

Антипсихотическая аугментация и монотерапия при шизофрении: систематический обзор, мета-анализ и анализ методом метарегрессии

Britta Galling^{1,2,3}, Alexandra Roldán⁴, Katsuhiko Hagi^{2,5}, Liz Rietschel⁶, Frozan Walyzada², Wei Zheng⁷, Xiao Lan Cao⁸, Yu Tao Xiang⁹, Mathias Zink¹⁰, John M. Kane^{2,3,11,12}, Jimmi Nielsen^{13,14}, Stefan Leucht¹⁵ and Christoph U. Correll^{2,3,11,12}

¹Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA

³Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA

⁴Department of Psychiatry, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Sumitomo Dainippon Pharma Co., Tokyo, Japan

⁶University Hospital of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University of Bern, Bern, Switzerland

⁷Guangzhou Brain Hospital, Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

Перевод: Пикиреня Л.Ю. Пикиреня В.И.

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

Резюме

Вопрос об одновременном назначении нескольких антипсихотиков является спорным, поскольку эта процедура довольно распространенная и затратная, а эффективность и безопасность ее применения не доказаны. Мы осуществили систематический информационный поиск по данному вопросу, а также наблюдали за случайными эффектами в мета-анализе рандомизированных исследований, в процессе которого сравнивались лечение шизофрении при помощи нескольких нейролептиков и продолжающуюся антипсихотическую монотерапию. Главными ожидаемыми результатами были абсолютное отсутствие симптоматики, а также развитие ответа на терапию. Касаясь вопроса о полном исчезновении симптоматики заболевания, следует отметить, что в результате антипсихотической аугментации эта цель была достигнута быстрее, чем при монотерапии (16 исследований, $N = 694$, стандартизованная разность средних $SMD = -0,53$, 95% ДИ: от $-0,87$ до $-0,19$, $p = 0,002$). Однако, этот результат наблюдался при проведении открытых и сомнительных (малодостоверных) исследований (в обоих $p < 0,001$), а что касается двойных слепых и более достоверных исследований, то такой исход не был выявлен ($p = 0,120$ и $0,226$ соответственно). Остальные выявленные в ходе исследования реакции были одинаковыми как при монотерапии, так и при антипсихотической аугментации (14 исследований, $N = 938$, соотношение рисков = $1,19$, 95% ДИ: $0,99 - 1,42$, $p = 0,061$), особенно заметно было отсутствие отличий в двойных слепых высококачественных исследованиях (в обоих случаях $p = 0,990$). Такие же результаты были получены при проведении исследований как с применением аугментации клозапином, так и без него. Также не было выявлено отличий относительно причин прекращения терапии (распространенных и специфических), общей клинической картины, а также положительных, основных, либо депрессивных симптомов. Негативная симптоматика лучше купировалась при аугментированной терапии (18 исследований, $N = 931$, $SMD = -0,38$ 95% ДИ: от $-0,63$ до $-0,13$, $p < 0,003$), это было выявлено только в исследованиях с добавлением арипипразола (8 исследований, $N = 532$, $SMD = -0,41$, 95% ДИ: $-0,79$ к $-0,03$, $p = 0,036$). Было обнаружено несколько побочных эффектов: аугментация с помощью D2-антагонистов уменьшала бессонницу ($p = 0,028$) и приводила к повышению уровня пролактина ($p = 0,015$), в то время как действие арипипразола заключалось в уменьшении уровня пролактина ($p < 0,001$) и снижении массы тела ($p = 0,030$). Эти данные показывают, что доказательство эффективности в использовании антипсихотической аугментации при шизофрении требует проведения двойных слепых/высококачественных достоверных исследований, а пока данный вид терапии выявил только снижение уровня негативной симптоматики с помощью арипипразола.

Ключевые слова: антипсихотики, полипрагмазия, аугментация, монотерапия, шизофрения, клозапин, арипипразол.

(World Psychiatry 2017;16(1):77-89)

Качество ведения пациентов с шизофренией до сих пор остается невысоким, что подтверждается выявленными в многочисленной группе больных недостаточным контролем над симптомами и слабым ответом на терапию, что часто ведет к нарушению функционирования¹⁻⁵. Основными рекомендациями при слабом ответе на терапию являются ожидание отсроченного ответа, корректировка дозы, переход на другой нейролептик или, в случае терапевтической резистентности минимум к двум нейролептикам в адекватных дозах – назначение клозапина⁶⁻¹¹.

Существует еще одна принятая стратегия – назначение нескольких антипсихотиков¹². Ограниченные данные о мнении клиницистов описывают различные цели применения данного метода: он используется для повышения/ускорения эффекта, для лечения остаточных продуктивных симптомов, или для уменьшения побочных эффектов, т.к. позволяет сократить дозу первого нейролептика¹³. Антипсихотическая полипрагмазия используется врачами в общей клинической практике^{12,14,15}, перед началом либо вместо лечения клозапи-

ном^{13,16}. Несмотря на то, что частота использования антипсихотической полипрагмазии варьируется в зависимости от пациента, вида болезни и других факторов¹⁷, при шизофрении она применяется в 10 – 30% случаев^{12, 14, 17-19}.

Несмотря на повсеместное использование, эффективность и переносимость антипсихотической полипрагмазии является низкой²⁰⁻²². Более того, рекомендации по назначению второго антипсихотика являются последней стадией лечения после неудачного результата от клозапина, непереносимости препарата либо отказа от него⁶⁻¹⁰. В дополнение, существует ряд вопросов по поводу антипсихотической полипрагмазии, таких как взаимодействие лекарственных препаратов, сниженная комплаентность вследствие сложной схемы приема лечения, высокая цена²³⁻²⁵, усиление побочных эффектов^{10,22,26-29}.

В мета-анализе объединена вся информация о похожих исследованиях, и при помощи статистики переведена в количественные результаты. Полученная суммарная оценка об эффективности и безопасности

лечения является более точной по сравнению с первичными результатами исследований. Кроме того, мета-анализ позволяет ученым сравнивать данные нескольких исследований и выявлять их общие характеристики, а также причины получения различных результатов. Для упрощения анализа полученных данных, выявления подгрупп, а также осуществления анализа методом метарегрессии, группы должны быть однородными, насколько это возможно; следует учитывать качество исследований; а общее количество испытуемых должно быть многочисленным (≥ 1000 человек)³⁰.

Несмотря на то, что ранее было проведено 4 мета-анализа, с помощью которых оценивалась эффективность антипсихотической полипрагмазии, независимо от принимаемых нейролептиков²⁰ и их доступности для пациентов, находящихся на лечении клозапином^{21,31,32}, тем не менее, результаты исследований были неоднозначны, это могло быть вызвано: а) смешиванием нейролептиков для усиления результата (добавление второго препарата при отсутствии реакции на первый) и метод со-инициации²⁰ (одновременное применение нескольких препаратов с самого начала терапии); б) недостаточное деление исследований на типы по качеству проведения (малодостоверные и высокой достоверности)²⁰ и в) относительно небольшое количество доступных данных и числа пациентов для аугментативной модели^{20,21,31,32}.

По результатам одного из проведенных мета-анализов, в котором включались результаты исследований лечения не менее 7 человек, нуждающихся в терапии, полипрагмазия коррелировала с достоверно лучшим ответом на лечение, чем монотерапия²⁰. Однако, проведенное в Китае десятидневное исследование, в котором оценивался прием со-инициации и метод, включающий лечение клозапином, улучшенный ответ при полипрагмазии был средним по силе. Кроме того, данный мета-анализ включал только шесть исследований с аугментацией антипсихотиками ($N=197$) и не оценивал снижение симптомов из-за недостатка данных.

