

Риск развития тардивной дискинезии при применении антипсихотиков первого и второго поколений в сравнительных рандомизированных контролируемых исследованиях: мета-анализ

Maren Carbon¹, John M. Kane¹⁻⁴, Stefan Leucht⁴, Christoph U. Correll^{1-3,5}

¹Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA; ²Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA; ³Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; ⁴Department of Psychiatry and Psychotherapy, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany; ⁵Campus Virchow-Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, and Department of Child and Adolescent Psychiatry, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

Перевод: Павлова-Воинкова Е.Е. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Считается, что риск развития поздней или тардивной дискинезии (ТД) при использовании антагонистов D2/серотониновых рецепторов и частичных агонистов D2-рецепторов (антипсихотиков второго поколения – АВП) значимо ниже, чем при применении антагонистов D2-рецепторов (антипсихотиков первого поколения – АПП). Поскольку некоторые исследования ставят под сомнение эту точку зрения, мы провели мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), чтобы определить отношение рисков (risk ratio – RR) и соотношение годовых оценок (rate ratio – RaR) для ТД при сравнении АВП с АПП и сравнении АВП между собой. Кроме того, мы рассчитали необработанные и годовые оценки рисков ТД для каждого антипсихотика. Были проанализированы данные 57 прямых сравнительных РКИ, включая 32 сравнительных исследования АПП и 86 сравнительных исследований АВП, в результате мета-анализа были выделены 32 пары сопоставления АПП–АВП и 35 пар АВП–АВП. Ежегодная заболеваемость ТД при использовании АПП составила 6,5% (95% ДИ 5,3–7,8%) против 2,6% (95% ДИ 2,0–3,1%) при применении АВП. Риск развития ТД и соотношение годовых оценок были ниже при использовании АВП по сравнению с АПП [RR=0,47; 95% ДИ 0,39–0,57; $p < 0,0001$, $k=28$, RaR=0,35; 95% ДИ 0,28–0,45; $p < 0,0001$, число пациентов, нуждающихся в лечении (number-needed-to-treat – NNT) = 20]. Мета-регрессия не показала дозозависимого эффекта АПП при сравнении в парах АПП и АВП ($Z=-1,03$; $p=0,30$). Соотношение годовых оценок (RaR) ТД отличалось в зависимости от АВП, выбранного в качестве препарата сравнения ($Q=21,8$; $df=7$; $p=0,003$), со значительным преимуществом оланзапина и арипипразола над другими АВП в попарных сравнениях. Попарное сравнение АВП между собой подтвердило преимущество оланзапина по сравнению с другими АВП (RaR=0,66; 95% ДИ 0,49–0,88; $p=0,006$; $k=17$; NNT=100). Этот мета-анализ подтверждает наличие клинически значимого более низкого риска развития ТД при использовании АВП по сравнению с АПП, который не обуславливается высокими дозами АПП, и демонстрирует существенные различия по этому риску среди отдельных АВП.

Ключевые слова: тардивная дискинезия, антипсихотики первого поколения, антипсихотики второго поколения, рандомизированные контролируемые исследования, шизофрения, мета-анализ, ежегодная заболеваемость, клозапин, арипипразол.

(World Psychiatry 2018;17(3):330-340)

Может ли развитие поздней или тардивной дискинезии (ТД), характеризующейся потенциально необратимыми патологическими непроизвольными движениями, связанное с лечением антагонистами D2-рецепторов (антипсихотиками первого поколения – АПП) и вызывающее значительное ухудшение функционирования и качества жизни пациентов^{1,2}, считаться неактуальным при лечении антипсихотиками второго поколения (АВП)?

Согласно исследованиям, проведенным до 2004 г., ежегодная заболеваемость ТД при лечении АВП оценивается в 0,8% у взрослых, не достигших пожилого возраста³, что составляет пятую часть аналогичного показателя при применении АПП (5,4%). Удивительно, однако, что в двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) шизофрении, Британском исследовании анализа затрат на использование новейших антипсихотических препаратов при лечении шизофрении (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study – CUtLASS-1)⁴ и в рамках клинических антипсихотических исследований эффективности медицинских мероприятий (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness – CATIE) в США, были зарегистрированы равные показатели развития ТД при использовании АВП и АПП⁵. Для превентивного снижения риска исследование CATIE⁵ не включало пациентов, имевших в анамнезе ТД на фоне применения АПП, а только в случае лечения АВП, что ограничило

интерпретацию данных о количестве зарегистрированных случаев ТД. Более того, большинство мета-анализов, посвященных АВП, не комментируют риск развития ТД, так как продолжительность большинства РКИ составляет менее трех месяцев (минимальная продолжительность, требуемая для установки диагноза поздней дискинезии^{6,7} и/или для констатации конечного исхода дискинезии), что не подходит для выявления случаев ТД⁸⁻¹⁰. Таким образом, информация о выявлении ТД во время проведения РКИ очень скудна.

Недавно мы обобщили данные о распространенности ТД¹¹ и обнаружили, что 20% пациентов на текущей терапии АВП имеют по меньшей мере умеренные проявления ТД. Это наблюдение контрастирует с клиническим представлением об исчезновении ТД при лечении АВП, возможно, из-за того, что легкие случаи ТД выявляются только при скрининге, но не воспринимаются как клинически значимые в обычной практике. Важно отметить, что показатели распространенности ТД могут не соответствовать непосредственному риску развития, связанному с нейролептической терапией, так как антипсихотики, которые пациент получает на момент оценки ТД, могут отличаться от препарата, вызвавшего развитие ТД.

