

Прямое сравнение эффективности антипсихотиков второго поколения в лечении шизофрении: мета-анализ (Расширенный реферат)

Stefan Leucht, M.D., Katja Komossa, M.D., Christine Rummel Kluge, M.D., Caroline Corves, M.Sc., Heike Hunger, Franziska Schmid, Claudia Asenjo Lobos, M.Sc., Sandra Schwarz и John M. Davis, M.D.

ЦЕЛЬ

Выявление различий в эффективности между антипсихотиками второго поколения при лечении шизофрении. Авторами проведен систематический обзор и мета-анализ слепых исследований, в ходе которых проводилось прямое сравнение антипсихотиков второго поколения (АПВП).

МЕТОДИКА

Проведен обзор рандомизированных слепых исследований, в которых сравнивалась эффективность АПВП при шизофрении (исследования включали минимум два из девяти известных антипсихотиков второго поколения). Исследования отбирались из реестра Cochrane Schizophrenia Group («Кохрановская группа по шизофрении», вплоть до мая 2007 г.), а также из базы данных MEDLINE (по сентябрь 2007 г.). Извлечение данных проводилось не менее чем тремя независимыми обозревателями. Основным показателем оценки являлось изменение общего балла шкалы PANSS (шкала оценки позитивных и негативных симптомов); в качестве вторичных показателей выступали баллы по подшкалам позитивных и негативных симптомов, а также частота выбывания из исследования по причине неэффективности терапии. Результаты комбинировались в ходе мета-анализа. Для определения систематической ошибки применялись различные анализы чувствительности и метарегрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ вошло 78 исследований, охватывающих 167 выборок с участием 13 558 пациентов. Оланзапин продемонстрировал превосходство над арипипразолом, кветиапином, рисперидоном и zipрасидоном. Рисперидон продемонстрировал большую эффективность, чем кветиапин и zipрасидон. Эффективность клозапина оказалась выше, чем у зотепина, а при суточной дозе клозапина более 400 мг – выше, чем у рисперидона. Эти различия обусловлены в большей степени улучшением в сфере позитивных симптомов, нежели негативных. Результаты оказались достаточно достоверными с учетом возможной заинтересованности фармкомпаний, качества методики, дозирования и продолжительности исследований.

ВЫВОДЫ

Согласно полученным результатам, одни антипсихотики второго поколения в некоторой степени превосходят по эффективности другие (однако нужно учитывать ограничения мета-анализа). При индивидуальном подборе терапии незначительные различия в эффективности нужно сопоставлять с побочными эффектами и стоимостью препаратов.

Выбор препарата при лечении шизофрении – сложная и противоречивая задача. В 1990-х гг. появились антипсихотики второго поколения (АПВП), которые

с меньшей вероятностью, чем классические антипсихотики, вызывали экстрапирамидные симптомы. Антипсихотики второго поколения отнимают заметную часть государственных бюджетов на здравоохранение. В США в 2005 г. затраты на эти препараты составили 11,7 млрд долларов [1]. Возник закономерный вопрос: насколько эти препараты эффективны по сравнению с антипсихотиками первого поколения, такими как галоперидол, чья стоимость существенно ниже? Мета-анализ показал, что некоторые АПВП (амисульприд, клозапин, оланзапин и рисперидон) более эффективны, чем классические нейролептики [2, 3]. Существует мнение, что это превосходство обусловлено методологическими ошибками, а именно неверным выбором «классического» антипсихотика, неправильным режимом дозирования, а также недостаточной коррекцией ЭПС [4, 5]. Несмотря на указанные противоречия, АПВП стали наиболее часто назначаемыми препаратами в некоторых странах, включая США. Крайне важно выявить различия в эффективности у препаратов этой группы.

В руководстве Cochrane отмечается следующее: ввиду большого числа факторов, искажающих результаты, результаты непрямого сравнения антипсихотиков первого и второго поколений и полученные в ходе мета-анализов данные нельзя использовать как доказательную базу для оценки различий в эффективности между препаратами второго поколения [6]. Во многих исследованиях не учитываются важные для пациентов характеристики. Например, четыре антипсихотика второго поколения, которые в мета-анализе превосходили по эффективности «классические» препараты, достоверно чаще вызывают увеличение массы тела (клозапин и оланзапин [7]) или увеличение уровня пролактина (амисульприд и рисперидон [8]). С другой стороны, шизофрения является пожизненным заболеванием, поэтому даже небольшое преимущество по эффективности может кардинально повлиять на качество жизни пациента. В данном контексте мы представляем мета-анализ слепых исследований, в ходе которых проводилось прямое сравнение эффективности антипсихотиков второго поколения между собой.

МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Обзор источников

Проведен поиск по реестру Cochrane Schizophrenia Group (CSG, «Кохрановская группа по шизофрении»); отбирались рандомизированные, слепые и двойные слепые исследования, включавшие 36 возможных вариантов прямого сравнения эффективности девяти антипсихотиков второго поколения при лечении шизофрении и смежных с ней заболеваний (шизоаффективное, шизофреноформное или бредовое расстройство, независимо от использовавшихся диагностических критериев). Два эксперта независимо друг от друга проверяли все отчеты. Последний поиск по реестру

CSG выполнен в мае 2007 г. Также выполнен обзор базы данных MEDLINE (по сентябрь 2007 г.). Реестр CSG составляется из регулярных обзоров электронных баз данных (BIOSIS, CINHL, Dissertation Abstracts, EMBASE, LILACS, MEDLINE, PSYINDEX, PsycINFO, RUSMED, Sociofile) и дополняется ручной обработкой журнальных статей и материалов конференций [9]. Исследования, выполненные позднее указанных дат, были получены у изготовителей АПВП. Согласно руководству Cochrane включались только исследования, удовлетворяющие качественным критериям А и Б [6]. Неполные исследования не рассматривались (в открытых исследованиях слишком значимо влияние спонсора, [3]). Языковых ограничений не было.

Извлечение данных и результаты

Извлечение данных проводилось не менее чем тремя независимыми обозревателями. Основным показателем оценки являлось изменение общего балла по шкале PANSS (шкала оценки позитивных и негативных синдромов); в качестве вторичных показателей выступали баллы по подшкалам позитивных и негативных симптомов, а также частота выбывания из исследования по причине неэффективности терапии. Результаты базировались на моделях смешанных эффектов; результаты анализа данных последнего наблюдения были более предпочтительными, чем анализы случаев, когда пациенты завершали исследование. В случае нехватки данных мы связывались с авторами и фармацевтическими компаниями.

Мета-аналитические расчеты

Мы проанализировали «непрерывные» результаты (continuous outcomes) с использованием взвешенных разностей средних с 95 % доверительным интервалом; благодаря такому подходу можно было интуитивно интерпретировать исходные изменения по шкале PANSS (например, взвешенная разность средних, равная 5, эквивалентна 5-балльной разнице по шкале PANSS). В анализе чувствительности использовано стандартизированное среднее расхождение Hedges' g (в 13,3 % включенных исследований использовались шкалы, отличные от PANSS). Непредставленные значения среднеквадратических отклонений были рассчитаны другими статистическими методами или получены из среднего показателя других исследований. Для дихотомических данных использовалось отношение рисков. Применялась модель случайных эффектов Der-Simonian и Laird [10]. Гетерогенность анализировалась по критерию хи-квадрат (проверка гомогенности).