Остальные три мета-анализа были сфокусированы на комбинированном лечении с клозапином, суммируя данные исследований по со-инициации и аугментации²¹, или направленные только на исследования по аугментации, но анализируя только индивидуальные лекарственные комбинации³², или сфокусированные только на уменьшение симптомов без учета частоты ответа³¹. В одном мета-анализе было показано, что комбинированное лечение с клозапином является более эффективным, чем монотерапия клозапином, однако эти данные были получены только в открытых исследованиях²¹. В следующем мета-анализе эффект от комбинирования клозапина с другим нейролептиком был связан со слабым улучшением (величина эффекта = 0.239, $p=0.028$), но эти данные базируются на результатах только 14-ти опытов, в которых приняли участие 714 человек, кроме того, не были отдельно изучены сведения, полученные в результате низко- и высококачественных исследований³¹.

Принимая во внимание недостатки выше перечисленных мета-анализов, частое использование комбинированной антипсихотической терапии в общей клинической практике, а также недавно опубликованные результаты дополнительных исследований, мы сделали новый систематический обзор, а также провели свой мета-анализ, в котором мы сравнили эффективность и побочные эффекты при антипсихотической аугментации и монотерапии. Основываясь на предыдущих источниках^{20,21,31-34}, а также учитывая результаты высококачественных исследований по антипсихотической аугментации, мы предположили, что аугментация антипсихотиками не имеет преимуществ в отношении эффективности по сравнению с монотерапией (оценивались уменьшение как общих, так и специфических симптомов, в том числе ответ на лечение/ремиссию/рецидив), а

также учитывая, что применение аугментации антипсихотиками при росте эффективности приводит к увеличению риска побочных эффектов (не считая снижения специфических побочных эффектов при добавлении частичных D2 агонистов к D2 антагонистам).

Методы

Систематический обзор был проведен в соответствии со стандартом PRISMA (Предпочтительные сообщения о результатах исследований для систематических обзоров и мета-анализов)^{35,36}. Как минимум два независимых автора изучали базы данных PubMed/MEDLINE, PsychINFO, Chinese Journal Net, Wang fan, and China Biology Medicine с самого начала и до 25 мая 2015 года, отсутствовали языковые ограничения и были доступны дополненные ручным рассмотрением ссылок на источники соответствующих публикаций и подобных обзоров. При необходимости получения дополнительной информации связывались с авторами.

Мы включили рандомизированные контролируемые исследования, в которых состояло как минимум 20 взрослых людей с диагнозом шизофрении или шизоаффективного расстройства; в которых пациентам для усиления эффекта применяемого нейролептика назначался еще один нейролептик в сравнении с аугментацией плацебо (в слепых исследованиях) или продолжением монотерапии; и в которых были описаны данные для мета-анализа, включая симптоматические/функциональные или побочные эффекты. Мы исключили исследования, в которых сравнивались антипсихотическая монотерапия с одновременным назначением двух нейролептиков, а также те, где рассматривается антипсихотическая аугментация с переключением на другой нейролептик в сравнении с продолжающимся ранее назначенным лечением одним нейролептиком.

Результатами первичной обработки, в которой были использованы данные Шкалы позитивного и негативного синдромов (PANSS)³⁷, Краткой психиатрической оценочной шкалой (BPRS)³⁸, стали общее уменьшение симптоматики, а также определяемый в исследовании ответ на лечение. Вторичными результатами стало прекращение как общего, так и специфического лечения (вследствие неэффективности, непереносимости); уменьшение позитивной симптоматики (оценивалось позитивной шкалой PANSS, BPRS, или Шкалой оценки позитивных симптомов, SAPS³⁹), снижение уровня негативной симптоматики (оценивалось негативной шкалой PANSS, BPRS, или Шкалой оценки негативной симптоматики SANS⁴⁰), а также снижение общих симптомов (что оценивалось Шкалой оценки общей симптоматики PANSS); снижение общей степени тяжести заболевания (оценка давалась Шкалой общего клинического впечатления об улучшении, CGI-I41); уменьшение депрессивных симптомов (оценивалось шкалами PANSS/BPRS о тревожности/депрессии, Гамильтонской шкалой депрессии, HAM-D⁴², а также Шкалой оценки депрессии при шизофрении Калгари, CDS⁴³); улучшение функционирования (что было проанализировано Шкалой общей оценки функционального статуса, GAF⁴⁴); а также частота и степень тяжести побочных эффектов.

Данные каждого исследования были получены независимым способом, проверены и рассчитаны как минимум двумя исследователями, включая информацию, относящуюся к Кокрейновскому инструменту риска системной ошибки⁴⁵. Противоречивые данные рассматривались с привлечением и согласованием третьего исследователя.

С помощью Comprehensive Meta-Analysis V3 (www.meta-analysis.com) мы оценили случайные эффекты⁴⁶ конечного результата проведенного нами мета-анализа. Изучение гетерогенности проходило с помощью статистических данных I^2 и критерия однородности хи-квадрат, где $I^2 > 50\%$, а $p < 0.05$, что означает

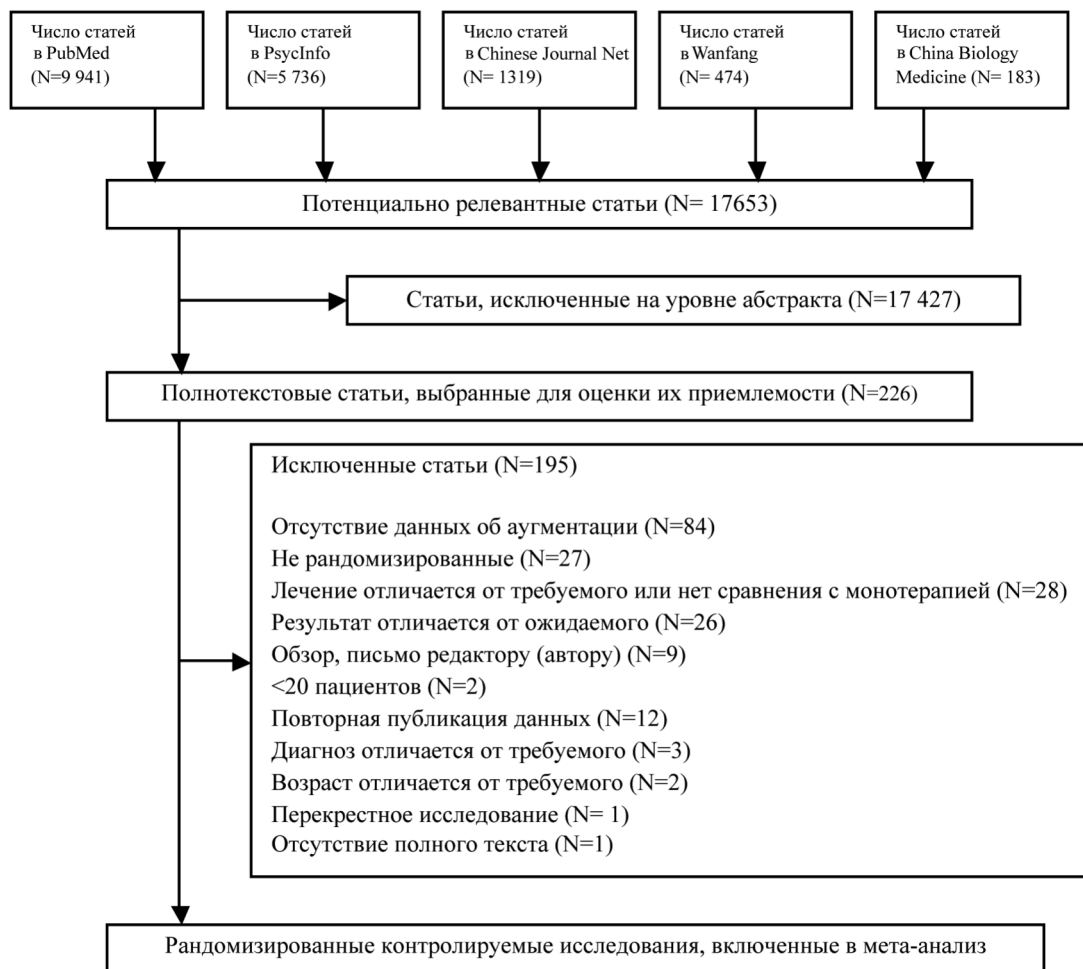


Рисунок 1. Диаграмма PRISMA о поиске литературы

наличие значительной степени гетерогенности. Все анализы были проведены с двусторонним критерием, где альфа=0.05, без поправок на множественность сравнений.