Для определения частоты и относительного риска возникновения ТД при лечении АПП и АВП мы изучали РКИ с продолжительностью более трех месяцев, сравнивающие

два и более антипсихотических препарата и с зарегистрированными случаями ТД. Мы стремились описать риск ТД путем: а) классового сравнения объединенных данных об АПП в сравнении с каждым конкретным АВП, б) сравнения конкретного АПП с одним или несколькими конкретными АВП и в) сравнения между отдельными АВП.

Основываясь на нашем предыдущем исследовании³, мы предположили, что частота и относительный риск ТД будут ниже при применении АВП, по сравнению с АПП. Кроме того, учитывая связь между развитием ТД и дозой АПП¹², мы предположили, что исследования с использованием высоких доз АПП приведут к предполагаемому снижению риска ТД при применении АВП по сравнению с АПП. Наконец, исходя из взаимосвязи между распространенностью ТД и ранними паркинсоническими побочными эффектами¹², мы предположили, что применение АВП с высокой предрасположенностью к развитию экстрапирамидных побочных расстройств (ЭПР) будет сопряжено с более высоким риском развития ТД по сравнению с АВП с меньшим потенциалом развития ЭПР.

МЕТОДЫ

Обзор литературы

Два автора (С.С., М.С.) независимо друг от друга провели поиск сравнительных рандомизированных исследований в базах PubMed и Web of Science, без ограничений по языку или дате оригинала (последнее обновление поиска – 31 января 2018 г.). Для расширенного поиска были использованы следующие ключевые слова: all fields (= any field): (antipsychotic*) AND (amisulprid* OR aripiprazol* OR aripiprazol* OR clozapine OR olanzapin* OR paliperidon* OR quetiapin* OR risperidon* OR sertindole OR ziprasidon* OR zotepin* OR iloperidon* OR cariprazin* OR brexpiprazol* OR lurasidone OR blonanserin OR melperone) AND (randomized controlled trial); publication type: NOT review, – что включает в себя все научные области с перечислением различных представителей антипсихотиков первого и второго поколений, учитывающие только рандомизированные контролируемые исследования, исключая обзорные статьи.

Кроме того, мы вручную провели поиск ссылок среди мета-анализов Кокрановской библиотеки, посвященных АВП. В случаях отсутствия необходимых для мета-анализа данных в открытом доступе мы неоднократно обращались к авторам с просьбой предоставить дополнительную информацию и доступ к неопубликованным данным.

Критерии включения

Мы включили все прямые сравнительные исследования вышеперечисленных антипсихотиков в любых (пероральных и парентеральных) формах с любыми другими АПП и АВП, не учитывая возраст и пол участников исследования. В случае исследований, в которых по крайней мере один из препаратов сравнения относился к АВП, мы проверяли, чтобы действие АПП изучалось, когда уже были доступны АВП, избегая потенциальных смещений из-за временных эффектов в отношении различных выборок пациентов и схем дозирования в испытаниях, проводившихся до появления АВП.

Включенные исследования должны были содержать информацию о частоте возникновения лекарственно-индуцированной ТД у пациентов, не имеющих признаков дискинезии на начало исследования. Диагноз вероятной ТД может быть поставлен клинически или на основании шкалы, при условии что диагностические критерии четко определены и идентичны для всех видов терапии. Считались приемлемыми исследования как с фиксированным, так и с гибким режимом дозирования, если имелась исходная рандомизация. Были включены пациенты с любым пси-

хиатрическим или иным диагнозом, за исключением двигательных расстройств. Следовательно, антипсихотические исследования у пациентов с шизофренией с серьезными сопутствующими заболеваниями тоже не исключались. Также были включены исследования, допускающие сопутствующую или профилактическую терапию антихолинергическими лекарственными средствами, при этом антихолинергический препарат рассматривался как фактор, влияющий на проявления ТД. Исследования, в которых был возможен переход с одной терапии на другую, не рассматривались. Для исследований с перекрестным дизайном учитывались только результаты первого периода рандомизации, чтобы избежать перекрестных эффектов.

Минимальная продолжительность исследования для выявления случаев дискинезии составила три месяца. Однако более длительные периоды наблюдения являлись более предпочтительными, и продолжительность лекарственного воздействия рассматривалась как фактор влияния на развитие ТД. Исследования, в которых при лечении больного одновременно использовалось два и более антипсихотика, не рассматривались, поскольку мы стремились дифференцировать эффекты отдельных антипсихотиков. Мы рассматривали открытые рандомизированные исследования, но исключали их из анализа чувствительности для устранения недостатка ослепления, который, как было показано, является источником существенных систематических ошибок¹³.

Извлечение данных

Два автора (М.С., С.С.) независимо проверяли данные на соответствие критериям включения и исключения. Все разногласия были разрешены в ходе обсуждения.