Возможное наличие модераторов и качественных переменных

Чтобы оценить воздействие на основной показатель таких факторов, как средняя суточная доза, отношение доз, качество исследования по шкале Jadad [11], продолжительность исследования, а также влияние компании-спонсора, выполнена мета-регрессия случайных эффектов с неограниченным максимальным правдоподобием.

Все исследования были включены в основной анализ. В дополнительный анализ не вошли исследования, способные внести ошибку в результаты. Эта процедура (анализ чувствительности в рамках мета-анализа) обеспечивает достоверность результатов. Были исключены следующие исследования: исследования, спонсируемые изготовителями сравниваемых препаратов, односторонние слепые исследования, исследования низкого качества (показатель по шкале Jadad < 3 [11]), исследования пациентов с первым эпизодом заболевания, вторая фаза исследования CATIE (Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness) (повторная рандомизация пациентов из первой фазы [12, 13]), а также исследования, проведенные в Китае

(из-за потенциальных этнических различий в метаболизме и методологических ошибок). Популяции больных с первым эпизодом и больных, резистентных к терапии, рассматривались отдельно; также отдельно рассматривались исследования клозапина с суточной дозой, превышающей 400 мг, и исследования клозапина продолжительностью минимум 3 и 6 месяцев. Вместо модели случайных эффектов применялась модель постоянных эффектов.

Иногда фармацевтические компании не публикуют исследования, в которых искомый препарат выставлен не в лучшем свете. Чтобы учесть систематическую ошибку, связанную с преимущественной публикацией положительных результатов исследований (publication bias), мы использовали воронкообразные графики [14] и отказоустойчивый метод Orwin [15].

Расчеты выполнялись в программе Stata (версия 7, Stata Corp., College Station, Tex.), а также в программе Comprehensive Meta-Analysis (версия 2) [16]. Все анализы прошли двустороннюю проверку (альфа 0,05). При проверке гомогенности для альфа установлено значение 0,1.

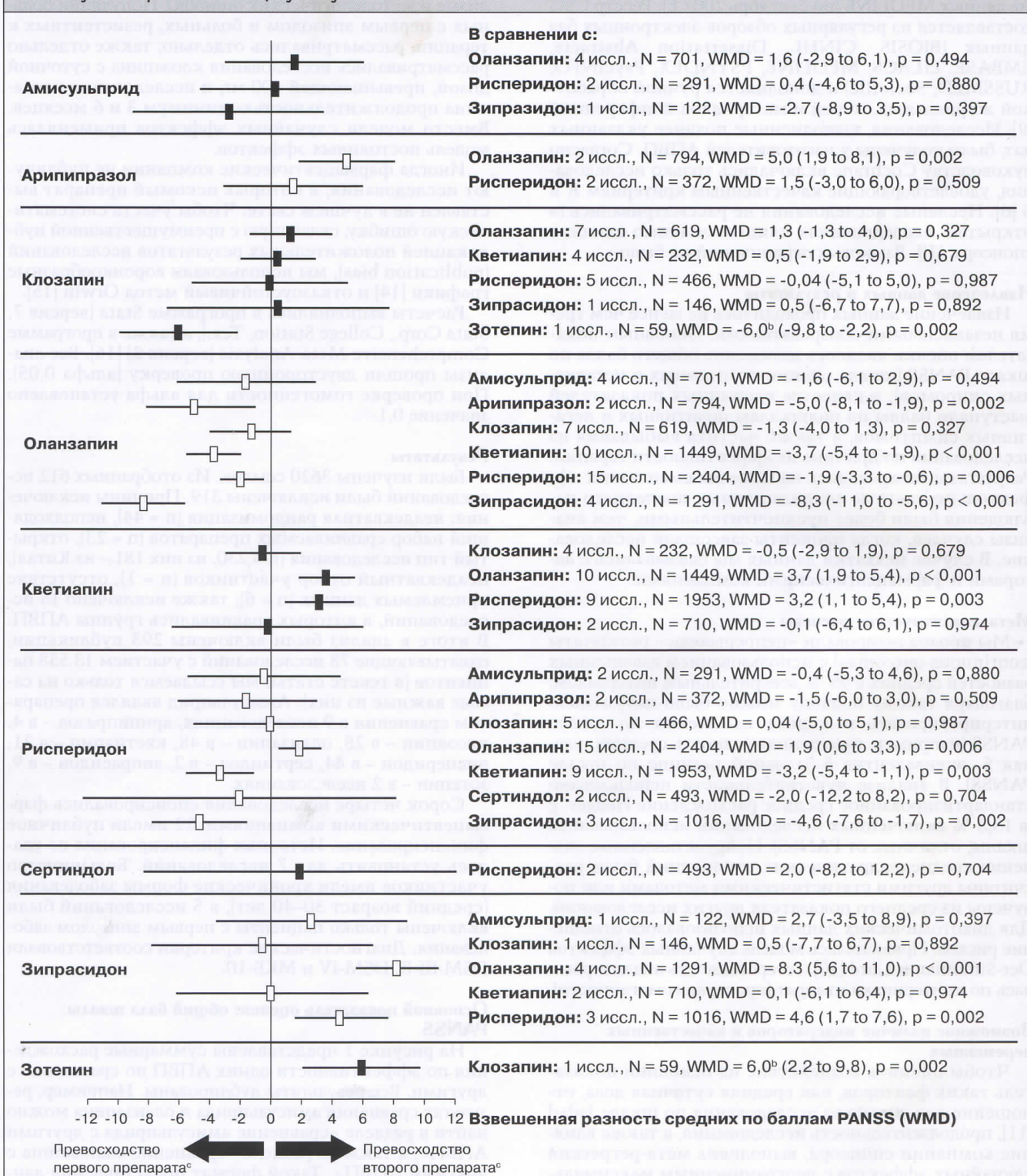
Результаты

Были изучены 3620 ссылок. Из отобранных 612 исследований были исключены 319. Причины исключения: неадекватная рандомизация ($n = 44$), неподходящий набор сравниваемых препаратов ($n = 23$), открытый тип исследования ($n = 230$, из них 181 – из Китая), неадекватный отбор участников ($n = 1$), отсутствие приемлемых данных ($n = 6$); также исключено 15 исследований, в которых сравнивались группы АПВП. В итоге в анализ были включены 293 публикации, охватывающие 78 исследований с участием 13 558 пациентов (в тексте статьи мы ссылаемся только на самые важные из них). Амисульприд являлся препаратом сравнения в 9 исследованиях, арипипразол – в 4, клозапин – в 28, оланзапин – в 48, кветиапин – в 21, рисперидон – в 44, сертиндол – в 2, зипрасидон – в 9, зотепин – в 2 исследованиях.

Сорок четыре исследования спонсировались фармацевтическими компаниями, 22 имели публичное финансирование. Источник финансирования не удалось установить для 7 исследований. Большинство участников имели хронические формы заболевания (средний возраст 30–40 лет), в 5 исследованиях были включены только пациенты с первым эпизодом заболевания. Диагностические критерии соответствовали DSM-III-R, DSM-IV и МКБ-10.

