

МЕТА-АНАЛИЗ ПРЯМЫХ СРАВНЕНИЙ АНТИПСИХОТИКОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ¹

С. Лёхт, К. Комосса, Х. Руммель-Клюге, К. Корвес, Х. Хутгер, Ф. Шмид,
К. А. Лобос, С. Шварц, Дж. М. Дэвис

Германия, Чили, США

Целью данной работы было определение, в какой степени антипсихотики второго поколения различаются по эффективности при лечении больных шизофренией. Указывается, что данный мета-анализ является первым, в котором было осуществлено непосредственное сравнение всех имеющихся (на момент проведения работы) атипичных антипсихотиков друг с другом.

Авторами был осуществлен поиск в the Cochrane Schizophrenia Groups's (CSG) Register (данный регистр составляется путем регулярного поиска в электронных базах данных BIOSIS, CINAHL, Dissertation Abstracts, EMBASE, LILACS, MEDLINE, PSYINDEX, PsycINFO, RUSSMED, Sociofile, а также вручную в журналах и изданиях материалов конференций). Отбирались работы, удовлетворявшие следующим критериям: рандомизированные, как минимум, односторонние слепые (single-blind) исследования, изучавшие непосредственное сравнение антипсихотиков второго поколения (амисульприд, арипипразол, zipрасидон, зотепин, кветиапин, клозапин, оланзапин, рисперидон, сертиндол) при лечении шизофрении и расстройств шизофренического спектра (по DSM-III-R, DSM-IV и МКБ-10). Последний поиск был проведен по состоянию на май 2007 года. Кроме того, дополнительный поиск осуществлялся в MEDLINE (по состоянию на сентябрь 2007 года). Для получения недостающих сведений авторы также контактировали со всеми производителями указанных препаратов. Каких-либо языковых ограничений не было.

В анализе учитывались динамика состояния больных, оцененная с помощью общего балла по шкале PANSS, изменения выраженности позитивной и негативной симптоматики (соответствующие субшкалы PANSS), а также уровень выбывания из

исследований вследствие недостаточной эффективности лечения.

Всего в результате поиска было выявлено 3 620 ссылок. Из отобранных 612 работ, 319 были исключены: 44 исследования вследствие отсутствия или неадекватности рандомизации; 23 работы из-за отсутствия соответствующего задачам анализа медикаментозного лечения; 230 исследований были открытыми (181 из Китая); в 1 случае отмечался неадекватный выбор участников исследования и в 15 работах сравнение осуществлялось не с отдельными препаратами, а с группами антипсихотиков. Таким образом, в анализ было включено 293 публикации, отражавшие 78 исследований; общее число участников – 13 558 больных. В 48 исследованиях изучался оланзапин, в 44 – рисперидон, в 28 – клозапин, в 21 – кветиапин, по 9 – амисульприд и zipрасидон, в 4 – арипипразол и по два исследования были посвящены сертиндолу и зотепину (в каждой работе исследовалось, как минимум, два препарата, однако изученный материал содержал далеко не все из 36 возможных пар). Сорок девять исследований спонсировались фармацевтическими компаниями, 22 имели государственную поддержку; в остальных источник финансирования остался неизвестным, несмотря на письменные запросы. В большинстве случаев обследованные больные имели длительные сроки заболевания, и их средний возраст находился в интервале 30–40 лет, хотя в 5 работах включались больные с первым эпизодом.

Полученные результаты свидетельствовали о следующем (парное сравнение для каждого препарата приводилось дважды: вначале в качестве основного лекарственного средства, а затем в качестве компаратора).

Амисульприд не имел существенных различий по эффективности при сравнении с оланзапином (N=701), рисперидоном (N=291) и zipрасидоном (N=122).

Арипипразол был менее эффективен, чем оланзапин в двух исследованиях, спонсированных производителем арипипразола (N=794), однако две даль-

¹ Расширенный реферат статьи Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge Ch. et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2009. Vol. 166, N 2. P. 152–163.

нейшие работы не выявили его отличий от рисперидона (N=372).