В дополнение к изучению ТД при терапии отдельными антипсихотиками и разными классами антипсихотиков, регистрировались следующие характеристики: хлорпромазиновый эквивалент для АПП и оланзапиновый эквивалент для АВП (в соответствии с методикой, описанной Leucht и соавт.¹⁴, при этом 300 мг хлорпромазина соответствуют 10 мг оланзапина согласно методу суточной дозы), год публикации, дизайн исследования, географический регион, пол, возраст, этническая принадлежность пациента, клинические диагнозы, продолжительность болезни, тяжесть заболевания, сопутствующий паркинсонизм, шкальные оценки ТД, диагностические критерии ТД. Данные о тяжести ТД были представлены в небольшом количестве исследований. По возможности были использованы строгие критерии постановки ТД, поскольку это явление имеет большую клиническую значимость и подвержено меньшей изменчивости, чем вероятная ТД, согласно нестрогим критериям постановки диагноза.

Статистический анализ

Мы провели два параллельных анализа прямых сравнительных исследований в парах двух классов АПП–АВП и сравнение разных АВП между собой внутри одного класса. В обоих случаях расчет размера эффекта основывался на сопоставлении пар, аналогичных в исходных РКИ, чтобы избежать факторов, искажающих результаты. Таким образом, мы рассчитывали размер эффекта для каждой доступной комбинации. Из данных всех исследований мы получили количество случаев ТД при том или ином виде лечения (n – число пациентов, которым было назначено лечение, intent-to-treat, ИТТ) и продолжительности антипсихотического воздействия в эту группу. Затем мы рассчитали «сырой» риск заболеваемости ТД как отношение числа случаев ТД к общему числу пациентов и годовой риск заболеваемости как отношение числа случаев среди пациентов, получавших лечение, к общей длительности антипсихотического лечения (в человеко-годах), каждый с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ).

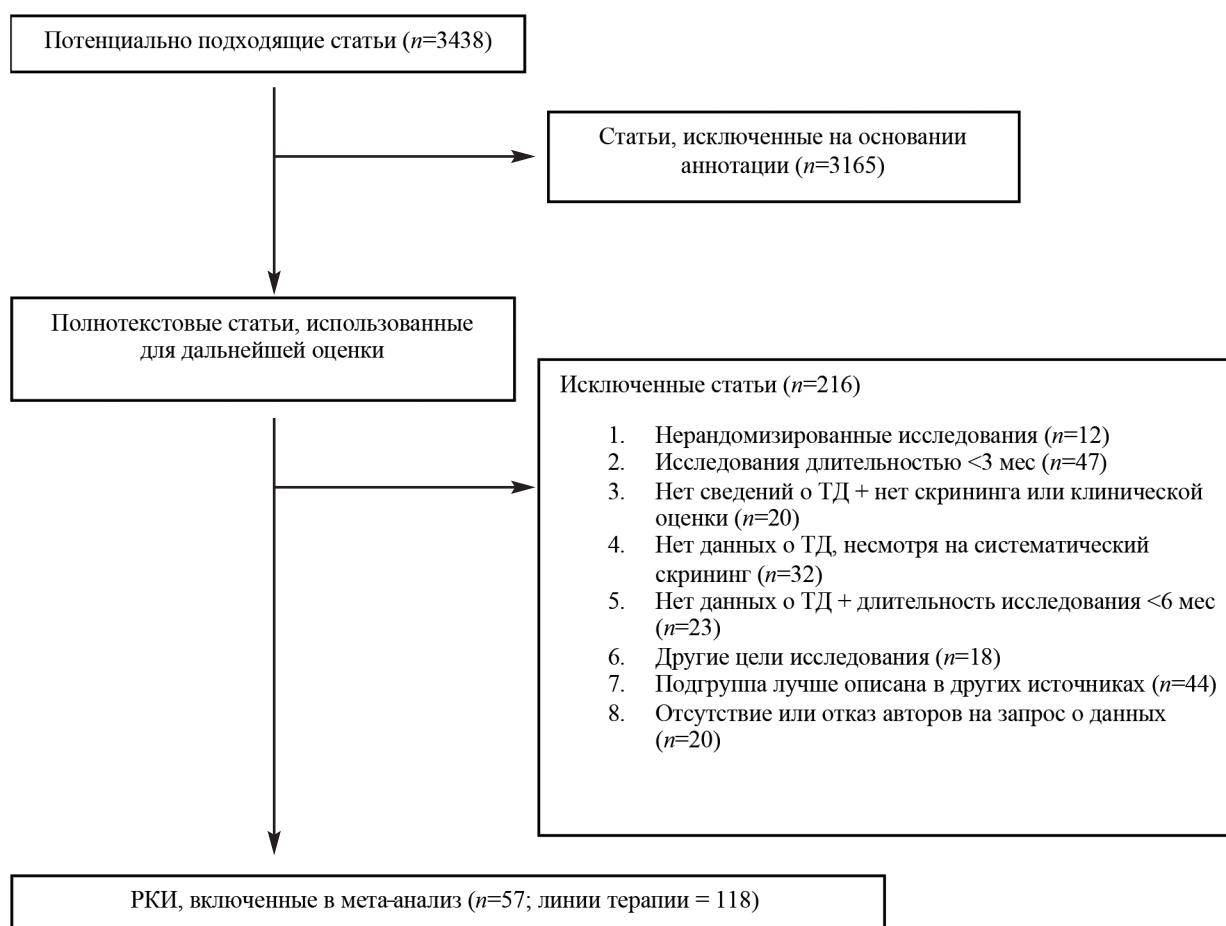


Рис. 1. Блок-схема PRISMA

Число пациентов, нуждающихся в лечении (NNT), отражающее снижение годового риска ТД, рассчитывалось путем деления 1 на разность оценок.