Основной показатель оценки: общий балл шкалы PANSS

На рисунке 1 представлены суммарные расхождения по эффективности одних АПВП по сравнению с другими. Все результаты дублированы. Например, результат сравнения амисульприда и оланзапина можно найти в разделе «сравнение амисульприда с другими АПВП», а также в разделе «сравнение оланзапина с другими АПВП». Такой формат представления данных может показаться избыточным, однако он более информативен. В противном случае читателю пришлось бы тратить время на поиск результатов по одному препарату в разных разделах. Значимые результаты представлены следующим образом: общее число участников для двух сравниваемых препаратов, разница в баллах PANSS (взвешенная разность средних, ВРС) и значение p . Для малозначимых результатов указывается только общее число участников для двух сравниваемых препаратов. Отрицательное значение ВРС указывает на превосходство первого препарата. Все статистические данные представлены на рисунках и в таблицах. В целом, полученные данные были гомогенными. Несколько случаев значимой гетерогенности описаны в тексте.

Рис. 1. Результаты сравнения по общему баллу PANSS^a


Примечание. ^a Значения в скобках имеют доверительный интервал 95 %. WMD – взвешенная разность средних. ^b Данные основаны на шкале BPRS (краткая психиатрическая оценочная шкала). ^c Первый препарат отображен слева. Второй препарат отображен горизонтально в правой части графика.

Амисульприд

Амисульприд не обнаружил значимых отличий от оланзапина (N = 701), рisperидона (N = 291) и зипрасидона (N = 122).

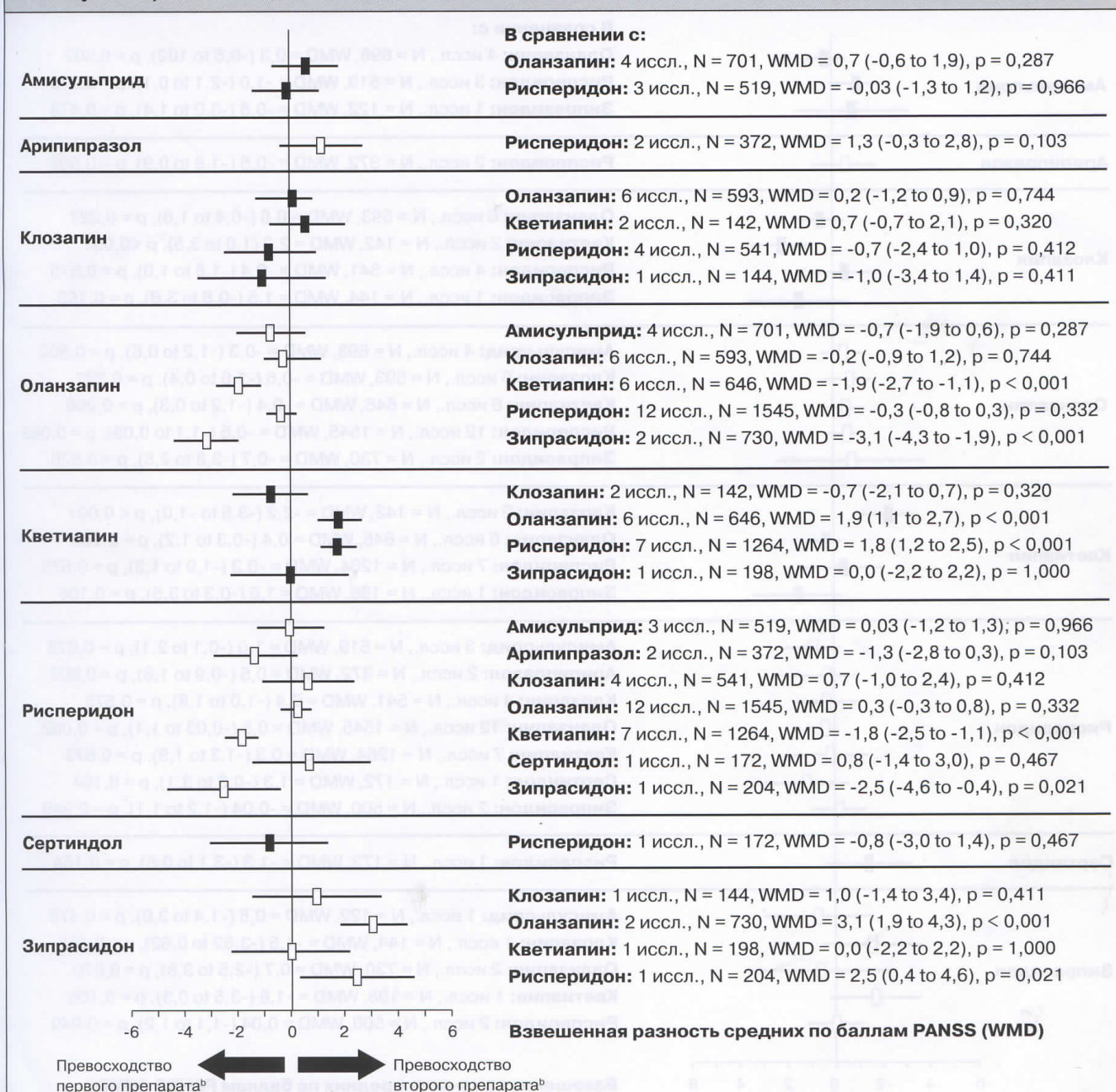
Арипипразол

Арипипразол оказался менее эффективен, чем оланзапин, в двух исследованиях, спонсируемых изготовителем арипипразола (N = 794; BPC = 5,0; p = 0,002). В двух исследованиях не обнаружено значимых отличий от рisperидона (N = 372).

Клозапин

Клозапин не обнаружил значимых различий от оланзапина (N = 619), кветиапина (N = 232), рisperидона (N = 466) и зипрасидона (N = 146). Клозапин значительно эффективнее зотепина (N = 59; BPC = -6,0; p = 0,002). Сравнение с рisperидоном дало достаточно гетерогенные результаты, так как исследование спонсировалось изготовителем клозапина [17]; исключение исследования не повлияло на окончательные результаты.

Рис. 2. Результаты сравнения по подшкале позитивных симптомов PANSS^a



Примечание. ^a Значения в скобках имеют доверительный интервал 95 %. WMD) – взвешенная разность средних. ^b Первый препарат отображен вертикально слева. Второй препарат отображен горизонтально в правой части графика.

Оланзапин

Оланзапин был значимо эффективнее арипипразола ($N = 794$; $BPC = -5,0$; $p = 0,002$), кветиапина ($N = 1449$; $BPC = -3,7$; $p < 0,001$), рисперидона ($N = 2404$; $BPC = -1,9$; $p = 0,006$) и зипрасидона ($N = 1291$; $BPC = -8,3$; $p < 0,001$). Не обнаружено значимых отличий оланзапина от амисульприда ($N = 701$) и клозапина ($N = 619$).