Что касается вопросов «общей» и «специфической» психопатологии (исключая депрессию и негативную симптоматику), а также вопроса прерывания лечения из-за непереносимости препаратов, были проанализированы результаты всех исследований, кроме тех, что были направлены на устранение побочных эффектов. Причиной такой ограниченной обработки данных могло стать то, что в исследования, занимающиеся нейтрализацией побочных эффектов, могли быть включены пациенты, ответившие на лечение, что не давало проследить положительную динамику. В то же время, для оценки депрессии и негативной симптоматики, а также индивидуальных побочных эффектов, в том числе прекращение лечения по любой причине и по причине непереносимости, были проанализированы все доступные данные, включая исследования по устранению побочных эффектов.

Групповые отличия при анализе непрерывных данных были описаны как суммарное стандартное различие средних значений (SMD), где оценивались изменения от исходной точки до конечного пункта (предпочтительно) или только конечные показатели (если переменные показатели были искажены, например, SD>вдвое больше значения). Кроме того, для определения изменений веса в килограммах, была рассчитана взвешенная разность средних (WMD). Дихотомические данные были проанализированы с использованием вычисления общего показателя соотношения рисков

(RR). Предпочтения отдавались данным по назначенному лечению, также были доступны и данные анализа наблюдавшихся случаев (OC).

Данные были проанализированы для общей выборки, а также отдельно для высококачественных исследований. Последние были априорно определены как двойные слепые, в которых используются анализ ITT/метод переноса данных последнего наблюдения вперед (LOCF), в противовес открытым исследованиям, а также использующим данные описаний случаев. В двух исследованиях, с использованием более одного агента аугментации, количество пациентов в монотерапевтической группе было разделено в зависимости от числа исследовательских групп, чтобы избежать дублирования субъектов контроля.

Для анализа методом метарегрессии общее количество исходных показателей BPRS были конвертированы в шкалу PANSS с помощью приема равнопроцентного связывания⁴⁹. В исследования, занимающиеся частичными D2 агонистами, для наблюдения за изменениями в негативной симптоматике данные по подгруппам и анализам методом метарегрессии, были добавлены апостериори (только общий и имеющий значение результат как в низко, так и высококачественных исследованиях).

Для определения возможности влияния систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных данных исследования на истинные результаты, мы проверили воронкообразные диаграммы, использовали регрессионный Egger's тест, а также Duval's и Tweedie's методы усечения и заполнения⁵¹.

Таблица 1. Исследование, пациент и характеристики лечения

Исследование	Препараты	Количество пациентов	Риск ошибки	Ослепление	Первичный исход	Анализ	Длительность эксперимента (в неделях)	Сеттинг	Монотерапевтическая доза mg/d: значение (величина)	Доза в аугментативной группе mg/d: значение (величина)	
Клозапин +нейролептик 1-го поколения											
Liu et al ⁵² (China)	CLZ+FLU	T=60 M=30 A=60	1	OL	Эффективность	ITT	24	Стационарные больные	CLZ (NR=375-500)	FLU (NR=25-50)	
Friedman et al ⁵³ (US)	CLZ+PIM	T=53 M=28 A=25	3	DB	эффективность	ITT	12	Стационарные больные (64.2%) Амбулаторные больные (35.8%)	CLZ 478.1 (NR)	PIM 6.48 (2.0-8.9)	
Gunduz-Bruce et al ⁵⁴ (US)	CLZ+PIM	T=28 M=14 A=14	14	DB	эффективность	ITT	12	Амбулаторные больные	CLZ: NR (NR)	PIM: 4 (постоянная)	
Клозапин +нейролептик 2-го поколения											
Chang et al ⁵⁵ (Korea)	CLZ+ARI	T=61 M=32 A=29	5	DB	эффективность	ITT	8	Стационарные больные и Амбулаторные больные (%NR)	CLZ:290.6 (NR)	ARI:304.3 (NR)	
Fan et al ⁵⁶ (US)	CLZ+ARI	T=38 M=18 A=20	2	DB	побочные эффекты	OC	8	Амбулаторные больные	CLZ: 400 (NR)	ARI: 15 (постоянная)	
Fleischhacker et al ⁵⁷ (Europe, South Africa)	CLZ+ARI	T=207 M=99 A=108	4	DB	Побочные эффекты	ITT	16	Амбулаторные больные	CLZ: 363 (163-900)	ARI: 11.1 (5-15)	
Guan ⁵⁸ (China)	CLZ+ARI	T=60 M=30 A=30	1	OL	эффективность	ITT	16	Стационарные больные	CLZ: NR (300-500)	ARI: NR (20-30)	
Muscattello et al ⁵⁹ (Italy)	CLZ+ARI	T=40 M=20 A=20	5	DB	Эффективность	OC	24	Амбулаторные больные	CLZ: 341.2 (200-450)	ARI: 12.5 (10-15)	
Sun et al ⁶⁰ (China)	CLZ+ARI	T=62 M=30 A=32	1	OL	Эффективность	ITT	6	Стационарные больные	CLZ:368.2 (200-450)	ARI: 21.6 (10-30)	
Lin et al ⁶⁴ (China)	CLZ+PAL	T=70 M=35 A=35	3	DB	Эффективность	ITT	12	Стационарные больные	CLZ: 217.9 (NR)	PAL: 8.2 (6-12)	
Freudenreich et al ⁶² (US)	CLZ+RIS	T=24 M=11 A=13	2	DB	Эффективность	ITT	6	Амбулаторные больные	CLZ: 456 (200-700)	RIS: 4 (NR)	
Anil Yagcioglu et al ⁶³ (Turkey)	CLZ+RIS	T=30 M=14 A=16	6	DB	Эффективность	ITT	6	Стационарные больные (20%) Амбулаторные больные (80%)	CLZ: 414.3 (300-900)	RIS: 5.1 (NR)	
Honer et al ⁶⁴ (международные)	CLZ+RIS	T=68 M=34 A=34	6	DB	Эффективность	ITT	8	Стационарные больные (38.2%) Амбулаторные больные (61.8%)	CLZ:487 (NR)	RIS: 3 (NR)	
Josiassen et al ⁶⁵ (US)	CLZ+RIS	T=40 M=20 A=20	3	DB	Эффективность	ITT	12	Стационарные больные (26.1%) Амбулаторные больные (73.9%)	CLZ:403 (NR)	RIS: 4.4 (NR)	
Hu ⁶⁶ (China)	CLZ+RIS	T=60 M=30 A=30	1	OL	эффективность	ITT	12	Стационарные больные	CLZ: 253.6 (NR)	RIS: 2.9 (2-6)	
Weiner et al ⁶⁷ (US)	CLZ+RIS	T=69 M=36 A=33	2	DB	эффективность	ITT	16	Стационарные больные (26.1%) Амбулаторные больные (73.9%)	CLZ: NR (NR)	RIS: 4 (постоянная)	
Nielsen et al ⁶⁸ (Denmark)	CLZ+SER	T=50 M=25 A=25	6	DB	эффективность	ITT	12	Амбулаторные больные	CLZ: 435 (NR)	SER: 16 (постоянная)	
Shiloh et al ⁶⁹ (Israel)	CLZ+SUL	T=28 M=12 A=16	5	DB	эффективность	ITT	10	Стационарные больные	CLZ: 446 (NR)	SUL: NR (100-600)	
Jiang et al ⁷⁰ (China)	CLZ+ZIP	T=24 M=12 A=12	2	OL	эффективность	ITT	12	NR	CLZ: 597.2 (75-600)	ZIP: NR (20-160)	
Muscattello et al ⁷¹ (Italy)	CLZ+ZIP	T=40 M=20 A=20	6	DB	эффективность	ITT	16	Амбулаторные больные	CLZ: 462.5 (350-600)	ZIP: 80.0 (постоянная)	
Нейролептик 1-го поколения+ нейролептик 2-го поколения											
Shim et al ⁷² (US, Korea)	HAL+ARI	T=54 M=28 A=26	2	DB	побочные эффекты	ITT	8	NR	HAL: 24.8 (NR)	ARI: 22.5 (15-30)	
Нейролептик 2-го поколения+нейролептик 2-го поколения											
Chen et al ⁷⁷ (China)	RIS+ARI	T=119 M=30 A=89	3	DB	побочные эффекты	ITT	8	Стационарные и амбулаторные больные (%NR)	RIS: 4.93 (NR)	ARI: 5 (постоянная) ARI: 10 (постоянная) ARI: 20 (постоянная)	
Kane et al ⁷³ (US)	QTP/RIS+ARI	T=323 M=155 A=158	1	DB	эффективность	ITT	16	Амбулаторные больные	QTP/RIS: 516/4.8 (400-800/4-8)	ARI: 10.3 (2-15)	
Lee et al ⁷⁴ (Korea)	RIS+ARI	T=35 M=18 A=17	2	DB	побочные эффекты	ITT	12	Стационарные больные	RIS: 3 (NR)	ARI: 10 (постоянная)	
Liu et al ⁷⁸ (China)	RIS+ARI	T=86 M=27 A=59	1	DB	побочные эффекты	ITT	4	Стационарные больные	RIS: (NR>4)	ARI: 5 (постоянная)	
Ou et al ⁷⁵ (China)	OLZ+ARI	T=70 M=35 A=35	1	OL	эффективность	OC	8	Стационарные больные	OLZ: 18.2 (NR)	ARI: 10 (постоянная)	

