)	0,881
Арипипразол	–	–	–	–
Клозапин	3	232	0,3 (-1,6–3,2)	0,753
Оланзапин	–	–	–	–
Кветиапин	1	201	0,5 (-1,0–2,0)	0,518
Рisperидон	–	–	–	–
Сертиндол	–	–	–	–
Зипрасидон	1	307	-1,1 (-2,3–0,2)	0,087
Зотепин	1	106	1,0 (-0,9–2,9)	0,306
Примечание. ТАП – Типичный антипсихотический препарат, ААП – атипичный антипсихотический препарат.				

ДИСКУССИЯ

Проведённый мета-анализ показал, что применение четырёх АПВП – амисульприда, клозапина, оланзапина и рисперидона – было более эффективным, чем антипсихотиков первого поколения (редукция общего балла, позитивные и негативные симптомы). Эффективность применения других пяти АПВП не превосходила таковую у антипсихотиков первого поколения (даже в отношении негативных симптомов). АПВП вызывали меньше экстрапирамидных побочных эффектов в сравнении с галоперидолом даже в тех случаях, когда дозировка галоперидола была ниже 7,5 мг/сут; однако между большинством АПВП и низкопотентными традиционными нейролептиками расхождений в частоте экстрапирамидных расстройств не наблюдалось. Большинство АПВП (кроме арипипразола и зипрасидона) вызывали более выраженную прибавку массы тела в сравнении с высокопотентными традиционными нейролептиками, но не больше, чем низкопотентные антипсихотики первого поколения.

Многие компании утверждали, что выраженная эффективность в купировании негативных симптомов является ключевой характеристикой атипичных антипсихотиков [22]. Проведённый мета-анализ не подтвердил эту общепринятую точку зрения, так как эффективность некоторых антипсихотиков второго поколения не была более значительной при сравнении с таковой у традиционных нейролептиков. Применение наиболее эффективных препаратов было более результативным во всех сферах, в то время как другие АА по выраженности действия на позитивные симптомы не превосходили антипсихотики первого поколения, хотя величина их эффекта на негативные симптомы была обычно больше. Влияние препаратов на депрессивные симптомы различалось: применение рисперидона не выявило преимущества над традиционными нейролептиками, тогда как арипипразол и кветиапин подтвердили данные о своей эффективности при депрессии [23, 24]. В другом мета-анализе применение АПВП выявило преимущество по показателю общего когнитивного функционирования (величина эффекта

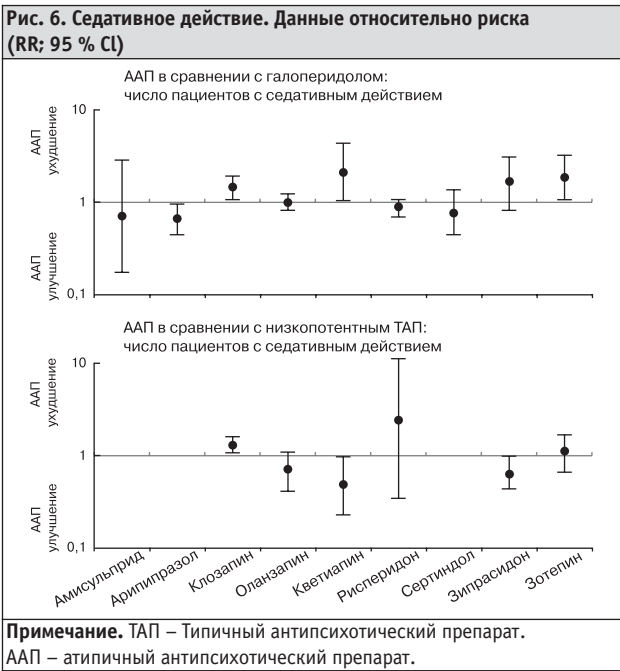
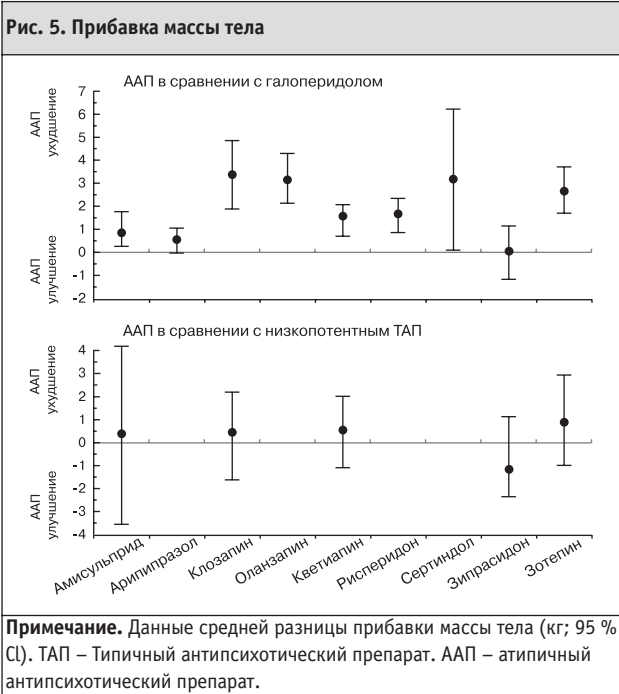