Кветиапин

Кветиапин оказался значимо менее эффективен, чем оланзапин ($N = 1449$; $BPC = 3,7$; $p < 0,001$) и рисперидон ($N = 1953$; $BPC = 3,2$; $p = 0,003$). Не обнаружено значимых отличий кветиапина от клозапина ($N = 232$) и зипрасидона ($N = 710$).

Рисперидон

Рисперидон был значимо эффективнее кветиапина ($N = 1953$; $BPC = -3,2$; $p = 0,003$) и зипрасидона ($N = 1016$; $BPC = -4,6$; $p = 0,002$). Рисперидон менее эффективен, чем оланзапин ($N = 2404$; $BPC = 1,9$; $p = 0,006$). Рисперидон

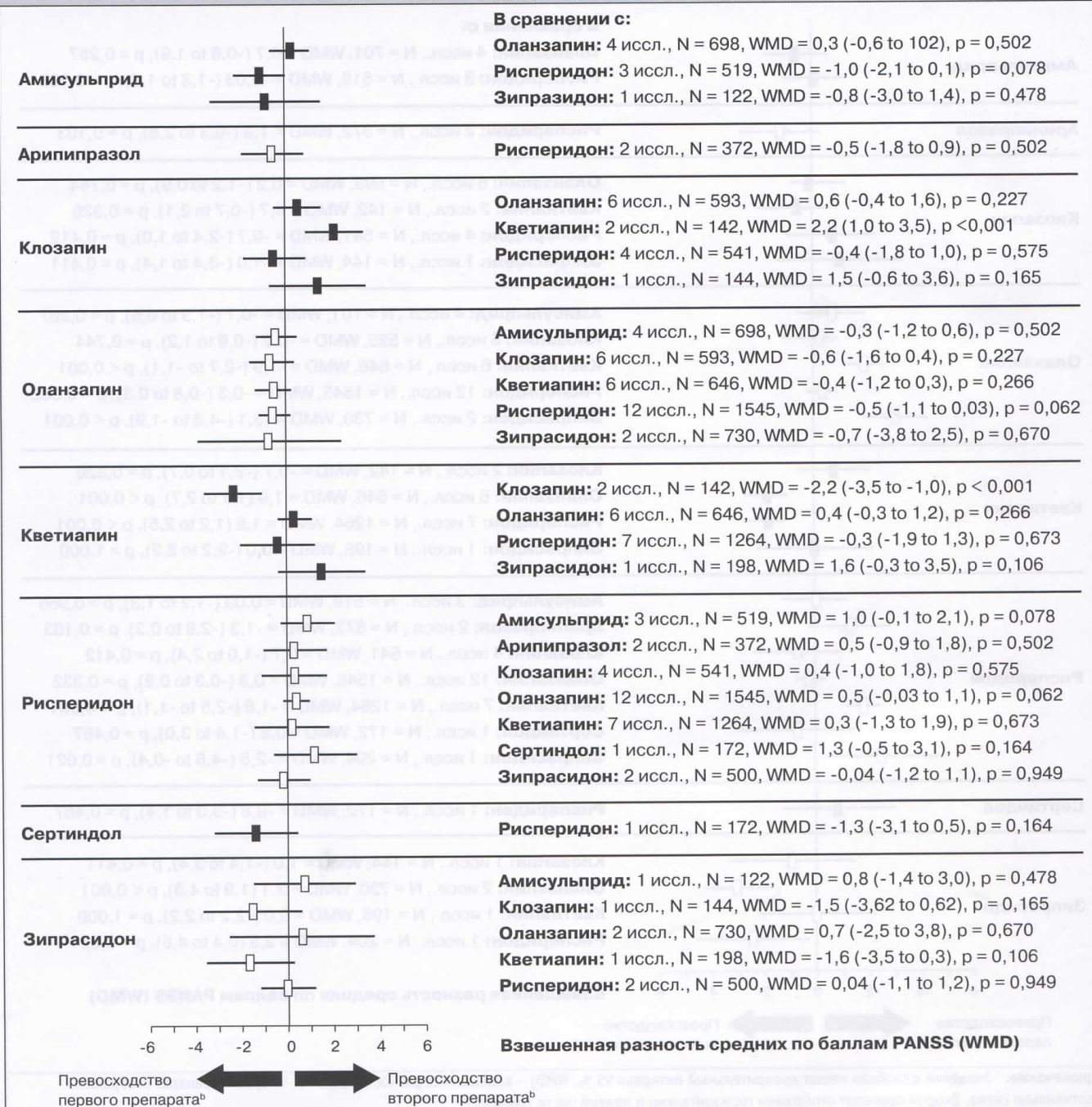
не обнаружил отличий по эффективности от амисульприда ($N = 291$), арипипразола ($N = 372$), клозапина ($N = 466$) и сертиндола ($N = 493$).

Сертиндол

В двух исследованиях, спонсируемых изготовителем сертиндола, не обнаружено значимых различий между сертиндолом и рисперидоном. В одном исследовании в группе резистентных больных обнаружено, что рисперидон на 7 пунктов эффективнее. В другом исследовании (без критерия резистентности), напротив, сертиндол оказался на 3,5 пункта эффективнее ($N = 493$). Эти данные признаны гетерогенными.

Зипрасидон

Зипрасидон был менее эффективен, чем оланзапин ($N = 1291$; $BPC = 8,3$; $p < 0,001$) и рисперидон ($N = 1016$; $BPC = 4,6$; $p = 0,002$). Не обнаружено значимых отличий зипрасидона от амисульприда ($N = 122$), клозапина ($N = 146$) и кветиапина ($N = 710$).

Рис. 3. Результаты сравнения по подшкале негативных симптомов PANSS^a


Примечание. ^a Значения в скобках имеют доверительный интервал 95 %. WMD – взвешенная разность средних. ^b Первый препарат отображен вертикально слева. Второй препарат отображен горизонтально в правой части графика.

Зотепин

Зотепин менее эффективен, чем клозапин (N = 59; BPC = 6,0; p = 0,002).

Дополнительные показатели оценки: позитивные и негативные симптомы

Обнаруженные различия обусловлены, в первую очередь, улучшением в сфере позитивных симптомов. Результаты по позитивным симптомам сопоставимы с общими результатами, за исключением того, что оланзапин не обнаружил значимого превосходства над рисперидоном (рис. 2). Не обнаружено значимых отличий по негативным симптомам, за исключением превосходства кветиапина над клозапином в двух небольших китайских исследованиях первого эпизода шизофрении (рис. 3). Сравнение кветиапина с рисперидоном, а также оланзапина с зипрасидоном дало гетерогенные результаты.