Исследование	Препараты	Количество пациентов	Риск ошибки	Ослепление	Первичный исход	Анализ	Длительность эксперимента (в неделях)	Сеттинг	Монотерапевтическая доза mg/d: значение (величина)	Доза в аугментативной группе mg/d: значение (величина)	
Yasui-Furukori ⁷⁶ (Japan)	RIS/OLZ+ARI	T=36 M=18 A=18	1	DB	побочные эффекты	OC	12	Амбулаторные больные	RIS/OLZ: 5.0/12.5 (3-8/5-20)	RIS/OLZ: 5.9/12.1 (2-12/2.5-20)	ARI: 15.2 (6-30)
Zhao ⁷⁷ (China)	RIS+ARI	T=56 M=28 A=28	1	OL	побочные эффекты	NR	12	Стационарные и амбулаторные больные (%NR)	RIS: NR (3-8)	RIS: NR (3-8)	ARI: 10 (постоянная)
Zhou et al ⁷⁸ (China)	RIS+ARI	T=100 M=50 A=50	0	OL	побочные эффекты	NR	24	Стационарные больные	RIS: NR (4-6)	RIS: NR (4-6)	ARI: 5 (постоянная)
Liang&Liu ⁷⁹ (China)	ARI+CLZ	T=63 M=33 A=32	1	OL	эффективность	ITT	8	NR	ARI: NR (20-30)	ARI: NR (20-30)	CLZ: NR (25-100)
Kotler et al ⁸⁰ (Israel)	OLZ+SUL	T=17 M=8 A=9	2	OL	эффективность	ITT	8	Стационарные больные	OLZ: 22.5 (20-30)	OLZ: 22.2 (20-30)	SUL: 600 (постоянная)

* число случаев с низким риском ошибки, T-total (общий) M – monotherapy (монотерапия) A – augmentation (аугментация), OL – open label (открытые), DB – double blind (двойные слепые), ITT – intent to treat (пациенты с назначенным исследуемым лечением), OC – observed cases (анализ наблюдавшихся случаев), CLZ – клоzapин, FLU – флуфеназин, PIM – пимозид, ARI – арипипразол, PAL – палиперидон, RIS – рисперидон, SER – сертиндол, SUL – сульпирид, ZIP – zipразидон, HAL – галоперидол, QTP – кветиапин, OLZ – оланzapин, NR – non-reported (не описано)

Результаты

При первоначальном поиске было собрано 17 653 источника. В общей сложности 17 427 источника на уровне названия/обзора не были включены в рассмотрение. Из оставшихся 225 ссылок 195 были исключены после полнотекстового рассмотрения, только 31 исследование было принято для проведения мета-анализа (Рисунок 1).

Монотерапия в сравнении с аугментацией (набор данных по эффективности)

Подробности результатов 22 мета-анализов исследований, которые выявили эффективность на начальном этапе (N=1 342), представлены в Таблице 1. Они включали 13 двойных слепых и ITT/LOCF «высококачественных» и 9 открытых и/или OC «низкокачественных» исследований.

С полным снятием симптоматики антипсихотическая аугментация справилась лучше, чем монотерапия (16 исследований, N=694, SMD=-0.53, 95% CI: -0.87 до 0.19, p=0.002), но только в открытых (n=6, N=285, SMD=-0.81, 95% CI: -1.18 до 0.43, p<0.001) и низкокачественных (n=7, N=316, SMD=-0.83, 95% CI: -1.16 до -0.50, p<0.001) исследованиях, а не в двойных слепых (n=10, N=409, SMD=-0.37, 95% CI: -0.83 до 0.10, p=0.120) и высококачественных (n=9, N=378, SMD=-0.30, 95% CI: -0.78 до 0.19, p=0.226) (рисунки 2 и 3). Воронкообразные диаграммы и тест Эггера не выявили смещение публикаций (p=0.320).

По данным анализа подгрупп антипсихотическая аугментация была эффективной только в некоторых вопросах (среди стационарных больных: n=6, N=316, SMD=-0.82, 95% CI: -1.22 до -0.43, p<0.001; среди амбулаторных больных: (n=5, N=247, SMD=-0.76, 95% CI: -1.49 до -0.03, p=0.042) и регионах (Китай: n=5, N=269, SMD=-0.86, 95% CI: -1.27 к -0.45, p<0.001; не страны Северной Америки и Европы: n=8, N=374, SMD=-0.71, 95% CI: -1.05 к -0.37, p<0.001). Тем не менее, эффективность в этих группах была не настолько очевидна в высококачественных исследованиях (Рисунок 3)

Данные, отражающие снятие симптоматики были такими же и в исследованиях по аугментации клоzapином нейролептиков второго поколения (SGA) и первого поколения (FGA) (n=14, N=612, SMD=-0.52, 95% CI: -0.90 до -0.14, p=0.007), клоzapина с SGA (n=12, N=528, SMD=-0.52, 95% CI: -0.93 до -0.11, p=0.012), нейролептик (не клоzapин) SGA с другим нейролептиком SGA (n=2, N=82, SMD=-0.71, 95% CI: -1.16 до -0.26, p=0.002); исследованиях по аугментации с частичным D2 агонистом (n=4, N=214, SMD=-0.57, 95% CI: -1.10 до -0.03, p=0.039) и исследованиях по аугментации D2 антагонистов (n=12,

N=480, SMD=-0.52, 95% CI: -0.95 до -0.08, p=0.019). Результаты не изменялись при включении отрицательных результатов (точные, ≥ 2 адекватных неудачных эксперимента и неточные результаты ≥ 1 неудачный эксперимент): соответственно, n=13, N=542, SMD=-0.41, 95% CI: -0.79 до 0.03, p=0.035; и n=2, N=86, SMD=-1.15, 95% CI: -1.61 до -0.70, p<0.001). Также, при анализе результатов только высококачественных исследований, выявленные изменения были не значимые (Рисунок 3).

В метарегионном анализе при сравнении аугментации и монотерапии более высокое соотношение эквивалентной дозы хлорпромазина (p=0.019) и более высокие показатели шкалы PANSS/конвертированная шкала BPRS (p=0.011), были связаны с меньшим улучшением симптоматики, параллельно с этим исследование с высоким риском систематической ошибки выявили более значимое улучшение, применяя антипсихотическую аугментацию (p=0.050). Влияние показателей PANSS и BPRS было выявлено и в высококачественных исследованиях (p=0.033), в то время как остальные факторы были незначительными.