В дальнейшем мы использовали сравнение в подгруппах и мета-регрессию, чтобы изучить относительное изменение риска в зависимости от класса антипсихотического препарата и конкретных факторов: среднего возраста, доли мужчин, принадлежности к европеоидной расе, дозировки (дихотомический анализ в зависимости от величины среднего/медианы изучаемой дозы: <500 мг в сравнении с ≥500 мг хлорпромазинового эквивалента или <3 мг в сравнении с ≥3 мг галоперидола в исследованиях с использованием галоперидола, или, проводя дихотомический анализ максимально разрешенной дозы галоперидола: <10 мг в сравнении с ≥10 мг), продолжительности и стадии болезни, тяжести заболевания, сопутствующего паркинсонизма, информации о ранее проводимой терапии АПП, года публикации, дизайна исследования, продолжительности исследования и финансирования, источника данных, методологических подходов, географической локации.

Проводился многофакторный анализ, в том числе показателей, значимость которых была определена при однофакторном анализе. Поскольку риск ТД является кумулятивным и тем выше, чем дольше пациент наблюдается, мы проводили анализ этих данных в переводе на соотношение годовых оценок (RaR), которые корректируют любые различия, возникающие из-за времени наблюдения. Все анализы использовали модель случайных эффектов и были двусторонними, с альфой, равной 0,05. Данные были проанализированы с помощью Comprehensive Meta-Analysis Version 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты поиска данных

Из 3438 просмотров в PubMed и Web of Science были рассмотрены 273 полнотекстовые статьи, из которых 57 отвечали всем критериям включения (рис. 1). Примечательно, что 75 исследований были исключены из-за отсутствия отчетности по ТД.

Материал исследования

Сравнительные исследования АПП–АВП

В мета-анализ были включены 32 рандомизированных исследования, сравнивающих АПП и АВП, содержащие данные о заболеваемости ТД 10 706 испытуемых^{5,15–45}. Двадцать два из них были двойными слепыми исследованиями^{5,15,17,19,21–25,27–29,31,33,36,38–44} и десять были открытыми рандомизированными^{16,18,20,26,30,32,34,37,39,45} (частично со слепыми оценками). В большинстве исследований в качестве препарата сравнения из группы АПП был использован галоперидол. Все исследования, за исключением одного⁴³, включали пациентов с расстройствами шизофренического спектра, и треть исследований не финансировались представителями фармакологической промышленности^{5,22,23,25,28,30,34–36,39,42,45}.

В целом исследования включали 65,6% мужчин, 63,2% пациентов европеоидной расы, средний возраст составил 37,7±12,4 года, а средняя продолжительность заболевания – 13,2±12,6 года. Средняя доза препарата в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент составила 423,9±252,4 мг/сут (в диапазоне 69–733,5 мг/сут) при лечении АПП и 522,6±199,3 мг/сут (в диапазоне 118–905,7 мг/сут) при лечении АВП¹⁴. Суммарный балл PANSS (по результатам

Таблица 1. Заболеваемость ТД при терапии различными антипсихотиками						
Антипсихотический препарат	Число исследований	Число пациентов	Средняя предварительная оценка заболеваемости		Средняя годовая оценка заболеваемости	
			%	95% ДИ	%	95% ДИ
АПП						
Перфеназин	1	853	3,3	0,5–17,4	3,7	0,1–6,7
Молиндон	1	20	2,4	0,1–38,5	4,2	От -0,8 до 16,5
Галоперидол	22	2975	6,6	4,5–9,6	7,5	5,9–9,2
Хлорпромазин	1	80	21,3	4,4–60,1	11,2	4,8–17,7
Флуфеназин	1	28	3,6	3,0–32,8	12,5	12,3–37,3
АВП						
Арипипразол	3	1215	0,9	0,3–3,1	1,7	От -0,8 до 4,1
Амисульпирид	3	558	1,5	0,4–5,4	2,4	От -0,4 до 5,2
Азеапин	4	1472	1,2	0,5–3,3	2,4	От -0,1 до 4,8
Рисперидон	20	853	4,2	2,6–6,6	2,4	1,2–3,5
Кветиапин	6	221	2,8	0,2–1,1	2,5	0,2–4,8
Оланзапин	29	5686	2,7	1,9–4,0	2,9	1,8–3,9
Зипрасидон	7	918	3,5	1,6–7,5	3,5	1,3–5,7
Клозапин	6	348	8,2	3,9–16,6	4,2	1,7–6,7
Лурасидон	1	427	2,6	0,5–13,1	4,8	От -0,2 до 9,3

Примечание. Показатели частоты развития ТД для отдельных препаратов не могут быть напрямую сопоставлены, так как они взяты не из рандомизированных исследований, в которых сравнивались эти препараты, а объединены вне зависимости от препаратов сравнения.

исследований, сообщающих об этом показателе^{5,21–24,27–30,33,34,36,38,40,42}) составил 76,3±20,2 балла в начале лечения. Медиана продолжительности исследования (в соответствии с дизайном) составляла один год (межквартильный диапазон составил [0,44; 2,0]). Медиана длительности наблюдения составила 108 человеко-лет [34,5; 254,3] для АВП и 73,1 человеко-года [25,0; 117,6] для АПП.