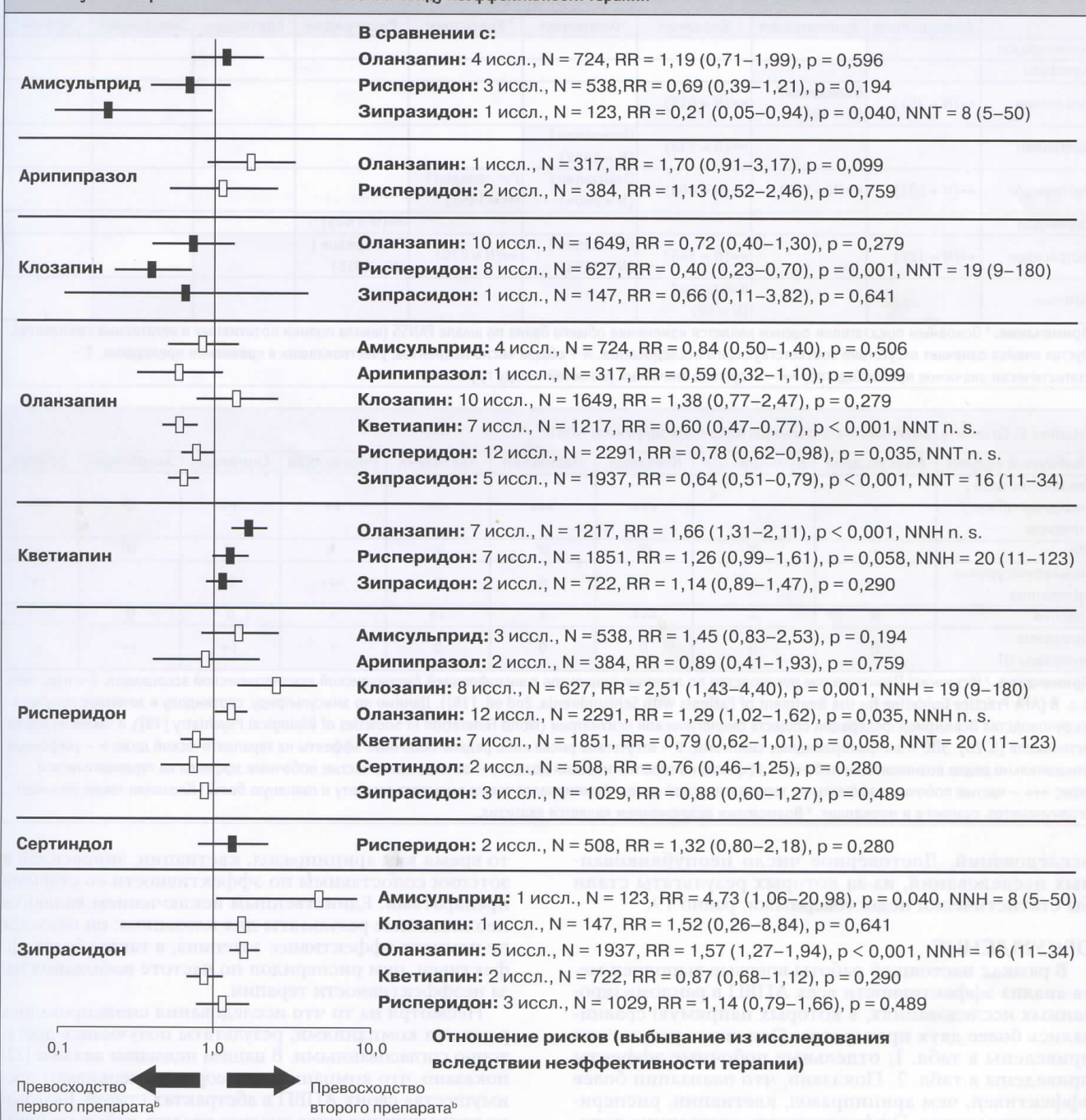
Выбывание из исследования по причине неэффективности терапии

Частота выбывания по причине неэффективности терапии, в целом, сопоставима с основным показателем оценки. Исключения: по этому показателю клозапин оказался значительно эффективнее рисперидона, а амисульприд – зипрасидона. Кроме того, в одном исследовании по этому показателю не обнаружено значимых различий между арипипразолом и оланзапином; в других исследованиях не обнаружено различий между рисперидоном и зипрасидоном (рис. 4).

Метаанализ

Метаанализ показал, что такие факторы, как продолжительность исследования, дозировки и отношения дозировок препаратов, а также качество исследования, не влияют на достоверность результатов.

Рис. 4. Результаты сравнения по частоте выбывания ввиду неэффективности терапии^а



Примечание. ^а Значения в скобках имеют доверительный интервал 95 %. RR – отношение рисков; NNT/NNH – число пациентов, которых необходимо пролечить/индекс потенциального вреда; n.s. – незначимые данные. ^б Первый препарат отображен вертикально слева. Второй препарат отображен горизонтально в правой части графика.

Влияние спонсоров на достоверность также не обнаружено, за исключением сравнения клозапина и рисперидона (коэффициент составил 6,3; p = 0,015).

Анализ чувствительности

Результаты анализов чувствительности (анализ спонсорского влияния, односторонних слепых исследований, исследований с низким качеством, исследований CATIE во второй фазе, исследований первого эпизода заболевания, китайских исследований и др.) не повлияли на основные находки.

В пяти исследованиях первого эпизода заболевания не обнаружено различий между АПВП. В большинстве исследований пациентов, резистентных к лечению, использовался клозапин, который оказался эффективнее оланзапина (7 исследований; N = 570; BPC = -0,2, 95 % CI от -3,6 до 3,2), рисперидона (5 ис-

следований; N = 471; BPC = -1,3; 95 % CI от -5,8 до 3,2) и зипрасидона (1 исследование; N = 146; BPC = 0,5, 95 % CI от -6,7 до 7,7).

В исследованиях, где средняя доза клозапина превышала 400 мг/сут, клозапин оказался эффективнее рисперидона (2 исследования; N = 335; BPC = -6,6; 95 % CI от -11,5 до -1,7), но не эффективнее оланзапина (2 исследования; N = 154; BPC = 2,4; 95 % CI от -2,4 до 7,3). Результатов по другим препаратам не получено.

При включении исследований, в которых применялись шкалы, отличные от PANSS (с использованием Hedges' g), обнаружено, что амисульприд значительно превосходит по эффективности рисперидон в отношении негативных симптомов.

На построенных воронкообразных графиках не удалось обнаружить ошибок, связанных с преимущественной публикацией положительных результатов

Таблица 1. Сравнение АПВП по основному показателю оценки. Итоговые результаты^а

	Амисульприд	Арипипразол	Клозапин	Оланзапин	Кветиапин	Рisperидон	Сертиндол	Зипрасидон	Зотепин
Арипипразол									
Клозапин									
Оланзапин	↔ (N = 701)	Оланзапин ↑ (N = 794)	↔ (N = 619)						
Кветиапин			↔ (N = 232)	Оланзапин ↑ (N = 1449)					
Рisperидон	↔ (N = 291)	↔ (N = 372)	↔ (N = 466)	Оланзапин ↑ (N = 2404)	Рisperидон ↑ (N = 1953)				
Сертиндол						↔ (N = 493)			
Зипрасидон	↔ (N = 122)		↔ (N = 146)	Оланзапин ↑ (N = 1291)	↔ (N = 710)	Рisperидон ↑ (N = 1016)			
Зотепин			Клозапин ↑ (N = 59)						

Примечание. ^а Основным показателем оценки является изменение общего балла по шкале PANSS (шкала оценки позитивных и негативных симптомов). Пустая ячейка означает отсутствие соответствующего исследования. N – общее число пациентов, участвовавших в сравнении препаратов. ↑ – статистически значимое превосходство; ↔ – отсутствие значимых различий между группами.