Ответ, определенный как снижение $\geq 20\%$ PANSS/BPRS (n=10), снижение $\geq 25\%$ PANSS (n=3) и уменьшение $\geq 20\%$ PANSS или CGI-I из 1 или 2 (n=1) не отличался при аугментации и монотерапии (n=14, N=938, RR=1.19, 95% CI: 0.99 до 1.42, p=0.061). По данным анализа по подгруппам, эффективность антипсихотической аугментации была выявлена только в открытых/низкокачественных исследованиях (n=4, N=245, RR=1.30, 95% CI: 1.04 до 1.64, p=0.024), но не в двойных слепых/высококачественных (n=10, N=693, RR=1.00, 95% CI: 0.72 до 1.39, p=0.990) (Рисунок 2). Воронкообразные диаграммы и тест Эггера не выявили систематическую ошибку, связанную с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования (p=0.508).

Антипсихотическая аугментация показала свою эффективность в исследованиях, проведенных в стационарах (n=4, N=207, RR=1.67, 95% CI: 1.00 до 2.77, p=0.049), исследованиях, проведенных в Китае (n=4, N=245, RR=1.30, 95% CI: 1.04 до 1.64, p=0.024), а также в странах за пределами Северной Америки/странах Европы (n=5, N=273, RR=1.35, 95% CI: 1.06 до 1.73, p=0.017) (Рисунок 3). В этих подгруппах количество проведенных высококачественных исследований было ≤ 1 , что не позволило провести раздельный анализ. Не было выявлено преимуществ какой-либо специфической антипсихотической комбинации, не было также различий в резистентности. Не было также выявлено значительной стабилизации реакции на лечение. Кроме того, не было выявлено различий в группах, пре-

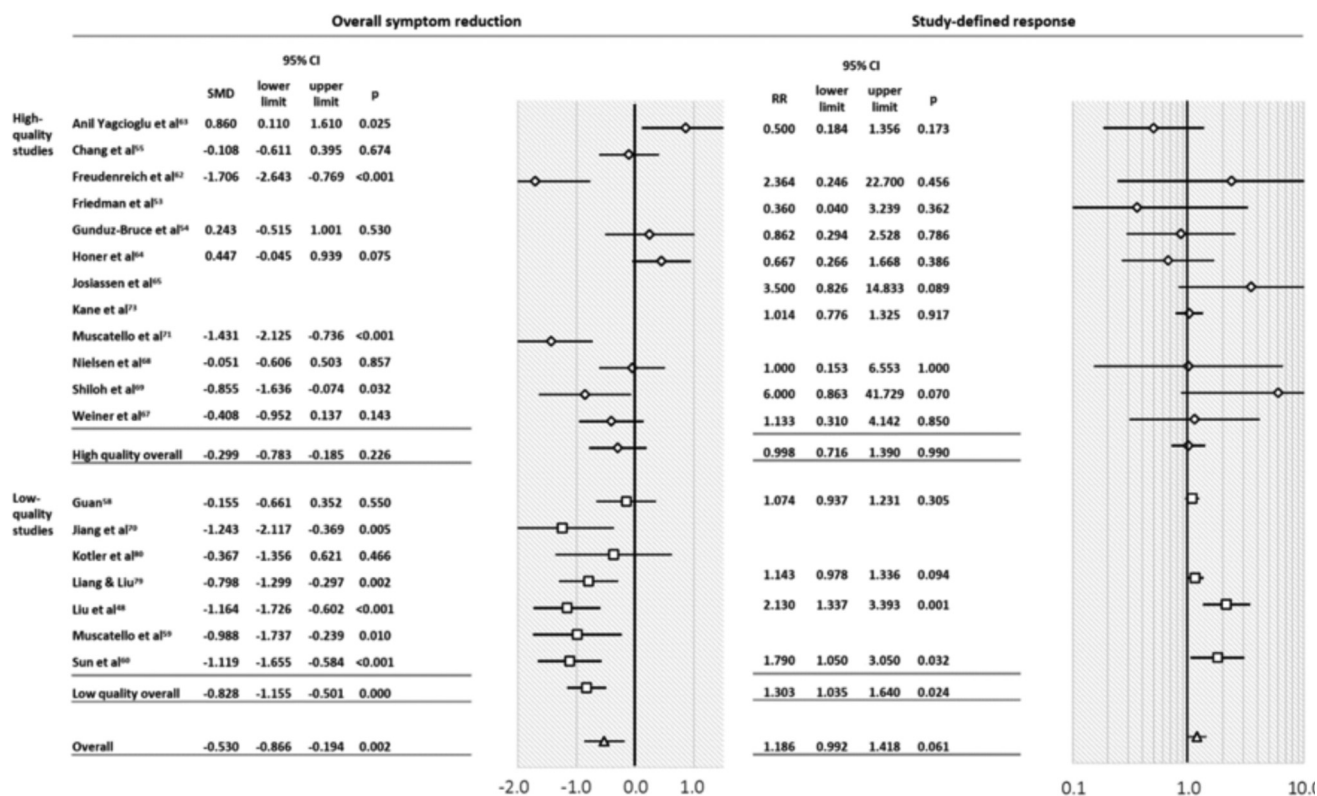


Рисунок 2. Диаграмма суммарного улучшения симптоматики и определяемого исследованием ответа. SMD – standardized mean difference (суммарное стандартное различие средних значений), RR – risk ratio (соотношение рисков)

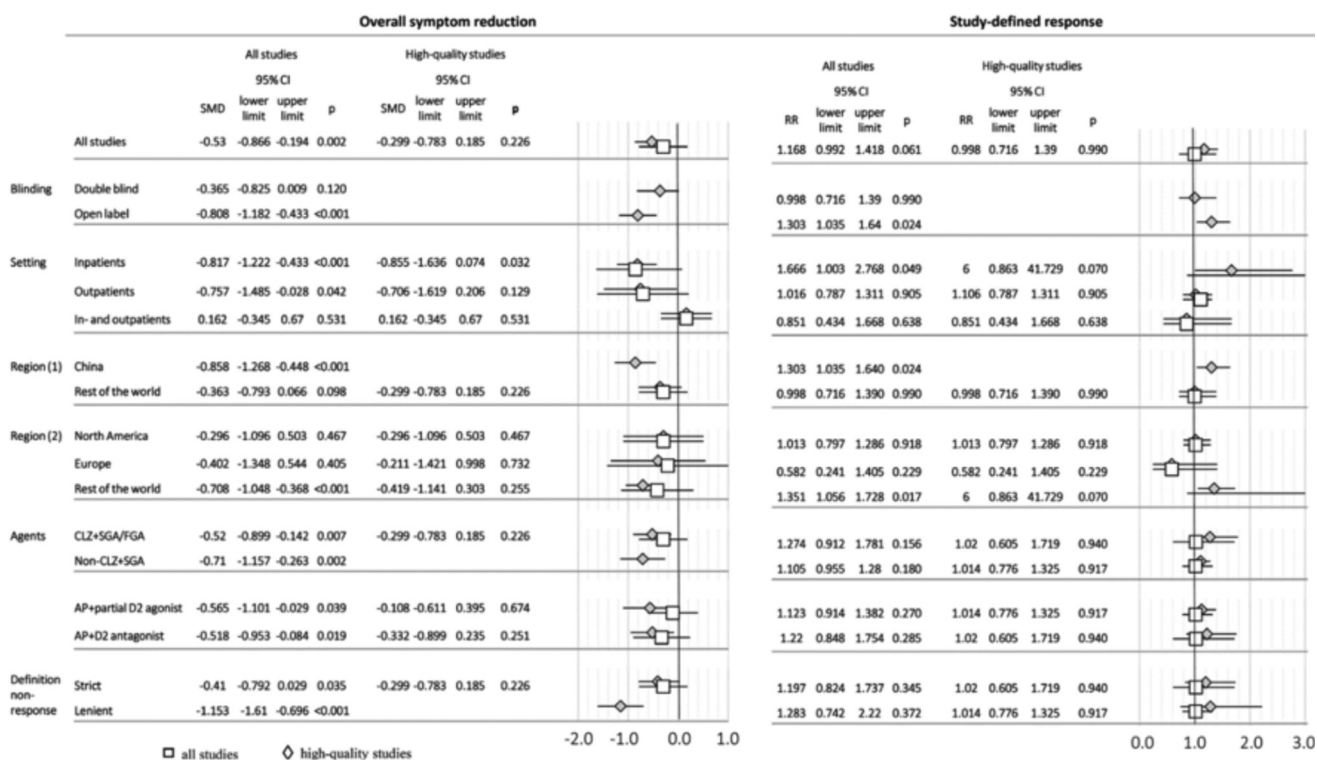


Рисунок 3. Первичные результаты, субгрупповой анализ и мета-регрессия исследований, в которых эффективность является первичным результатом. SMD – standardized mean difference (суммарное стандартное различие средних значений), RR – risk ratio (соотношение рисков), CLZ – clozapine, SGA – second generation antipsychotic (нейролептик второго поколения), FGA – first generation antipsychotic (нейролептик первого поколения), AP – antipsychotic (нейролептик)