Некоторые исследования включали только пациентов с первым эпизодом или на ранних стадиях шизофрении. Средняя продолжительность болезни составила 14,0 [10,6; 17,1] года, $k=21$, для пациентов, получавших лечение АВП, и 13,7 [10,2; 17,4] года, $k=21$, для пациентов, принимавших АПП. Данные о предыдущем опыте терапии АПП были очень скудными; 16 исследований^{5,16,24,27,29,30,32,34–37,39,41,42,45,46} сообщали, что включали пациентов, ранее получавших лечение АПП. Средний процент пациентов, ранее имевших опыт терапии АПП, составил 76,4±30,5 [40,0; 100], $k=12$.

Большинство исследований (81,3%) сопоставления АПП и АВП использовали стандартизованные инструменты скрининга для выявления дискинезии. Наиболее часто использовалась Шкала патологических непреднамеренных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale – AIMS) в сочетании с критериями Schooler–Kane для определения возможной ТД. В четырех исследованиях^{5,21,23,32} сообщалось о ТД, диагностированной как по нестрогим критериям, так и по строгим, и в пяти исследованиях^{15,22,24,38,42} регистрировались случаи необратимой ТД. Для систематического скрининга также использовались шкала оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Symptom Rating Scale – EPRS)^{19,23,24,41,47}, шкала оценки St. Hans³⁰ и шкала оценки дискинезии²⁵. Только в шести исследованиях ТД оценивалась на основе клинической отчетности^{16,17,26,28,39,45}.

Сравнительные исследования АВП–АВП

Двадцать три рандомизированных исследования, сравнивающие действие различных АВП, включавшие 9153 пациента, содержали данные о заболеваемости ТД и были включены в мета-анализ (препараты сравнения: оланзапин^{31,47–59}, клозапин^{60–62} или рисперидон^{63–68}).

Сравнение АВП–АВП также включало в себя данные сравнительных исследований АПП и АВП, в которых проводилась рандомизация в различные группы АВП и име-

лись данные о развитии ТД при терапии конкретным антипсихотиком, таким образом были добавлены данные о терапии АВП из пяти вышеперечисленных исследований^{5,30,31,34,41}.

На основании частоты включенных исследований и использования в них конкретных антипсихотиков (но не априори) для анализа были сформированы три группы сравнительных исследований АВП–АВП: а) 19 сопоставлений с оланзапином в качестве единственного препарата сравнения; б) три сопоставления с клозапином в качестве единственного препарата сравнения; в) шесть сопоставлений с рисперидоном или палиперидоном (который является производным рисперидона) в качестве препарата сравнения. Эта последняя группа исключала оланзапин в качестве другого препарата сравнения, поскольку такие исследования были включены в первую группу. Мы использовали анализ чувствительности, чтобы разделить эффекты сравнения рисперидона и оланзапина в исследованиях первой и третьей групп.

Большинство исследований проводилось при участии взрослых с расстройствами шизофренического спектра; два исследования включали пациентов с биполярным расстройством^{57,64}; два исследования – с острым психотическим расстройством^{51,52}; одно – с первым психотическим эпизодом⁴⁸ и одно – пациентов с детским типом шизофрении или шизоаффективным расстройством²².

В целом, эти исследования включали 62,2% мужчин, 67,0% пациентов европеоидной расы, средний возраст составил 37,0±10,7 года, а средняя продолжительность заболевания – 11,8±6,8 года. Четыре исследования включали только пациентов с первым эпизодом или на начальной стадии шизофрении^{22,30,48,51}. Данные о предыдущем опыте терапии АПП были представлены только в шести исследованиях (при этом в трех исследованиях доля таких пациентов составила до 33%^{30,47,51} и в двух – более 50%^{5,50}).

Дозы АВП были преобразованы в соответствии с оланзапиновым эквивалентом¹⁴ и составили: а) для исследований с оланзапином – 13,5±3,4 мг/сут (в диапазоне 4,8–20,1 мг/сут) для оланзапина и 10,6±2,9 мг/сут (в диапазоне 6,8–13,6 мг/сут) для препаратов сравнения; б) для исследований с использованием клозапина – 10,7 мг/сут для клозапина и