Клозапин существенно не отличался от оланзапина (N=619), кветиапина (N=232), рисперидона (N=466) и zipрасидона (N=146), при этом оказавшись более эффективным, чем зотепин (N=59). Сравнение с рисперидоном обнаружило значимую гетерогенность, обусловленную одним из исследований, которое спонсировалось производителем клозапина [2]. Исключение данного исследования из анализа не повлияло на конечные результаты.

Оланзапин существенно превышал по эффективности арипипразол (N=794), кветиапин (N=1 449), рисперидон (N=2 404) и zipрасидон (N=1 291) при отсутствии различий с амисульпридом (N=701) и клозапином (N=619).

Кветиапин уступал оланзапину (N=1 449) и рисперидону (N=1 953), не отличаясь от клозапина (N=232) и zipрасидона (N=710).

Рисперидон был значимо более эффективным, чем кветиапин (N=1 953) и zipрасидон (N=1 016) и менее – чем оланзапин (N=2 404) при отсутствии различий с амисульпридом (N=291), арипипразолом (N=372), клозапином (N=466) и сертиндолом (N=493).

Сертиндол в ряде работ не обнаруживал различий с рисперидоном (N=493), однако в некоторых исследованиях имела место определенная неоднородность полученных результатов.

Zipрасидон был менее эффективен, чем оланзапин (N=1 291) и рисперидон (N=1 016), хотя различий с амисульпридом (N=122), клозапином (N=146) и кветиапином (N=710) выявлено не было.

Зотепин обнаруживал меньшую эффективность по сравнению с клозапином (N=59).

Полученные результаты были в значительной степени обусловлены влиянием на позитивную симптоматику: парное сравнение по этому показателю было аналогичным, полученному при оценке общей эффективности, за исключением некоторого (не достигающего статистической значимости) преимущества оланзапина по сравнению с рисперидоном. Различий между препаратами по влиянию на негативную симптоматику выявлено не было, кроме большей эффективности кветиапина по сравнению с клозапином в двух небольших китайских исследованиях первого эпизода шизофрении. Однако эти результаты, по мнению авторов, отчасти могли быть связаны с дизайном большинства исследований, в которых отбирались пациенты с преобладанием позитивной симптоматики, что обуславливало недостаточную чувствительность к изменениям негативных расстройств.

Результаты оценки уровня выбывания из исследований вследствие недостаточной эффективности лечения были аналогичны полученным при анализе общей эффективности терапии, за исключением лучших показателей для клозапина по сравнению с рисперидоном и амисульприда по сравнению с zipрасидоном.

Метарегрессия не выявила значимых влияний на результаты таких показателей как «длительность исследования», «дозы препаратов» и их «соотношение», «качество исследования», а также «спонсорство» фармацевтических компаний.

Сенситивный анализ (влияние таких показателей, как «спонсорство», «односторонние слепые исследования», «низкое качество работ», «исследования эффективности в реальной клинической практике», «CATIE во второй фазе», «исследования первого эпизода», «китайские исследования» и пр.) не дал оснований для изменений первоначально полученных результатов. При этом на некоторые результаты следует обратить специальное внимание. Так, исследования лечения резистентных пациентов с использованием клозапина, который считается эталонным в этом отношении препаратом, не выявили отличий от оланзапина (N=7 570 больных), рисперидона (N=5 471 больных) и zipрасидона (N=1 146 больных). Еще одна особенность применения клозапина касалась его дозы: в случаях, когда она превышала 400 мг в сутки, клозапин превосходил рисперидон (N=2 335 больных), но не отличался от оланзапина (N=2 154 больных). Данные по другим препаратам отсутствовали. Единственное отличие, которое было выявлено при учете динамики показателей с использованием других (кроме PANSS) психометрических шкал касалось амисульприда, который оказался в этих случаях значимо эффективнее рисперидона в отношении купирования негативной симптоматики.