Таблица 6. Седативное действие				
Препарат	Количество исследований	Количество пациентов	Седативное действие (95 % CI)	P
ААП в сравнении с галоперидолом				
Амисульприд	4	499	0,69 (015–3,13)	0,634
Арипипразол	3	1602	0,65 (0,45–0,95)	0,024
Клозапин	6	655	1,50 (1,01–2,23)	0,043
Оланзапин	6	2767	0,95 (0,82–1,1)	0,507
Кветиапин	4	970	2,07 (1,01–4,27)	0,047
Рisperидон	15	2194	0,86 (0,70–1,05)	0,137
Сертиндол	3	1127	0,77 (0,44–1,34)	0,360
Зипрасидон	1	301	1,59 (082–3,08)	0,169
Зотепин	3	221	1,86 (1,04–3,33)	0,037
ААП в сравнении с низкопотентными ТАП				
Амисульприд	–	–	–	–
Арипипразол	–	–	–	–
Клозапин	9	928	1,32 (1,10–1,59)	0,003
Оланзапин	1	84	0,68 (0,41–1,12)	0,132
Кветиапин	3	659	0,49 (0,23–1,03)	0,061
Рisperидон	2	108	2,59 (0,29–22,94)	0,393
Сертиндол	–	–	–	–
Зипрасидон	1	306	0,67 (0,44–1,01)	0,055
Зотепин	2	146	1,09 (0,69–1,73)	0,719
Примечание. ТАП – Типичный антипсихотический препарат, ААП – атипичный антипсихотический препарат.				

-0,24) [25]. Установлено, что клозапин снижает суицидальные тенденции в большей степени, чем оланзапин [26].

В отношении величины эффекта превосходство большинства АПВП было незначительным или средним, согласно классификации Cohen [27]. В другом обзоре величина эффекта АПВП в сравнении с плацебо составила -0,51, а показатель ЧБНЛ был равен 6 [28]. Такие различия, как более высокие показатели отказа пациентов от дальнейшего участия в плацебо-контролируемых исследованиях по сравнению с исследованиями с активным контролем, не позволяют считать, что клозапин вдвое эффективнее, чем плацебо (например, величина эффекта антипсихотических препаратов в сравнении с плацебо составляет 0,51 [29], а величина эффекта клозапина в сравнении с антипсихотиками первого поколения составляет 0,52). Впрочем, шизофрения – хроническое заболевание на протяжении всей жизни, и даже небольшое улучшение является важным.

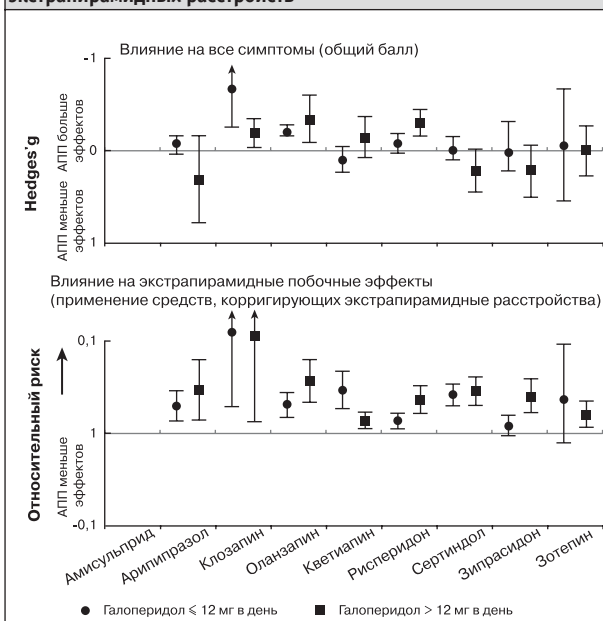
АПВП вызывали экстрапирамидные побочные эффекты меньше, чем галоперидол. Это в большин-