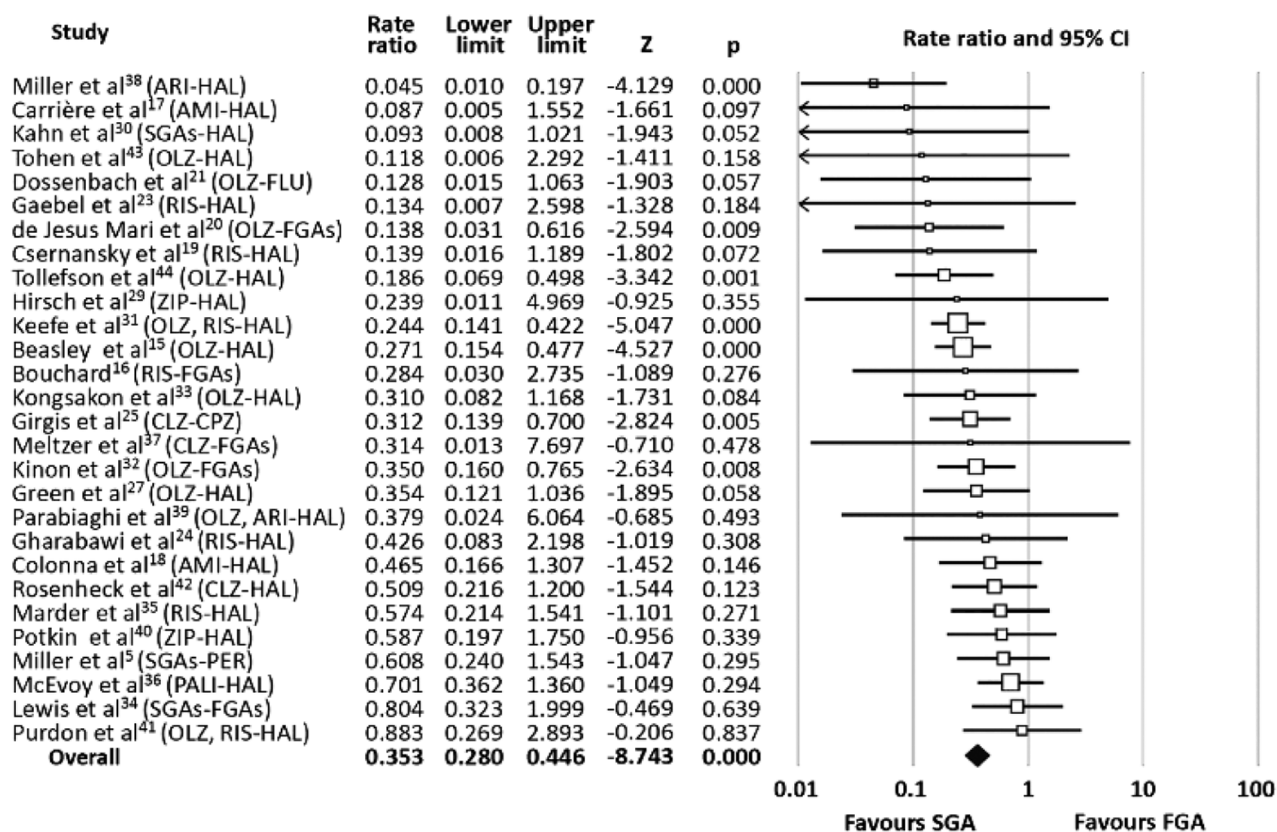


Рис. 2. Диаграммы соотношения оценок ТД по данным сравнительных рандомизированных исследований АПП и АВП. ARI – арипипразол, AMI – амисульприд, CLZ – клозапин, CPZ – хлорпромазин, HAL – галоперидол, OLZ – оланзапин, PALI – палиперидон, PER – перфеназин, RIS – рисперидон, ZIP – zipрасидон; Study – исследование, Rate Ratio – соотношение оценок, Lower limit – минимальное значение, Upper limit – максимальное значение, Rate ratio and 95% CI – соотношение оценок и 95% доверительный интервал.

21,0±4,6 мг/сут (в диапазоне 19,0–23,4 мг/сут) для препаратов сравнения; в) для исследований с использованием рисперидона или палиперидона – 12,1±3,2 мг/сут (в диапазоне 8,6–16,0 мг/сут) для рисперидона/палиперидона и 12,3±2,7 мг/сут (в диапазоне 8,6–15,0 мг/сут) для препаратов сравнения. Среднее значение суммарного балла PANSS (по результатам исследований, в которых имелись эти данные^{22,47–49,52,54,58,63,67,68}) составило 79,5±16,6 балла.

В отличие от исследований АПП–АВП, стандартные инструменты оценки ТД в исследованиях АВП–АВП применялись существенно реже (в 64,3% случаев), причем в трети исследований оценка проводилась только на основании клинической отчетности и сообщений пациентов^{48,50,52,54,58,63,67,68}. Большинство исследований сообщали об обратимой ТД, за исключением САПЕ⁵.

Общий анализ выборки: средняя частота встречаемости ТД в рандомизированных исследованиях

Средне взвешенная частота встречаемости ТД по данным всех исследований АПП составила 6,5% (95% ДИ 4,6–9,0%) для 3763 пациентов, получавших 32 варианта лечения. Ежегодная заболеваемость составила 6,5% (95% ДИ 5,3–7,8%; табл. 1).

Средняя взвешенная частота встречаемости ТД по данным всех исследований АВП составила 3,0% (95% ДИ 2,4–3,8%) для 15 092 пациентов, включенных в 86 схем лечения. Ежегодная заболеваемость составила 2,6% (95% ДИ 2,0–3,1%; см. табл. 1).

Поскольку рандомизация в отношении ТД в исследовании САПЕ была неравномерной (пациентов с ТД в анамнезе было запрещено рандомизировать в группу АПП), анализ чувствительности выполнялся после исключения дан-

ных САПЕ, в результате средняя взвешенная ежегодная заболеваемость ТД для АПП составила 6,8% (95% ДИ 5,5–8,1%), а для АВП – 2,6% (95% ДИ 2,1–3,2%).