Таблица 2. Сравнительная частота отдельных побочных эффектов АПВП^а

Побочный эффект	Амисульприд	Арипипразол ^б	Клозапин ^с	Оланзапин	Кветиапин	Рisperидон	Сертиндол	Зипрасидон	Зотепин
Увеличение веса / липидный обмен / гликемия	+	0	+++	+++	++	++	++	0	+++
ЭПС	+	0 ^д	0 ^д	0 ^д	0 ^д	+	0 ^д	0 ^д	+
Повышение уровня пролактина	+++	0	0	0	0	+++	0	+	++
Седация	0	+	+++	+	++	+	0	0	+++
Удлинение интервала QT	0	0	0	0	0	+	++	++	+

Примечание. ^а Источник: Практическое руководство по лечению пациентов с шизофренией Американской психиатрической ассоциации, 2-е изд., табл. 4, с. 8 (APA Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, 2nd ed. [18]). Данные по амисульприду, сертиндолу и зотепину получены из руководства Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (World Federation of Societies of Biological Psychiatry [19]), а также из других источников [3, 20]. ЭПС – экстрапирамидные симптомы; 0 – отсутствие риска либо редкие побочные эффекты на терапевтической дозе; + – умеренные, относительно редко возникающие побочные эффекты на терапевтической дозе; ++ – относительно частые побочные эффекты на терапевтической дозе; +++ – частые побочные эффекты на терапевтической дозе. ^б Арипипразол также вызывает тошноту и головную боль. ^с Клозапин также вызывает агранулоцитоз, судороги и миокардит. ^д Возможным исключением является акатизия.

исследований. Достоверное число неопубликованных исследований, из-за которых результаты стали бы статистически недостоверными, равно 19.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках настоящей работы впервые выполнен мета-анализ эффективности всех АПВП в рандомизированных исследованиях, в которых напрямую сравнивались более двух препаратов. Основные результаты приведены в табл. 1; отдельные побочные эффекты приведены в табл. 2. Показано, что оланзапин более эффективен, чем арипипразол, кветиапин, рisperидон и зипрасидон. Эффективность оланзапина сопоставима с эффективностью амисульприда и клозапина. Рisperидон менее эффективен, чем оланзапин, однако более эффективен, чем кветиапин и зипрасидон. Результаты по подшкале позитивных симптомов и выбыванию из исследования ввиду неэффективности терапии, в целом, сопоставимы с результатами по общему баллу PANSS (присутствует небольшое различие по негативным симптомам). Полученные данные похожи на результаты первой фазы исследования CATIE (оланзапин > [рисперидон = кветиапин = зипрасидон]); показатели оценки в этом исследовании: время до выбывания вследствие неэффективности терапии, время до ответа на терапию, а также общий балл PANSS [4]. Результаты настоящего мета-анализа сопоставимы с результатами более ранних мета-анализов сравнения антипсихотиков первого и второго поколений [2, 3, 21]. В большинстве этих исследований [3] обнаружено, что клозапин (Hedges' $g = -0,52$), амисульприд (Hedges' $g = -0,31$), оланзапин (Hedges' $g = -0,28$) и рisperидон (Hedges' $g = -0,13$) были значимо более эффективны, чем антипсихотики первого поколения, в

то время как арипипразол, кветиапин, зипрасидон и зотепин сопоставимы по эффективности со старыми препаратами. Единственным исключением являются неожиданные результаты для клозапина: он оказался не намного эффективнее зотепина, а также более эффективен, чем рisperидон по частоте выбывания из-за неэффективности терапии.

Несмотря на то что исследования спонсировались разными компаниями, результаты получились достаточно согласованными. В нашем недавнем анализе [22] показано, что компании-спонсоры подчеркивают преимущества своих АПВП в абстрактах статей. Благодаря проведенному мета-анализу удалось избежать представления субъективных данных, благоприятных для отдельных фармкомпаний. В своей недавней работе Davis et al. [23] с помощью аналогичного метода при сравнении спонсируемых и неспонсируемых исследований обнаружили, что интересы фармацевтических компаний не влияют на итоговые результаты. Среди других искажающих факторов были проанализированы дозировка, спонсорское влияние, качество исследования, резистентность к терапии, продолжительность и страна, в которой проводилось исследование. Обнаружено лишь несколько незначительных отклонений. В мета-анализ были включены только слепые рандомизированные исследования. Известно, что открытость исследования напрямую связана со статистической ошибкой в результатах [3].

Анализ подшкал PANSS по позитивным и негативным симптомам показал, что различия в эффективности обусловлены в большей степени улучшением в сфере позитивных симптомов, нежели негативных. В большинство исследований вошли пациенты преимущественно с позитивными симптомами; такой

дизайн исследования недостаточно чувствителен для оценки изменений в негативной симптоматике. Результаты выбывания из исследования по причине неэффективности терапии в целом согласуются с основным показателем глобальной оценки по PANSS. В исследованиях первого эпизода болезни не обнаружено различий между препаратами. Больные с первым эпизодом значительно отличаются от хронических больных; необходимо дополнительное изучение данной популяции.

В большинстве публикаций сравнивались оланзапин ($N = 48$), рисперидон ($N = 44$), клозапин ($N = 28$) и кветиапин ($N = 21$); лишь в нескольких исследованиях между собой сравнивались другие АПВП. Например, амисульприд практически не отличается по эффективности от оланзапина и рисперидона, что согласуется с результатами сравнения амисульприда с антипсихотиками первого поколения [2, 3, 21]; необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить превосходство амисульприда над другими АПВП (это превосходство показано в открытом рандомизированном европейском исследовании первого эпизода шизофрении, European First-Episode Schizophrenia Trial [24]). В единственном сравнительном исследовании с zipрасидоном (исследование спонсировалось изготовителем) амисульприд применялся в низких дозах (100–200 мг/сут), а zipрасидон – в полноценной дозе; кроме того, из отчета были исключены позитивные симптомы [25]. В любом случае, амисульприд показал превосходство по частоте выбывания из исследования по причине неэффективности терапии.

С точки зрения доказательной медицины клозапин является наиболее эффективным АПВП. Это показано в сравнительных исследованиях с антипсихотиками первого поколения [2, 21, 26], а также в сравнении с другими АПВП во второй фазе CATIE и исследовании CUtLASS (Анализ полезности затрат на современные антипсихотики в лечении шизофрении) [12, 13, 27]. Во второй фазе CATIE группа клозапина не была «ослеплена» [12], а в исследовании CUtLASS клозапин одновременно сравнивался с группой других АПВП, поэтому эти данные не были включены в настоящий мета-анализ. Превосходство клозапина также доказывается отдельными клиническими наблюдениями (рецидивирование при переходе на другой препарат, антисуицидальные свойства и др. [28]).