стве случаев касалось даже тех исследований, в которых использовались дозы галоперидола 7,5 мг/сут. В отдельных исследованиях галоперидол в дозе 3–4 мг/сут вызывал более выраженные экстрапирамидные побочные эффекты, чем рisperидон или сертиндол [30, 31]. Лишь некоторые АПВП выявили превосходство над низкопотентными антипсихотиками первого поколения [17]. Ограничением во всех сравнительных анализах, касающихся низкопотентных препаратов, являлась меньшая, чем для высокопотентных антипсихотиков первого поколения, доказательная база.

При сравнении с галоперидолом (но не с низкопотентными классическими нейролептиками) клозапин, оланзапин, сертиндол и зотепин вызывали более выраженное увеличение массы тела, кветиапин и рisperидон вызывали среднюю прибавку в массе, амисульприд оказывал слабый эффект на увеличение массы, а для арипипразола и зипрасидона эффект увеличения массы тела не был значимым. Увеличение массы тела – показатель, зависящий от времени, в то время как большинство исследований были короткими. Тем не менее, иерар-

Таблица 7. Влияние дозы галоперидола на выраженность его эффекта в отношении всех симптомов и экстрапирамидных побочных эффектов			
Препарат	Галоперидол > 12 мг/сут	Галоперидол ≤ 12 мг/сут	Седативное действие (95 % CI)
Общие симптомы Hedges'g			
Амисульприд	–	–	–
Арипипразол	0,30 (-0,18–0,78)	-0,08 (-0,18–0,02)	0,14
Клозапин	-0,20 (-0,36– -0,04)	-0,67 (-1,06– -0,27)	0,0053
Оланзапин	-0,35 (-0,60– -0,10)	-0,21 (-0,29– -0,14)	0,30
Кветиапин	-0,15 (-0,38–0,07)	0,08 (-0,06–0,22)	0,08
Рisperидон	-0,31 (-0,45– -0,17)	-0,09 (-0,19–0,01)	0,0124
Сертиндол	0,21 (-0,02–0,43)	-0,04 (-0,17–0,09)	0,06
Зипрасидон	0,21 (-0,21–0,49)	-0,06 (-0,32–0,20)	0,16
Зотепин	-0,01 (-0,28–0,26)	-0,07 (-0,67–0,52)	0,85
Экстрапирамидные побочные эффекты (применение лекарственных препаратов, купирующих экстрапирамидные расстройства, относительный риск, 95 % CI)			
Амисульприд	–	–	–
Арипипразол	0,32 (0,14–0,69)	0,48 (0,32–0,72)	0,35
Клозапин	0,05 (0–0,75)	0,07 (0,01–0,49)	0,81
Оланзапин	0,25 (0,14–0,44)	0,47 (0,34–0,65)	0,05
Кветиапин	0,75 (0,60–0,95)	0,33 (0,20–0,55)	0,0040
Рisperидон	0,43 (0,29–0,63)	0,74 (0,67–0,81)	0,0080
Сертиндол	0,34 (0,23–0,49)	0,37 (0,27–0,51)	0,72
Зипрасидон	0,36 (0,23–0,57)	0,79 (0,62–1,02)	0,0034
Зотепин	0,60 (0,42–0,85)	0,40 (0,09–1,75)	0,60
Примечание. * – Для сравнения выраженности эффекта в исследованиях с галоперидолом в дозе больше и меньше 12 мг/сут.			

Рис. 7. Влияние дозы галоперидола на выраженность его эффекта в отношении всех симптомов (общего балла) и частоту экстрапирамидных расстройств



Примечание. Данные Hedges'g (95 % CI) или относительно риска (95 % CI). ААП – атипичный антипсихотический препарат. > 12 мг/сут < 12 – средняя выраженность эффекта в исследованиях с галоперидолом при действии в дозе меньше или равной 12 мг/сут.

хия препаратов по влиянию на массу согласуется с представленной в работе D. Allison и соавт. [32].