Дальнейший анализ чувствительности подтвердил полученные результаты, но привел к более низким показателям для АВП после исключения исследований с использованием клозапина (средне взвешенная ежегодная заболеваемость составила 2,4%; 95% ДИ 1,9–3,0).

Частота развития ТД в исследованиях, использующих только клиническую отчетность, а не систематический скрининг, составила 3,8% (95% ДИ 2,1–6,7%) для АПП и 0,9% (95% ДИ 0,3–2,4%) – для АВП.

Анализ сравнительных исследований АПП и АВП: риск развития ТД и показатели, влияющие на его вариабельность

Из 32 включенных исследований сравнения АПП и АВП только 28 внесли вклад в сравнительный анализ риска развития ТД, так как расчеты риска исключали исследования с нулевыми событиями при обоих видах лечения.

Первичный анализ

Относительный риск развития ТД (RR) был значительно ниже при терапии АВП по сравнению с АПП (RR=0,47; 95% ДИ 0,39–0,57; $p<0,0001$; $k=28$). Аналогично, соотношение годовых оценок (RaR), отражающее ежегодную заболеваемость, было значительно ниже при лечении АВП по сравнению с АПП (RaR=0,35; 95% ДИ 0,28–0,45; $p<0,0001$; $k=28$; NNT=20; 95% ДИ 15–31; рис. 2).

После исключения данных САПЕ относительный риск (RR) составил 0,35 (95% ДИ 0,27–0,44; $p<0,0001$; $k=27$). Соотношение годовых оценок (RaR) после исключения данных САПЕ составило 0,34 (95% ДИ 0,27–0,44; $p<0,0001$; $k=27$).

АВП	Число исследований	Число пациентов	Соотношение средних годовых оценок (95% ДИ)	p
Амисульпирид	3	558	0,37 (0,15–0,91)	0,032
Арипипразол	1	1215	0,045 (0,01–0,19)	0,000
Клозапин	2	405	0,39 (0,22–0,70)	0,001
Оланзапин	12	5624	0,25 (0,19–0,34)	0,000
Палиперидон	1	145	0,70 (0,35–1,36)	0,294
Кветиапин	2	786	0,94 (0,35–0,91)	0,915
Рисперидон	8	2479	0,38 (0,25–0,58)	0,000
Зипрасидон	4	887	0,57 (0,26–1,27)	0,169

АВП в сравнительных исследованиях АПП	Амисульпирид	Клозапин	Оланзапин	Кветиапин	Рисперидон	Зипрасидон
Арипипразол	Q=5,75, p=0,017	Q=7,14, p=0,008	Q=5,04, p=0,025	Q=4,24, p=0,039	Q=11,27, p=0,004	Q=8,84, p=0,003
Амисульпирид	–	Q=0,07, p=0,94	Q=0,65, p=0,42	Q=4,24, p=0,039	Q=2,84, p=0,28	Q=0,49, p=0,49
Клозапин		–	Q=1,72, p=0,19	Q=2,72, p=0,13	Q=2,52, p=0,28	Q=0,58, p=0,45
Оланзапин			–	Q=6,12, p=0,013	Q=8,5, p=0,015	Q=3,6, p=0,06
Кветиапин				–	Q=4,15, p=0,15	Q=0,608, p=0,43
Рисперидон					–	Q=2,58, p=0,27

Примечание. Значимые эффекты выделены полужирным шрифтом.

Факторный анализ соотношения годовых оценок (RaR) для ТД

Среднее значение соотношения годовых оценок (RaR) для ТД значительно варьировало в зависимости от препарата сравнения ($Q=21,8$; $df=7$; $p=0,003$). Преимущество АВП перед АПП было наиболее выражено при сравнении с арипипразолом и наименее выражено при сравнении с кветиапином (табл. 2). Результаты попарных сравнений показали значимо более низкое соотношение годовых оценок (RaR) при терапии арипипразолом по сравнению со всеми другими АВП. Кроме того, соотношение годовых оценок (RaR) для оланзапина также было значимо ниже по сравнению с рисперидоном и кветиапином (табл. 3).

Препарат сравнения из группы АПП существенно не влиял на среднее значение отношения годовых оценок (RaR) ТД ($Q=0,23$; $df=1$; $p=0,63$). Преимущество АВП перед АПП сохранялось после исключения всех исследований, в которых галоперидол использовали в качестве препарата сравнения ($RaR=0,39$; 95% ДИ 0,25–0,61; $p<0,0001$; $k=8$). В тех исследованиях, где галоперидол был выбран в качестве препарата сравнения, были получены аналогичное соотношение годовых оценок ($RaR=0,34$; 95% ДИ 0,26–0,45; $p<0,0001$; $k=20$). В исследованиях, где в качестве препарата сравнения был использован не галоперидол^{5,21,25,34}, также было выявлено несколько более слабое, но значимое преимущество АВП перед АПП ($RaR=0,47$; 95% ДИ 0,27–0,82; $p=0,007$; $k=4$). Сравнение с другими исследованиями (т. е. с теми, в которых галоперидол выступал в качестве единственного или одного из возможных АВП) не показало существенных различий ($Q=1,27$; $df=1$; $p=0,26$).

RaR было сопоставимым у пациентов с первым психотическим эпизодом и на начальном этапе шизофрении^{22–25,27,30} по сравнению с выборками, не имевшими таких ограничений ($Q=0,04$; $df=1$; $p=0,85$). Предыдущий опыт терапии АПП не всегда был описан и ни в одном исследовании не было группы пациентов, которые в обязательном порядке не имели бы опыта терапии АПП.