Несмотря на все эти факты, в настоящем мета-анализе клозапин не оказался самым эффективным препаратом. Вероятно, это объясняется тем, что в большинстве исследований максимальная доза не превышала 210 мг/сут, и лишь в нескольких исследованиях – 400 мг/сут. В отдельных исследованиях, где применялись дозы клозапина, превышающие 400 мг/сут, клозапин оказался эффективнее рисперидона. В двух «опорных» исследованиях [29, 30], продемонстрировавших превосходство клозапина над антипсихотиками первого поколения, средние дозы составили 600 и 523 мг/сут. В рандомизированных слепых исследованиях с подбором дозы, в которых самой эффективной признана доза в 600 мг/сут [31], а также в обзоре пяти контролируемых исследований с измерением плазменной концентрации [32] показано, что низкие дозировки клозапина значительно отстают по эффективности от высоких. Клозапин требует медленного титрования дозы и большой продолжительности исследования [33]; большинство исследований, вошедших в мета-анализ, имели достаточную продолжительность, а метарегрессия и анализы чувствительности, проведенные для исследований длительностью минимум 3 и 6 месяцев, не подтвердили превосходство клозапина. В анализе чувствительности, проведенном на популяции резистентных больных, также не удалось доказать превосходство клозапина. Вероятно,

это связано с тем, что критерии резистентности не совпадали полностью, и пациенты не были такими рефрактерными к лечению, как в «опорных» исследованиях [29, 30]. Практически ни в одном исследовании не было предварительной фазы подтверждения рефрактерности к терапии.

В 20 из 22 исследований не показано превосходство клозапина (исключением являются публикации 17 и 34). Полученные данные, а также дозозависимые результаты других исследований позволяют сделать следующий вывод: некоторым пациентам требуются относительно высокие дозы клозапина. Необходимо провести статистически мощное двойное слепое независимое исследование высоких доз клозапина у пациентов, рефрактерных к терапии.

Оцененные полученные результаты, нужно принять во внимание многие ограничения мета-анализа. По сути, мета-анализ – это эмпирическая методика, в основе которой лежат данные включенных исследований. Достоверность результатов каждого из исследований зависит от репрезентативности выборки. Мета-анализ резюмирует похожие, но не идентичные исследования; даже усиленный анализ чувствительности не может разрешить проблему «сопоставления груш и яблок» (гетерогенности). Например, мы комбинировали исследования, в которых применялись разные статистические методики (учет данных последнего наблюдения, смешанные модели и др.). Непредставленные значения среднеквадратических отклонений рассчитывались из среднего показателя других исследований. Отдельные находки могут быть случайными, однако большинство из них согласованы сразу по нескольким показателям (общий балл PANSS, подшкала позитивных симптомов, частота выбывания из исследования). Многие исследования, в которых сравнивались менее изученные АПВП, имели недостаточную статистическую мощность. Статистическая мощность метарегрессии является особенно низкой (одна из причин этого заключается в том, что влияние факторов анализируется на уровне исследований, но не на уровне пациентов).

Таким образом, настоящий мета-анализ показал следующее. Во-первых, нужно учитывать распределение по эффективности между препаратами. Нами обнаружен следующий разброс в расхождении по эффективности: от 1,9 (оланзапин в сравнении с рисперидоном) до 8,3 (оланзапин в сравнении с zipрасидоном) в баллах PANSS; от 0,11 до 0,29 в условных единицах измерения. По классификации Cohen эти расхождения относятся к малым и средним [35]. Крайне сомнительна клиническая важность различия между оланзапином и рисперидоном (расхождение 0,11), показанного на обширной выборке ($N = 2404$). В недавнем мета-анализе [20] показано, что среднее различие по эффективности между плацебо и АПВП составило всего 10 баллов PANSS (расхождение 0,51). В известной степени преимущество одного АПВП над другими можно рассматривать в контексте упомянутой 10-балльной разницы между препаратом и плацебо; сразу нужно сделать оговорку, что это сравнение является непрямым и неточным, оно не учитывает принципиальных отличий исследований с активным контролем и плацебо-контролируемых исследований [36]. С другой стороны, шизофрения является пожизненным заболеванием, поэтому даже небольшое преимущество по эффективности может кардинально повлиять на качество жизни больных. Во-вторых, немаловажным является стоимость препарата. Некоторые АПВП (амисульприд, рисперидон и зотепин) так же, как и препараты первого поколения, более не являются патентованными. В-третьих, эффективность препарата можно трактовать только в контексте профиля его побочных эффектов. В наши задачи не входил анализ побочных эффектов для всех 36 возможных комбинаций АПВП. Все побочные эффекты имеют разные

критерии оценки, поэтому пришлось бы провести множество дополнительных метарегрессий. Не представляется возможным объять такой объем данных в одной публикации. Ключевые различия в побочных эффектах АПВП хорошо изучены. В соответствии с Практическим руководством по лечению пациентов с психозом Американской психиатрической ассоциации (APA Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Second Edition [18]) клозапин и оланзапин чаще других АПВП приводят к прибавке веса, нарушениям липидного и углеводного обмена (см. табл. 2), с меньшей вероятностью эти эффекты вызывают кветиапин и рисперидон (также см. источники 7, 37, 38). В этом отношении арипипразол и ziprasidon признаны относительно «доброкачественными» препаратами. Последствия обменных нарушений являются фатальными (сахарный диабет 2 типа, диабетический кетоацидоз, инфаркт миокарда, инсульт). Нельзя забывать и об ЭПС, таких как поздняя дискинезия [39]. Амисульприд и рисперидон имеют дозозависимый риск ЭПС и гиперпролактинемии (выше, чем риск галоперидола [40]); гиперпролактинемия приводит к остеопорозу, галакторее, аменорее и сексуальной дисфункции. Сфера применения клозапина ограничена рефрактерными к терапии пациентами, что обусловлено риском агранулоцитоза. Кроме того, клозапин способен вызвать судороги, антихолинергические эффекты, запор, седацию, постуральную гипотензию, гиперсаливацию, миокардит и панкреатит. Сертиндол и ziprasidon имеют наибольший риск удлинения интервала QT. Когда речь идет о конкретном пациенте, различия в побочных эффектах гораздо важнее незначительных отличий в эффективности. Лечащий врач также должен принять во внимание прошлый опыт медикаментозного лечения у конкретного пациента (эффективность препаратов, побочные эффекты), предпочтения пациента, соматические уязвимости и семейный анамнез. Например, оланзапин не является препаратом выбора у пациента с предрасположенностью к сахарному диабету и ожирению. Наконец, каждый пациент реагирует на препарат индивидуально. Взвешивание эффективности и побочных эффектов нужно проводить в контексте образа жизни пациента и существующей системы здравоохранения.

Литература

1. Vital signs. Clin Psychiatr News 2007; 35: 1.
2. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 553–564.
3. Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R.R., Li C., Davis J.M. A metaanalysis comparing second-generation and first-generation antipsychotics for placebo // Lancet (in press).
4. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Keefe R.S.E., Davis S.M., Davis C.E., Lebowitz B.D., Severe J., Hsiao J.K. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // N Engl J Med 2005; 353: 1209–1223.
5. 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: 1581–1589.
6. Higgins J.P.T., Green S. (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5, in The Cochrane Library, issue 3, 2005. Chichester, UK, John Wiley & Sons, 2005.
7. Newcomer J.W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review // CNS Drugs 2005; 19: 1–93.
8. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features, and management // Drugs 2004; 64: 2291–2314.
9. Adams C.E., Coutinho E., Davis J.M., Duggan L., Lee C., Leucht S., Tharyan P. Cochrane Schizophrenia Group, in The Cochrane Library. Chichester, UK, John Wiley & Sons, 2006.
10. Der-Simonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials // Control Clin Trials 1986; 7: 177–188.
11. Jadad A., Moore A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D.J.M., Gavanagh D.J., McQuay H.J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials:

is blinding necessary? // Control Clin Trials 1996; 17: 1–12.

12. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Stroup T.S., Davis S.M., Meltzer H.Y., Rosenheck R.A., Swartz M.S., Perkins D.O., Keefe R.S.E., Davis C.E., Severe J., Hsiao J.K. CATIE Investigators: 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: 600–610.
13. Stroup T.S., Lieberman J.A., McEvoy J.P., Swartz M.S., Davis S.M., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Keefe R.S.E., Davis C.E., Severe J., Hsiao J.K. CATIE Investigators: Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidon in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic // Am J Psychiatry 2006; 163: 611–622.
14. Egger M., Davey S.G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test // BMJ 1997; 315: 629–634.
15. Orwin R.G. A fail-safe N for effect size in meta-analysis // Journal of Educational Statistics 1983; 8: 157–159.
16. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H. Comprehensive Meta-Analysis, version 2. Englewood, NJ, Biostat, 2006 (www.meta-analysis.com).
17. Azorin J.-M., Spiegel R., Remington G., Vanelle J.-M., POrO J.-J., Giguere M., Bourdeix I. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia // Am J Psychiatry 2001; 158: 1305–1313.
18. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, 2nd ed // Am J Psychiatry 2004; 161(Feb suppl).
19. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W.F., Møller H.J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: acute treatment of schizophrenia // World J Biol Psychiatry 2005; 6: 132–191.
20. Leucht S., Arbter 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 (Epub ahead of print, Jan 8, 2008).
21. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // BMJ 2000; 321: 1371–1376.
22. Heres S., Davis J., Maino K., Jetzinger E., 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: 185–194.
23. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. Issues that may determine the outcome of antipsychotic trials: industry sponsorship and extrapyramidal side effect // Neuropsychopharmacology 2008; 33: 971–975.
24. Kahn R.S., Fleischacker W.W., Boter H., Davidson M., Vergouwe Y., Keet I.P.M., Gheorghe M.D., Rybakowski J.K., Galderisi S., Libiger J., Hummer M., Dollfus S., Lopez-Ibor J.J., Hranov L.G., Gaebel W., Peuskens J., Lindefors N., Riecher-Rössler A., Grobbee D.E. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial // Lancet 2008; 371: 1085–1097.
25. Olie J.P., Spina E., Murray S., Yang R. Ziprasidon and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind study // Int Clin Psychopharmacol 2006; 21: 143–151.
26. Chakos M., Lieberman J., Hoffman E., Bradford D., Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and metaanalysis of randomized trials // Am J Psychiatry 2001; 158: 518–526.
27. Lewis S.W., Davies L., Jones P., Barnes T.R.E., Murray R.M., Kerwin R., Taylor D., Hayhurst K.P., Marwick A., Lloyd H., Dunn G. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment // Health Technol Assess 2006; 10: iii–iv, ix–xi, 1–165.
28. Meltzer H.Y., Alphs L., Green A.I., Altamura A.C., Anand R., Bertoldi A., Bourgeois M., Chouinard G., Islam M.Z., Kane J., Krishnan R., Lindenmayer J.P., Potkin S. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT) // Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 82–91.
29. Kane J.M., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H., and the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine // Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 789–796.
30. Rosenheck R., Cramer J., Xu W.C., Thomas J., Henderson W., Frisman L., Fye C., Charney D. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia // N Engl J Med 1997; 337: 809–815.
31. Simpson G.M., Josiassen R.C., Stanilla J.K., de Leon J., Nair C., Abraham G., Odom-White A., Turner R.M. Double-blind study of clozapine dose response in chronic schizophrenia // Am J Psychiatry 1999; 156: 1744–1750.
32. Davis J.M., Chen N. Dose-response and dose equivalence of antipsychotics // J Clin Psychopharmacol 2004; 24: 192–208.
33. Meltzer H.Y., Bastani B., Kwon K.Y., Ramirez L.F., Burnett S., Sharpe J.A.

prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients, I: preliminary report // Psychopharmacology (Berl) 1989; 99 (suppl): S68-S72.

34. Lin C.C., Bai Y.M., Chen J.Y., Wang Y.C., Liou Y.J., Chao C.H., Lai I.C., Tsai K.Y., Chiu H.J. Switching from clozapine to zotepine in schizophrenic patients: a randomised single blind controlled study // Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13: 318.

35. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. New York, Academic Press, 1969.

36. 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: 1305-1312.

37. Lambert B.L., Cunningham F.E., Miller D.R., Dalack G.W., Hur K. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in Veterans Health

Administration patients with schizophrenia // Am J Epidemiol 2006; 164: 672-681.

38. Meyer J.M., Davis V.G., Goff D.C., McEvoy J.P., Nasrallah H.A., Davis S.M., Rosenheck R.A., Daumit G.L., Hsiao J., Swartz M.S., Stroup T.S., Lieberman J.A. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: Prospective data from phase 1 // Schizophr Res 2008; 101: 273-286.

39. Tarsy D., Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function // CNS Drugs 2002; 16: 23-46.

40. Kleinberg D.L., Davis J.M., de Coster R., Van Baelen B., Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // J Clin Psychopharmacol 1999; 19: 57-61.

О КРИТЕРИИХ В МЕТОДОЛОГИИ ИССЛЕДОВАНИЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ И ПУТЯХ ВЫХОДА ИЗ НЕГО

Методология эффективности психотерапии как метода лечения психических заболеваний является в настоящее время предметом дискуссий. В то же время в литературе можно встретить утверждения о том, что методология психотерапии является в настоящее время предметом дискуссий. В то же время в литературе можно встретить утверждения о том, что методология психотерапии является в настоящее время предметом дискуссий.

В настоящее время мы сталкиваемся с тем, что методология психотерапии является в настоящее время предметом дискуссий. В то же время в литературе можно встретить утверждения о том, что методология психотерапии является в настоящее время предметом дискуссий. В то же время в литературе можно встретить утверждения о том, что методология психотерапии является в настоящее время предметом дискуссий.

Представитель психотерапевтической парадигмы не может не учитывать в своей работе и психотерапевтическую парадигму. Представитель психотерапевтической парадигмы не может не учитывать в своей работе и психотерапевтическую парадигму. Представитель психотерапевтической парадигмы не может не учитывать в своей работе и психотерапевтическую парадигму.

В настоящее время методология психотерапии является в настоящее время предметом дискуссий. В то же время в литературе можно встретить утверждения о том, что методология психотерапии является в настоящее время предметом дискуссий. В то же время в литературе можно встретить утверждения о том, что методология психотерапии является в настоящее время предметом дискуссий.