Клозапин, кветиапин и зотепин обладали более седативным действием, а арипипразол – менее седативным в сравнении с галоперидолом, тогда как некоторые АА могли оказывать меньший седативный эффект, чем низкопотентные классические нейролептики. Не следует игнорировать сопутствующий приём препаратов бензодиазепинового ряда в ходе исследований. Несмотря на то, что порочный седативное действие носит временный характер, оно является важным побочным эффектом и требует дополнительного изучения.

Невыполнение критериев двойного слепого исследования может серьёзно искажать результаты работ. К сожалению, в предшествующие мета-анализы входили и открытые исследования (все обзоры Cochrane и другие [22, 23]. Мета-регрессионный и другие многофакторные анализы часто недостоверны из-за недостаточности данных в прогностической модели (редко сообщалось обо всех результатах исследования) и малого числа исследований. Несмотря на то, что доза препарата сравнения в некоторой степени влияла на выраженность экстрапирамидных побочных реакций, однородного влияния на эффективность выявлено не было. До сих пор неизвестна оптимальная доза галоперидола, что создаёт проблемы при его применении. В одном исследовании адекватная доза составляла примерно 3 мг/сут [32, 34], в то время как в другом исследовании эффективность возрастала при наращивании дозировок до 20 мг/сут [35], в руководстве Американской Ассоциации Психиатров рекомендован широкий диапазон дозировок от 5 до 20 мг/сут [16]. Применение низкопотентных антипсихотиков первого поколения не решает все проблемы, так как данные препараты вызывают прибавку массы тела и вызывают седативный эффект.

Невозможно чётко определить способность профилактической терапии экстрапирамидных расстройств изменять превосходство в эффективности АПВП. Эффекты были непостоянными, а тера-

пия экстрапирамидных расстройств применялась только в 11 исследованиях. Применение профилактической терапии экстрапирамидных расстройств требует проведение дальнейших исследований; в руководствах по этому вопросу приводятся двойственные сведения [16, 36]. Преимуществом данных препаратов является предупреждение развития экстрапирамидных побочных эффектов, способных имитировать негативную симптоматику; недостаток заключается в том, что у многих пациентов данные симптомы могут отсутствовать, а антипаркинсонические препараты вызывают холинергические реакции.

Не было обнаружено стойкого влияния спонсирования производителей на результаты исследований, так как эффективность оланзапина и кветиапина оставалась в основном без изменений. Причины возможного влияния спонсирования на исследования по клозапину и рисперидону требуют более детального изучения. Они могут быть связаны с расхождением в задаваемых вопросах, различиях в дизайне либо публикации только положительных исследований производителями [37, 38].

Обсуждение полученных нами результатов приводится в контексте исследований CATIE [7] и CUtLASS (Исследование по анализу затрат на антипсихотические препараты при шизофрении) [12]. В I фазе исследования CATIE результаты терапии оланзапином показали наименьший уровень отказа пациентов от дальнейшего участия в исследовании, но наибольший уровень прибавки массы тела. Во II фазе – клозапин оказался более эффективным по действию в сравнении с другими АПВП [39]. Результаты терапии антипсихотиком первого поколения перфеназином показали наивысший уровень отказа пациентов от дальнейшего участия в исследовании в связи с экстрапирамидными побочными эффектами, однако не имели различий по шкалам, оценивающим экстрапирамидные побочные эффекты [39]. Эффективность АПВП не превышала таковую для перфеназина по шкале общих баллов шкалы PANSS [8], по когнитивным функциям [40], стоимости [8], качеству жизни [9] и психосоциальному функционированию [9]. Несмотря на то, что некоторые результаты исследования CATIE соответствуют полученным в настоящей работе данным, в исследовании CutLASS [12] не было выявлено различий между антипсихотиками второго и первого поколений [41].

В исследованиях CATIE [7] и CutLASS [12] рассматривались разные вопросы с использованием разных методологических подходов. Более ранние исследования касались чистой эффективности и безопасности, тогда как в исследованиях CATIE и CutLASS внимание учёных было сфокусировано на эффективности в реальных условиях. В этих исследованиях были использованы расширенные критерии включения и допускалось сочетанное применение большего числа медикаментов, чем в ранних исследованиях по эффективности. В исследовании CutLASS врачи могли выбирать препараты из различных антипсихотических средств первого и второго поколений, и даже менять между собой препараты из разных групп. В обоих типах исследований были свои преимущества и недостатки. Преимуществом исследований CATIE и CutLASS являлось применение менее мощного в сравнении с галоперидолом препарата сравнения. Назначаемый изначально 50 % пациентов в исследовании CUtLASS препарат сульпирид, из группы антипсихотиков первого поколения, вызывает меньше экстрапирамидных побочных эффектов, чем другие традиционные нейролептики [42]. В настоящем мета-анализе основным ограничением являлось то, что гало-