кративших лечение в виду отсутствия эффективности ($n=6$, $N=596$, $RR=1.08$, 95% CI: 0.44 до 2.67, $p=0.870$), то же касается и общей клинической картины ($n=8$, $N=403$, $SMD=-0.01$, 95% CI: -0.32 до 0.30, $p=0.947$), позитивной симптоматики ($n=14$, $N=604$, $SMD=-0.25$, 95% CI: -0.66 до 0.16, $p=0.230$), общей симптоматики ($n=4$, $N=144$, $SMD=-0.73$, 95% CI: -1.91 до 0.46, $p=0.229$) и функционирования ($n=2$, $N=80$, $SMD=-0.36$, 95% CI: -1.19 до 0.47, $p=0.389$).

Сравнение эффективности и переносимости антипсихотической монотерапии и аугментации (полный набор данных)

Совокупность данных (исследования, направленные на изучение эффективности и побочных эффектов) была получена из 31 исследования ($N=2073$) (см. Таблицу 1). Значения показателей шкалы PANSS/BPRS были выше в исследованиях, изучающих эффективность (общая выборка $5=79.7 \pm 10.8$, исследования клозапина = 79.3 ± 9.6 , исследования не-клозапина $5\ 81.7 \pm 15.9$), чем в тех, что занимались изучением побочных эффектов (общая выборка = 67.4 ± 9.2 , исследования клозапина = 71.5 , исследования не-клозапина = 66.6 ± 9.9).

Что касается показателей о прекращении лечения по любой причине ($n=22$, $N=1,482$, $RR=1.13$, 95% CI: 0.90 до 1.42, $p=0.284$) и прекращения лечения по причине непереносимости ($n=11$, $N=949$, $RR=0.87$, 95% CI: 0.50 до 1.50, $p=0.611$), они не отличались в случаях применения антипсихотической аугментации либо монотерапии.

Использование антипсихотической аугментации улучшало негативную симптоматику ($n=18$, $N=931$, $SMD=-0.38$, 95% CI: -0.63 до -0.13, $p=0.003$), но при анализе результатов по подгруппам этот эффект был выявлен только при усилении действия D2 антагонистов действием частичных D2 агонистов ($n=8$, $N=532$, $SMD=-0.41$, 95% CI: -0.79 до -0.03, $p=0.036$), а не путем комбинирования двух D2 антагонистов ($n=10$, $N=399$, $SMD=-0.36$, 95% CI: -0.72 до 0.01, $p=0.055$). Эти результаты были подтверждены высококачественными исследованиями (было проведено 4 эксперимента по усилению действия D2 антагонистов действием частичного D2 агониста, $N=355$, $SMD=-0.28$, 95% CI: -0.55 до -0.009, $p=0.043$). При оценке результатов исследовательских подгрупп и анализе данных методом метарегрессии не было выявлено улучшения негативной симптоматики под воздействием частичного D2 агониста.

Также не было выявлено отличий во время оценки результатов применения антипсихотической аугментации и монотерапии при депрессивной симптоматике ($n=10$, $N=351$, $SMD=-0.69$, 95% CI: -1.42 до 0.05, $p=0.066$).

Были выявлены некоторые отличия в побочных эффектах. Усиление действия D2 антагониста привело к снижению бессонницы ($n=3$, $N=169$, $RR=0.26$, 95% CI: 0.08 до 0.86, $p=0.028$), но к повышению уровня пролактина ($n=2$, каждый представлен аугментацией при помощи рисперидона, $N=74$, $SMD=2.20$, 95% CI: 0.43 до 3.96, $p=0.015$), в то время как усиление действия D2 антагонистов с помощью арипипразола выявило снижение уровня пролактина ($n=59$, $N=450$, $SMD=-1.60$, 95% CI: -2.19 до -1.01, $p<0.001$) и снижение массы тела ($n=6$, $N=260$, $WMD=-0.93$, 95% CI: -1.77 до -0.09, $p=0.030$).

Обсуждение

Если некоторые предыдущие мета-анализы занимались изучением эффективности комбинированной терапии эффективности или приемов «полипрагмазии» при шизофрении^{20,21,31,32}, это первый мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, направленный исключительно на оценку аугментативных стратегий (например, добавление второго нейролептика при отсутствии ответной реакции на первый) и продолжающееся лечение только одним нейролептиком (с добавлением эффекта плацебо в слепых иссле-

дованиях), независимо от исходного антипсихотического препарата.

Несмотря на то, что наш предыдущий мета-анализ был опубликован в 2009²⁰ году и включал в себя 19 исследований и 1229 пациентов, только 6 из них, в которых приняло участие 197 пациентов, касались вопросов аугментации, были релевантными и отражали клиническую картину лечения резистентных пациентов. В этом исследовании данные мета-анализа были получены не из 6, а из 31 исследования, а количество пациентов увеличилось с 197 до 2 073. Большое количество проведенных исследований позволило нам изучить различные области симптоматики за пределами изучаемой ответной реакции на лечение, это также позволило лучше проанализировать побочные эффекты, саму подгруппу, а также данные метарегрессионных анализов, включая оценку результатов как в открытых, так и слепых исследованиях.

По сравнению с предыдущим мета-анализом²⁰, в котором уровень ответа в группе комбинированной антипсихотической терапии был значимо выше, по сравнению с группами где комбинировались исследования по со-инициации и аугментации (число больных, которых необходимо лечить равнялось 7), в текущем мета-анализе, проводившемся на высококачественных и слепых исследованиях, не были представлены доказательства высокой эффективности антипсихотической аугментации как в вопросах ответной реакции, так и снижении симптоматики. Это позволяет предположить, что наблюдаемые улучшения от усиления одного нейролептика другим, были результатом предварительных ожиданий и отклонений в значимости оценок.

Хотя, в исследованиях, направленных на изучение эффективности, было выявлено, что уровень симптоматики в группе с аугментацией значимо уменьшился, этот результат был обусловлен проведением открытых или исследований, использовавших данные анализа ОС. Следует отметить, что статистически незначимый показатель снижения симптоматики в высококачественных исследованиях не был обусловлен меньшим числом проведенных по этому вопросу исследований, а также расширением области доверительного интервала. Пожалуй, высококачественных исследований было проведено больше, чем низкокачественных (девять против семи), тем не менее, показатели доверительного интервала оставались практически идентичными, однако, межгрупповая величина эффекта в высококачественных исследованиях была значительно меньше. Более того, в исследованиях, направленных на изучение эффективности, не было обнаружено отличий между антипсихотической аугментацией и монотерапией касательно уровня ответной реакции, но, опять же, в подгруппе, где проводились низкокачественные исследования, наблюдалось преимущество использования аугментативных стратегий.