В целом, авторы делают вывод, что оланзапин более эффективен, чем арипипразол, кветиапин, рисперидон и zipрасидон при примерно равной эффективности с амисульпридом и клозапином. Рисперидон менее эффективен, чем оланзапин, но имеет более высокую эффективность по сравнению с кветиапином и zipрасидоном. Подчеркивается, что данные результаты согласуются с полученными в исследовании CATIE: оланзапин>[рисперидон=кветиапин=zipрасидон] при оценке эффективности, основанной на времени выбывания из исследования вследствие недостаточной эффективности, времени до достижения терапевтического ответа и учете общего балла по PANSS [15]. Кроме того, аналогичные результаты были представлены в мета-анализах, направленных на сопоставление антипсихотиков первого и второго поколений [5, 7, 13]. В частности, в наиболее недавнем из них [13] клозапин, амисульприд, оланзапин и рисперидон были значимо эффективнее антипсихотиков первого поколения, а арипипразол, кветиапин, zipрасидон и зотепин по этому показателю не отличались от них.

Таким образом, единственное отклонение от ожидаемых результатов касалось клозапина, который был эффективнее только зотепина и отчасти рисперидона (при оценке по количеству пациентов, выбывших вследствие неэффективности лечения). При этом авторы указывают, что клозапин, по их

мнению, является более эффективным антипсихотиком, чем это демонстрируют полученные результаты. В доказательство этого приводится ссылка на ряд сравнений препарата со «старыми» нейролептиками [3, 5, 7] и антипсихотиками второго поколения (эти данные не вошли в представленный анализ, так как дизайн исследований не соответствовал критериям включения): CATIE (фаза 2) и CUtLASS [14, 16, 20], где были показаны его преимущества. Кроме того подчеркивается, что следует учитывать антисуицидальные свойства клозапина.

По мнению авторов, объяснением результатов, полученных в данном мета-анализе, могут быть относительно низкие дозы клозапина (в 5 исследованиях они были ниже 210 мг в день, в других – верхняя граница не превышала 400 мг). Только в некоторых работах средняя доза была более 400 мг в сутки, и в этих случаях клозапин обнаруживал большую эффективность по сравнению с рисперидоном. В двух исследованиях, где клозапин назначался в дозах, соответственно, 600 мг/день и 523 мг/день, обнаруживались его преимущества при сопоставлении с антипсихотиками первого поколения [9, 18]. Кроме того, в специальных исследованиях показано, что низкие дозы препарата не дают настолько хорошего результата, как более высокие [6, 19]. Таким образом, полученные результаты отражают ограничения, имеющиеся при проведении мета-анализа: авторы могут оперировать только имеющимся материалом, и его недостатки сказываются на выводах.

К другим ограничениям авторы относят «гипотетичность» выборок изучаемых больных, которые не в полной мере могут отражать всю популяцию пациентов; сходство, но не идентичность анализируемых исследований (проблема неоднородности, которая, несмотря на проводимый анализ чувствительности, никогда в полной мере не может быть решена); различия в особенностях статистического анализа и ряд других.

В целом, однако, результаты оказались достаточно согласованными, несмотря на то, что значительное число работ спонсировалось фармацевтическими компаниями. При этом ранее было показано, что спонсоры, например, в абстрактах стараются выделять преимущества своих препаратов [8]. Проведение мета-анализа позволяет избежать выборочного представления только наиболее благоприятных для производителей данных.

В заключении статьи авторы задаются вопросом о возможности на основании полученных результатов сделать терапевтический выбор в пользу того или иного препарата. Здесь обращается внимание на несколько моментов. Во-первых, речь идет о количественном аспекте выявленных различий. В баллах PANSS они составляли от 1,9 для пары оланзапин и рисперидон до 8,3 при сопоставлении оланзапина и zipрасидона (величина эффекта (effect size) от 0,11 до 0,29, что соответствует слабой – умеренной выраженности по классификации J.Cohen [4]).

Таким образом, клиническая значимость ряда различий, например, между оланзапином и рисперидоном (величина эффекта 0,11 при крупной исследуемой выборке – N=2 404) представляется сомнительной. При этом отмечается, что различия, полученные по результатам одного из мета-анализов [12], между антипсихотиками второго поколения и плацебо, составляли 10 баллов по PANSS при величине эффекта 0,51, что можно рассматривать как отправную точку для сравнения препаратов. Однако следует иметь в виду, что подобное сопоставление является непрямым и не вполне точным, особенно принимаемая во внимание различия в исследованиях с активным контролем и плацебо-контролируемые [10]. В то же время, авторы подчеркивают, что, учитывая длительное течение заболевания, даже незначительные преимущества одного препарата над другим могут быть существенными.