перидол выступал препаратом сравнения в большинстве исследований, и количество исследований со среднепотентными антипсихотиками первого поколения было недостаточным. На основании результатов исследований CATIE и CUtLASS можно говорить о том, что среднепотентные антипсихотики первого поколения являются более подходящими, так как они в меньшей степени вызывают развитие экстрапирамидных побочных эффектов (ранее считалось, что перфеназин меньше вызывает дистонические расстройства в сравнении с флуфеназином) [43], а также не связаны с развитием седативного действия или с прибавкой массы тела. При использовании антипаркинсонических средств в одном исследовании не было выявлено различий между пациентами, получающими тиотиксен и зотепин [44], и в одном из двух контролируемых исследований перфеназина (с высокими дозами рисперидона 5–15 мг/сут) [45]. В другом контролируемом исследовании перфеназина с арипипразолом была выявлена лишь 10 % разница в применении антипаркинсонических препаратов [46]. Однако не правильно было бы сделать заключение на основании исследований CATIE и CUtLASS об одинаковости всех антипсихотиков, и в этой связи позволить врачам вернуться к старым плохим традициям, таким как широкое применение высоких доз галоперидола. Препарат долгое время с недостаточной эффективностью применялся во многих индустриально развитых странах [47–49].

АПВП представляют собой новую, потенциально перспективную, но достаточно разнородную группу препаратов. Кроме того, они являются дорогостоящими, а экономическая эффективность их не была доказана [8, 41, 50]. Учреждения здравоохранения могут сократить расходы, если организуют исследования для достоверной оценки некоторых старых препаратов, так как они детально не изучались в момент своего появления [51].

В виду того, что АПВП имеют различия по многим характеристикам, включая эффективность, побочные эффекты, стоимость (некоторые являются дженериками) и фармакологию (амисульприд не является блокатором серотониновых рецепторов), они не образуют гомогенный класс, также как и антипсихотические препараты первого поколения. Неверное обобщение создаёт путаницу, мешает созданию новой классификации.