Для доказательства улучшения симптоматики и ответа на лечение не хватало результатов по применению аугментации клозапином или другим (не-клозапином) нейролептиком (такие исследования встречаются на удивление редко). Ранее обнаруженная эффективность аугментации клозапином другого антипсихотиком³¹ не нашла подтверждение в слепых исследованиях и исследованиях, в которых использовались данные ИТТ. Предыдущие мета-анализы, направленные на изучение стратегий по одновременному приему антипсихотических препаратов, включая клозапин^{21,31,32}, состояли из значительно меньшего числа исследований (исследования аугментации: 5-14 против 20 в нашем мета-анализе; количество пациентов: 187-734 против 1,112 в нашем мета-анализе) и только в одном случае²¹ комбинировали результаты исследований антипсихотической аугментации и со-инициативные пробы.

Несмотря на общие неблагоприятные результаты, полученные в результате высококачественных исследований относительно итоговой, позитивной и общей симптоматики, общей клинической картины, депрессии, ответа на лечение и прекращения проведения исследования, аугментация D2 антагонистов частичным D2 агонистом привела к достоверному снижению негативной симптоматики, что было подтверждено высококачественными исследованиями. В то время как лечение негативной симптоматики при шизофрении до сих пор остается проблемой^{81,82}, эти результаты, которые базируются на восьми исследованиях (четыре из которых высококачественные), требуют дальнейшего изучения, особенно сравнение аугментации частичным D2 агонистом и перехода на частичный D2 агонист. С учетом того, что появились новые частичные D2 агонисты брекспипразол⁸³ и карипразин⁸⁴, недавно одобренные для применения при шизофрении, интересно изучить их потенциальные возможности по воздействию на негативную и другую симптоматику.

В отличие от общепринятого мнения о том, что комбинированное лечение антипсихотиками несет в себе повышенный риск возникновения побочных эффектов, исследование выявило только повышение уровня пролактина при сочетании D2 антагонистов. А также, комбинация D2 антагонистов уменьшила бессонницу, при этом, аугментация частичным D2 агонистом арипипразолом привела к снижению уровня пролактина и уменьшению массы тела.

Отсутствие подтверждения более высокой эффективности антипсихотической аугментации по результатам высококачественных исследований, идет вразрез с общепринятой клинической практикой одновременного применения нескольких нейролептиков в ответ на резистентность к антипсихотической монотерапии¹². Таким образом, анализ улучшений в результате применения антипсихотической аугментации, подтвержденных результатами, полученные в ходе открытых исследований, предположительно отражает предварительные ожидания врачей. Данные объемных прагматичных рандомизированных контролируемых исследований по стратегиям антипсихотической аугментации, проведенные в обычных условиях, нуждаются в подтверждении ее эффективности, так как мы не можем исключить возникновение систематической ошибки отбора при изучении не тяжело больных пациентов, согласившихся участвовать в слепых исследованиях. Тем не менее, эта возможность является крайне низкой, так как средний исходный уровень тяжести симптоматики у этих ранее леченных пациентов по шкале PANSS / конвертированной BPRS был равен приблизительно 80, и выведение общего уровня тяжести симптоматики по шкале PANSS / конвертированной BPRS никак не скорректировало эти результаты.

В анализах методом метарегрессии при сравнении аугментации и монотерапии, улучшение симптоматики было связано с более высокой эквивалентной дозой хлорпромазина и более тяжелой исходной симптоматикой, эта связь была показана как значимая в анализе высококачественных исследований. Эти результаты подтверждают то, что антипсихотическая аугментация является менее эффективной при применении для тяжело больных пациентов, а также тех, кому требуются более высокие дозы нейролептиков. Или же, применение более высоких нейролептических доз в комбинаторных группах может быть результатом недостаточного улучшения в самом начале болезни, требующего повышения этой дозы. Это также может быть связано с более сильной дофаминовой блокадой, ведущей к более слабому улучшению симптоматики из-за проявления вторичных негативных симптомов или других неблагоприятных реакций.

Хотя уровень эффективности зависит от исходной тяжести симптомов, что противоречит последнему

мета-анализу⁸⁵, данные результаты относятся к более тяжело больным пациентам, где степень тяжести исходной симптоматики создавала больше возможностей для улучшения. В то же самое время, в нашем мета-анализе, значительное число пациентов частично улучшилось от ранее проведенной антипсихотической монотерапии, поэтому сохранившаяся тяжесть симптоматики может быть результатом слабой реакции на лечение.

Результаты данного исследования следует интерпретировать в некоторых пределах. Они включают: а) достаточно низкое число двойных слепых исследований, которые сравнивали бы применение антипсихотической аугментации и монотерапии, в особенности, аугментацию нейролептиками неклозапином и одновременное применение нескольких нейролептиков; б) гетерогенный подход в изучении генеза, структуры, определения и степени неудовлетворительной реакции на монотерапию, систему оценок и результаты; в) ограниченное число исследований, освещающих негативные или депрессивные симптомы так же, как и побочные эффекты, которые, в свою очередь, не были достаточно оценены и описаны; г) влияние культурных и этнических различий (хотя в заранее созданной подгруппе мы изучали региональные результаты, однако результаты исследования из Китая выявили почти 100% эффективность в открытых/низкокачественных исследованиях; д) во избежание гетерогенности результатов из анализа, оценивающего эффективность, были исключены те исследования, которые были направлены на изучение побочных эффектов (подтверждено >10 пунктов меньшим значением тяжести симптоматики в шкале PANSS / конвертированной BPRS исследований, направленных на изучение побочных эффектов против исследований, изучающих эффективность); е) комбинирование исследований, с аугментацией клозапином и другие нейролептики, что может указывать на различные подгруппы пациентов (несмотря на то, что значения исходных PANSS / конвертированной BPRS общих показателей были сравнимы, а результаты анализов исследований по подгруппам клозапин-неклозапин, были одинаковыми); ж) разграничение различий в зависимости от проведения низко-или высококачественных исследований до слепого анализа полученных данных (несмотря на то, что с помощью инструмента о риске-возникновения систематической ошибки было доказано наличие качественных отличий, что никоим образом не влияло на анализ методом метарегрессии, предполагая, что основное влияние от данного вида ошибок было выявлено при слепой/ИТТ классификации; з) отсутствие корректировки для множественных сравнений (в то же время поправка на множественные сравнения только повысила бы уровень незначимости отличий между группами); и) возможное воздействие некомплаентности и к) нехватка более точных данных об влиянии аугментации частичными агонистами на проявления первичной и вторичной негативной симптоматики.

Таким образом, данные этого анализа свидетельствуют о недостатке высококачественных исследований по действию антипсихотической аугментации у больных с шизофренией, что также справедливо для больных с недостаточным ответом на клозапин. Клиническое значение преимущества в лечении негативной симптоматики добавлением частичного D2 агониста и должно быть далее исследовано. Кроме того, требует дальнейшего изучения возможность влияния на негативные симптомы с помощью аугментации с частичным D2 агонистом и переключение на частичный D2. Лечение с помощью антипсихотической аугментации следует сравнить с высокодозированной антипсихотической монотерапией и с психосоциальными интервенциями. Более того, приемы не-клозапиновой антипсихотической аугментации, нуждаются в

сравнении с переключением на клозапин или повышением приверженности лечению, включая монотерапию пролонгированными инъекционными нейролептиками, т.к. каждая из этих стратегий является рациональным выбором при отсутствии реакции на антипсихотик. Следующий пробел данного исследования заключается в отсутствии систематической оценки побочных эффектов при антипсихотической аугментации, включая когнитивную деятельность, функционирование и субъективное состояние. Для лучшей оценки антипсихотической аугментации путем анализа исхода лечения пациентов без применения клозапина, включая также пациентов, у которых наблюдался неудовлетворительная реакция на монотерапию, требуется проведение большего числа высококачественных исследований.

Благодарность

Это исследование было проведено также при финансовой поддержке Zucker Hillside Hospital National Institute of Mental Health (NIMH) Advanced Center for Intervention and Services Research for the Study of Schizophrenia (номер гранта P30MH090590).