Во-вторых, указывается, что при выборе препарата существенное значение может приобретать стоимость лечения. При этом обращается внимание, что для ряда антипсихотиков второго поколения уже закончилось действие патента (и, соответственно, появились более дешевые дженерики).

И, наконец, чрезвычайно важную роль для определения терапевтической тактики играет спектр побочных эффектов. Авторы даже подчеркивают, что об эффективности лечения можно говорить только в контексте профиля нежелательных явлений и осложнений терапии: значительные различия в побочных эффектах для отдельных больных нередко более важны, чем небольшие отличия в эффективности.

Особенности нежелательных явлений и осложнений терапии при использовании различных антипсихотиков хорошо известны и суммированы, например, в Практическом руководстве по лечению больных шизофренией Американской психиатрической ассоциации (APA Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia) [1]. Так, клозапин и оланзапин чаще других вызывают прибавку в весе и нарушения глюкозо-жирового обмена; за ними следуют кветиапин и рисперидон. Арипипразол и zipрасидон в этом плане относительно безопасны. Следует иметь в виду, что при появлении данных расстройств увеличивается вероятность возникновения сахарного диабета 2 типа, диабетического кетоацидоза, сердечных приступов и нарушения мозгового кровообращения.

При применении амисульприда и рисперидона увеличивается риск развития экстрапирамидной симптоматики (дозозависимый эффект) и повышения уровня пролактина (в большей степени, чем при назначении галоперидола, у которого этот эффект также выражен [11]). Последнее может приводить к остеопорозу, галакторее, аменорее и сексуальным дисфункциям.

Применение клозапина ограничено из-за возможности возникновения агранулоцитоза. Имеется вероятность развития судорожных приступов,

гиперседации, ортостатической гипотензии, гиперсаливации, запоров, миокардита и панкреатита.

Сертиндол и ziprasidon являются препаратами, в наибольшей степени (среди антипсихотиков второго поколения) увеличивающих риск удлинения интервала QTc.

В целом, указывается, что выбор того или иного препарата должен быть строго индивидуализиро-

ванным, учитывающим как данный конкретный пациент реагирует на терапию, и определяется широким спектром факторов, в том числе предшествующей реакцией на лечение (включая терапевтическое действие и побочные эффекты), соматическим состоянием, семейным анамнезом и, кроме того, индивидуальными предпочтениями больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, 2nd ed. // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161, Suppl. (Feb).
2. Azorin J.-M., Spiegel R., Remington G. et al. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2001. Vol. 158. P. 1305–1313.
3. Chakos M., Lieberman J., Hoffman E. et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials // Am. J. Psychiatry. 2001. Vol. 158. P. 518–526.
4. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York: Academic Press, 1969.
5. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60. P. 553–564.
6. Davis J.M., Chen N. Dose-response and dose equivalence of antipsychotics // J. Clin. Psychopharmacol. 2004. Vol. 24. P. 192–208.
7. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // BMJ. 2000. Vol. 321. P. 1371–1376.
8. Heres S., Davis J., Maino K. et al. 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. Vol. 163. P. 185–194.
9. Kane J.M., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine // Arch. Gen. Psychiatry. 1988. Vol. 45. P. 789–796.
10. 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. Vol. 62. P. 1305–1312.
11. Kleinberg D.L., Davis J.M., de Coster R. et al. Prolactin levels and

adverse events in patients treated with risperidone // J. Clin. Psychopharmacol. 1999. Vol. 19. P. 57–61.

12. Leucht S., Arber D., Engel R.R. et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials // Mol. Psychiatry. 2009. Vol. 14, N 4. P. 429–447.

13. Leucht S., Corves C., Arber D. et al. A meta-analysis comparing second-generation and first-generation antipsychotics for placebo // Lancet. 2009. Vol. 373, N 9657. P. 31–41.

14. Lewis S.W., Davies L., Jones P. et al. 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. Vol. 10. P. 1–165.

15. 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. Vol. 353. P. 1209–1223.

16. 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. Vol. 163. P. 600–610.

17. 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. Vol. 60. P. 82–91.