Литература

- Rosenheck R.A. Effectiveness versus efficacy of second-generation antipsychotics: haloperidol without anticholinergics as a comparator // *Psychiatr Scr.* 2005; 56: 85–92.
- Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // *BMJ* 2000; 321: 1371–76.
- Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 553–64.
- Adams C.E., Coutinho E., Davis J.M. et al. Cochrane Schizophrenia Group. The Cochrane Library. Chichester: John Wiley and Sons, 2006.
- Higgins J.P.T., Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5. In: The Cochrane Library. Chichester: Wiley and Sons, 2005.
- Arvanitis L.A., Miller B.G., Seroquel trial 13 study group. Multiple fixed doses of «Seroquel» (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo // *Biol Psychiatry*. 1997; 42: 233–46.
- Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N Engl J Med*. 2005; 353: 1209–23.
- Rosenheck R.A., Leslie D.L., Sindelar J. et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment of chronic schizophrenia // *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 2080–89.
- Swartz M.S., Perkins D.O., Stroup T.S. et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: Findings from the NIMH CATIE Study // *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 428–36.
- Rosenheck R., Cramer J., Xu W.C. et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia // *N Engl J Med*. 1997; 337: 809–15.
- Roscnheck R., Perlick D., Bingham S. et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia - a randomized controlled trial // *JAMA*. 2003; 290: 2693–702.
- Jones P.B., Barnes T.R.E., Davies L. et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia - cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1) // *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079–86.
- Leucht S., Davis J.M., Engel R.R., Kane J.M., Wagenpfeil S. Defining 'response' in antipsychotic drug trials: recommendations for the use of stale-derived cutoffs // *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32: 1903–10.
- Higgins J.P.T., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses // *BMJ*. 2003; 327: 557–60.
- Der-Simonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials // *Control Clin Trials*. 1986; 7: 177–88.
- Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B. et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd edn. // *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1–56.
- Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J., Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. 2003; 361: 1581–89.
- Waraich P., Adams C., Hammill K., Marti J., Roque M. Haloperidol dose for the acutely ill phase of schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 2: CD001951.
- Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H. Comprehensive meta-analysis version 2, 2006. <http://www.meta-analysis.com> (accessed Nov 24, 2008).
- Mosholder A.D. Review and evaluation of clinical data. Application information. NDA 20-639. Food and Drug Administration 1997.
- Davis J.M., Barter J.T., Kane J.M. Antipsychotic drugs. In: Kaplan H.J., Saddock B.J., eds. Comprehensive textbook of psychiatry. 5th edn. Baltimore: Williams and Wilkins. 1989: 1591–626.
- Sernyak M., Roscnheck R. Experience of VA psychiatrists with pharmaceutical detailing of antipsychotic medications // *Psychiatr Serv*. 2007; 58: 1292–96.
- Berman R.M., Marcus R.N., Swanink R. et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Clin Psychiatry*. 2000; 68: 843–53.
- Calabrese J.R., Keck P.E., Macfadden W. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression // *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351–60.
- Woodward N.D., Purdon S.H., Meltzer H.Y., Zald D.H. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine and risperidone in schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005; 8: 1–16.
- Meltzer H.Y., Alphs L., Green A.I. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT) // *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82–91.
- Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd edn. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- Leucht S., Arbtter D., Engel R.R., Kissling W., Davis J.M. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2008; published online Jan 08. DOI:10.1038/sj.mp.4002136.
- Kemmler G., Hummer M., Widschwendter C., Fleischhacker W. Dropout rates in placebo-controlled and active-control clinical trials of antipsychotic drugs: a meta-analysis // *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 1305–12.
- Schooler N., Rabinowitz J., Davidson M. et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial // *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 947–53.
- Zimbroff D.L., Kane J.M., Tamminga C.A. et al. Controlled, dose response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 782–91.
- Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1686–96.
- Leucht S., Pitschel-Walz G., Engel R., Kissling W. Amisulpride – an unusual atypical antipsychotic, A meta-analysis of randomized controlled trials // *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 180–90.
- McEvoy J.P., Hogarty G.E., Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48: 740–45.
- Van Putten T., Marder S.R., Mintz J. A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients // *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 754–58.
- WHO. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. A consensus statement. World Health Organization heads of centres collaborating in WHO co-ordinated studies on biological aspects of mental illness // *Br J Psychiatry*. 1990; 156: 412–14.
- Turner E.H., Matthews A.M., Linardatos E., Tell R.A., Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy //

N Engl J Med. 2008; 358: 252–60.

38. Heres S., Davis J., Maino K., Jetzinger H., Kissling W., Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics // *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 185–94.

39. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Stroup T.S. et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 600–10.

40. Keefe R.S.E., Bilder R.M., Davis S.M. et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial // *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64: 633–7.

41. Davies L.M., Lewis S., Jones P.B. et al. Cost-effectiveness of first- v. second-generation antipsychotic drugs: results from a randomised controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy // *Br J Psychiatry*. 2007; 191: 14–22.

42. Soares B.G.O., Fenton M., Chue P. Sulpiride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; 1: CD001162.

43. Klein D.F., Davis J.M. *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1969.

44. Sarai K., Okada M. Comparison of efficacy of zotepine and thiothixene in schizophrenia in a double-blind study // *Pharmacopsychiatry*. 1987; 20: 38–46.

45. Hoyberg O.J., Fensbo C., Remvig J., Lingjaerde O., Sloth-Nielsen M., Salvesen I. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations // *Acta Psychiatr Scand*. 1993; 88: 395–402.

46. Kane J.M., Meltzer H.Y., Carson W.H., McQuade R.D., Marcus R.N., Sanchez R. Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine // *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 213–23.

47. Lohse M.J., Lorenzen A., Muller-Oerlinghaus B. *Psychopharmaka*. In: Schwabe U, Pfaffrath D, eds. *Arzneimittelverzeichnisreport*, Heidelberg: Springer, 2005: 820–64.

48. Paton C., Lelliott P., Harrington M., Okocha C., Sensky T., Duffett R. Patterns of antipsychotic and anticholinergic prescribing for hospital inpatients // *J Psychopharmacol*. 2003; 17: 223–29.

49. Kaye J.A., Bradbury B.D., Jick H. Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study // *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56: 569–75.

50. Polsky D., Doshi J.A., Bauer M.S., Glick H.A. Clinical trial-based cost-effectiveness analyses of antipsychotic use // *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 2047–56.

51. Hartung B., Wada M., Laux G., Leucht S. Perphenazine for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 1: CD003443.