Библиография

- Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-16.
- Jones PB, Barnes TRE, 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;63:1079-87.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
- Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:473-9.
- Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.
- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J et al. 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;6:132-91.
- Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1751-62.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(Suppl. 2):1-56.
- Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:520-32.
- Chinese Medical Association. Guideline for the prevention and treatment of psychiatric disorders in China. Beijing: Chinese Medical Association, 2003.
- Gallego JA, Bonetti J, Zhang J et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res* 2012;138:18-28.
- Correll CU, Shaikh L, Gallego JA et al. Antipsychotic polypharmacy: a survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior. *Schizophr Res* 2011;131:58-62.
- Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS et al. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1377-88.
- Clark RE, Bartels SJ, Mellman T et al. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002;28:75-84.
- Nielsen J, Dahm M, Lublin H et al. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. *J Psychopharmacol* 2010;24:965-71.
- Correll CU, Gallego JA. Antipsychotic polypharmacy. *Psychiatr Clin North Am* 2012;35:661-81.
- Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B et al. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2005;5:26.
- Tapp A, Wood AE, Secrest L et al. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. *Psychiatr Serv* 2003;54:55-9.
- Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2009;35:443-57.
- Barbui C, Signoretti A, Mulè S et al. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 2009;35:458-68.
- Gallego JA, Nielsen J, De Hert M et al. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:527-42.
- Rupnow MFT, Greenspan A, Gharabawi GM et al. Incidence and costs of polypharmacy: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of risperidone and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2815-22.
- Zhu B, Ascher-Svanum H, Faries DE et al. Cost of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2008;8:19.
- Baandrup L, Sørensen J, Lublin H et al. Association of antipsychotic polypharmacy with health service cost: a register-based cost analysis. *Eur J Health Econ* 2012;13:355-63.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:114-26.
- De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011;26:144-58.
- Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr* 2007;12(Suppl. 17):12-20.
- Misawa F, Shimizu K, Fujii Y et al. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects? A cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2011;11:118.
- Trikalinos TA, Churchill R, Ferri M et al. Effect sizes in cumulative meta-analyses of mental health randomized trials evolved over time. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1124-30.
- Taylor DM, Smith L, Gee SH et al. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125: 15-24.
- Sommer IE, Begemann MJH, Temmerman A et al. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull* 2012;38:1003-11.
- Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:323-30.
- Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: evidence based or eminence based? *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:321-2.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
- Ventura J, Lukoff KH, Nuechterlein KH et al. Manual for the Expanded Brief Psychiatric Rating Scale. *Int J Methods Psychiatr Res* 1993;3:227-44.
- Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City: University of Iowa, 1984.

40. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa, 1984.
41. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. Rockville: US Department of Health, Education, and Welfare, 1976.
42. Hamilton M. A rating scale for depression. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
43. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1990;3:247-51.
44. Hall RCW. Global Assessment of Functioning: a modified scale. *Psychosomatics* 1995;36:267-75.
45. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
46. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
47. Chen J-X, Su Y-A, Bian Q-T et al. Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Psychoneuroendocrinology* 2015;58:130-40.
48. Liu L, Qi SG, Dong XH et al. A placebo-controlled trial of adjunctive treatment with aripiprazole for risperidone-induced hyperprolactinemia. *Chin J Health Psychol* 2011;19:1288-90.
49. Leucht S, Rothe P, Davis JM et al. Equipercenile linking of the BPRS and the PANSS. *EurNeuropsychopharmacol* 2013;23:956-9.
50. Egger M, Davey Smith G, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
51. Duval S, Tweedie R. A nonparametric "trim and fill" method of accounting for publication bias in meta-analysis. *J Am Stat Assoc* 2000;95:89-98.
52. Liu YD, Huang WF, Huang SJ. A control study of clozapine combined with fluphenazine in refractory schizophrenia. *Med J Chin People's Health* 2008;20:1274.
53. Friedman JI, Lindenmayer J-P, Alcantara F et al. Pimozide augmentation of clozapine inpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder unresponsive to clozapine monotherapy. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1289-95.
54. Gunduz-Bruce H, Oliver S, Gueorguieva R et al. Efficacy of pimozide augmentation for clozapine partial responders with schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;143:344-7.
55. Chang JS, Ahn YM, Park HJ et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008;69:720-31.
56. Fan X, Borba CPC, Copeland P et al. Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia. *ActaPsychiatrScand* 2013;127:217-26.
57. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié J-P et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:1115-25.
58. Guan Y. The efficacy and safety of aripiprazole combined with clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. *J Bengbu Med Coll* 2014;39:1084-6.
59. Muscatello MRA, Bruno A, Pandolfo G et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2011;127:93-9.
60. Sun WH, Chen Y, Wang KY. The study of combining clozapine and aripiprazole for the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Med J Chin People's Health* 2012;24:2592-4.
61. Lin P, Cheng J, Mao G. Paliperidone ER combined with clozapine in the treatment of patients with refractory schizophrenia. *Hebei Med* 2014;20:1668-71.
62. Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP et al. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;92:90-4.
63. Anil Yağcıoğlu AE, KivircikAkdede BB, Turgut TI et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005;66:63-72.
64. Honer WG, Thornton AE, Chen EYH et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354:472-82.
65. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:130-6.
66. Hu X. Clozapine combined with risperidone in replacement of single clozapine in schizophrenia treatment. *Med J Chin People's Health* 2014;26:21-2.
67. Weiner E, Conley RR, Ball MP et al. Adjunctive risperidone for partially responsive people with schizophrenia treated with clozapine. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2274-83.
68. Nielsen J, Emborg C, Gydesen S et al. Augmenting clozapine with sertindole: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J ClinPsychopharmacol* 2012;32:173-8.
69. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997;171:569-73.
70. Jiang T, Zhang YF, Chi Y et al. The treatment efficacy of clozapine combined with ziprasidone in refractory schizophrenia. *Clin J Postgrad Med* 2011;34:62-4.
71. Muscatello MRA, Pandolfo G, Micò U et al. Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J ClinPsychopharmacol* 2014;34:129-33.
72. Shim JC, Shin JG, Kelly DL et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:1404-10.
73. Kane JM, Correll CU, Goff DC et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1348-57.
74. Lee BJ, Lee SJ, Kim MK et al. Effect of aripiprazole on cognitive function and hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with risperidone. *ClinPsychopharmacolNeurosci* 2013;11:60-6.
75. Ou Y, Shi J, Chen F. The effect of aripiprazole on serum levels of Insulin-like Growth factor-1 in schizophrenia treatment with olanzapine. *Chin J Health Psychol* 2014;22:161-3.
76. Yasui-Furukori N, Kaneda A, Sugawara N et al. Effect of adjunctive treatment with aripiprazole to atypical antipsychotics on cognitive function in schizophrenia patients. *J Psychopharmacol* 2012;26:806-12.
77. Zhao YQ. A control study on aripiprazole reduces risperidone-induced weight gain and increase of prolactin in patients with schizophrenia. *Sichuan Ment Health* 2013;26:122-3.
78. Zhou P, Liu LQ, Hao JF et al. The study of aripiprazole on preventing the hyperprolactinemia induced by antipsychotics on female. *J Int Psychiatry* 2014;41:69-72.
79. Liang Y, Liu MD. A control study of aripiprazole combined with low-dose clozapine in female schizophrenia. *J ClinPsychosom Dis* 2013;10:3.
80. Kotler M, Strous RD, Reznik I et al. Sulpiride augmentation of olanzapine in the management of treatment-resistant chronic schizophrenia: evidence for improvement of mood symptomatology. *IntClinPsychopharmacol* 2004;19:23-6.
81. Millan MJ, Fone K, Steckler T et al. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *EurNeuropsychopharmacol* 2014;24:645-92.
82. Rabinowitz J, Berardo CG, Bugarski-Kirola D et al. Association of prominent positive and prominent negative symptoms and functional health, well-being, healthcare-related quality of life and family burden: a CATIE analysis. *Schizophr Res* 2013;150:339-42.
83. Correll CU, Skuban A, Ouyang J et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015;172:870-80.
84. Kane JM, Zukin S, Wang Y et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial. *J ClinPsychopharmacol* 2015;35:367-73.
85. Furukawa TA, Levine SZ, Tanaka S et al. Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics: participant-level meta-analysis of 6 placebo-controlled studies. *JAMA Psychiatry* 2015;72:14-21.

DOI: 10.1002/wps.20387