18. 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. Vol. 337. P. 809–815.

19. Simpson G.M., Josiassen R.C., Stanilla J.K. et al. Double-blind study of clozapine dose response in chronic schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 1999. Vol. 156. P. 1744–1750.

20. Stroup T.S., Lieberman J.A., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic // Am. J. Psychiatry. 2006. Vol. 163. P. 611–622.

МЕТА-АНАЛИЗ ПРЯМЫХ СРАВНЕНИЙ АНТИПСИХОТИКОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

С. Лёхт, К. Комосса, Х. Руммель-Клюге, К. Корвес, Х. Хутгер, Ф. Шмид, К. А. Лобос, С. Шварц, Дж. М. Дэвис

Авторы осуществили систематический обзор и мета-анализ слепых исследований, направленных на прямое сопоставление антипсихотиков второго поколения.

Поиск работ проводился в Регистре кохрейновской группы по шизофрении (май 2007 г.) и в MEDLINE (сентябрь 2007 г.) и включал рандомизированные слепые исследования, в которых осуществлялось сравнение двух и более антипсихотиков второго поколения (из 9 существующих), применяемых для лечения шизофрении. Все данные получались, как минимум, тремя исследователями независимо друг от друга. Основным критерием оценки была динамика общего балла по PANSS; к дополнительным критериям относились оценка по субшкалам позитивной и негативной симптоматики PANSS и уровень выбывания из исследований вследствие неэффективности лечения.

Анализ включал 78 исследований с общим количеством участников – 13 558 больных. Оланзапин оказался лучше арипипразола,

кветиапина, рисперидона и ziprasidona. Рисперидон был эффективнее кветиапина и ziprasidona. Клозапин превосходил зотепин и при дозе более 400 мг в день – рисперидон. Различия скорее были обусловлены динамикой позитивной симптоматики, чем негативных расстройств. Эти результаты были устойчивы в отношении влияния таких факторов, как «спонсорство» производителей, «качество исследований», «доза назначаемых препаратов» и «длительность исследования».

Полученные результаты показывают, что некоторые антипсихотики второго поколения могут быть эффективнее других, однако, должны учитываться ограничения, присущие мета-анализу. При выборе медикаментозного лечения конкретному больному небольшие преимущества в эффективности должны противопоставляться существенным различиям в побочных эффектах и стоимости терапии.

Ключевые слова: антипсихотики второго поколения, шизофрения, мета-анализ.

A META-ANALYSIS OF HEAD-TO-HEAD COMPARISONS OF SECOND-GENERATION ANTIPSYCHOTICS IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

St. Leucht, K. Komossa, Ch. Rummel-Kluge, C. Corves, H. Hunger, F. Schmid,
C. A. Lobos, S. Schwarz, J. M. Davis

The authors conducted a systematic review and meta-analysis of blinded studies comparing second-generation antipsychotics head-to-head.

Searches of the Cochrane Schizophrenia Group's register (May 2007) and MEDLINE (September 2007) were conducted for randomized, blinded studies comparing two or more of nine second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. All data were extracted by at least three reviewers independently. The primary outcome measure was change in total score on the Positive and Negative Syndrome Scale; secondary outcome measures were positive and negative symptom subscores and rate of dropout due to inefficacy.

The analysis included 78 studies with 13,558 participants. Olanzapine proved superior to aripiprazole, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. Risperidone was more efficacious than quetiapine and ziprasidone. Clo-

zapine proved superior to zotepine and, in doses >400 mg/day, to risperidone. These differences were due to improvement in positive symptoms rather than negative symptoms. The results were rather robust with regard to the effects of industry sponsorship, study quality, dosages, and trial duration.

The findings suggest that some second-generation antipsychotics may be somewhat more efficacious than others, but the limitations of meta-analysis must be considered. In tailoring drug treatment to the individual patient, small efficacy superiorities must be weighed against large differences in side effects and cost.

Key words: second-generation antipsychotics, schizophrenia, meta-analysis.

Адрес для переписки:

Лёхт С. – Департамент психиатрии и психотерапии Технического университета Мюнхена (Германия);
e-mail: stefan.leucht@lrz.tu-muenchen.de