RaR для ТД значительно варьировали в зависимости от финансирования ($Q=10,0$; $df=1$; $p=0,003$). Снижение частоты возникновения ТД при приеме АВП было подчеркнуто в спонсорских исследованиях, но наблюдалось независимо и

в академических исследованиях ($RaR=0,59$; 95% ДИ 0,39–0,87; $p=0,008$; $k=11$), и в исследованиях, финансируемых фармакологическими компаниями ($RaR=0,28$; 95% ДИ 0,21–0,35; $p<0,001$; $k=20$).

Смешанная регрессионная модель, включающая атипичный антипсихотик как препарат сравнения и спонсорство ($Q=20,74$; $df=6$; $p=0,002$), подтвердила независимость эффекта препарата сравнения ($Q=10,78$; $df=5$; $p=0,05$), в то время как финансирование спонсорами не оказывало значимого эффекта ($Z=-1,2$; $df=1$; $p=0,23$).

Факторный и мета-регрессионный анализ показали отсутствие существенного влияния возраста, пола, продолжительности болезни (как среди пациентов с различной длительностью заболевания, так и при сравнении пациентов с первым эпизодом и других выборок), тяжести заболевания, региона проведения исследования, продолжительности исследования, применения антихолинэргических препаратов, дизайна исследования (слепые исследования и исследования с известным препаратом), года проведения и методологических подходов. Не было выявлено дозозависимого эффекта АПП на соотношение годовых оценок (RaR) ТД, ни в случае, когда данные были дихотомизированы (ниже или выше 500 мг хлорпромазинового эквивалента; $Q=0,19$; $df=1$; $p=0,66$), ни при использовании средней дозы АПП в хлорпромазиновом эквиваленте в мета-регрессионной модели ($Z=-1,03$; $p=0,30$). Аналогично, не было обнаружено никакого эффекта от соотношения АПП–АВП на соотношение годовых оценок (RaR) ТД ($Z=1,56$; $p=0,12$).

Данные о тяжести ТД были представлены в небольшом количестве исследований (31,3%). Оценка тяжести ТД проводилась в очень гетерогенном формате, что не позволяло включить эту переменную в мета-анализ. Прекращение терапии из-за ТД описывалось редко, но несколько чаще при приеме АПП ($n=1$ при АПП по сравнению с $n=0$ при АВП²¹; 2,7% при терапии АПП против 0,7% при терапии палиперидоном³⁶). Неоднократно сообщалось о большей выраженности ТД при терапии АПП^{5,23,32,35,38}. Сообщения о тяжелых случаях ТД были редкими в целом и выявлялись только у пациентов, принимавших АПП, по данным четырех исследований^{27,38,40,41}.

Анализ сравнительных исследований АВП: риск ТД и факторы, влияющие на различия в соотношении годовых оценок (RaR)

Оланзапин и другие АВП (исключая клозапин)

В 28 исследованиях АВП–АВП, включенных в мета-анализ, наиболее часто рассматривался оланзапин, который выступал в качестве препарата сравнения в 17 исследованиях. Поскольку в исследованиях CATIE⁵ и EUFEST³⁰ рандомизация пациентов осуществлялась в группы терапии различными АВП, было доступно 19 сравнительных исследований оланзапина и АВП (исключая клозапин). В этих 19 исследованиях в качестве препаратов сравнения были задействованы рисперидон (k=9), азнапин (k=5), кветиапин (k=4), zipрасидон (k=3), амисульпирид (k=1) и арипипразол (k=1). Средняя доза в исследованиях при лечении оланзапином составила 13,5±3,4 мг/сут, 10,6±2,9 мг/сут – для других препаратов сравнения в пересчете на оланзапиновый эквивалент¹⁴. Три исследования^{22,52,68} не сообщали о случаях ТД и, таким образом, не внесли вклад в расчеты рисков, поскольку отсутствие риска формально оценить невозможно.

Относительный риск ТД при терапии оланзапином был значительно ниже, чем при терапии другими АВП, исключая клозапин (RR=0,67; 95% ДИ 0,50–0,90; p=0,008; k=17; NNT=100; 95% ДИ 63–250). Аналогично, соотношение годовых оценок ТД (RaR) было значительно ниже при терапии оланзапином по сравнению с другими АВП, исключая клозапин (RaR=0,66; 95% ДИ 0,49–0,88; p=0,006; k=17).

Не было выявлено значимого влияния на соотношение годовых оценок (RaR) возраста, пола, региона проведения исследования, дозы оланзапинового эквивалента, использования холинергических препаратов, доли пациентов, ранее получавших терапию АПП, года проведения исследования, продолжительности заболевания и этапа болезни (первый эпизод или нет), спонсорства и дизайна исследования, препарата сравнения из группы АВП.

Соотношение годовых оценок развития ТД (RaR) при терапии оланзапином было значительно ниже по сравнению с терапией рисперидоном (RaR=0,57; 95% ДИ 0,37–0,89; p=0,015; k=6), который представляет собой самый распространенный препарат сравнения. Других различий при попарном сравнении различных АВП не обнаружено.

Чтобы исключить возможность того, что прямые сравнительные исследования оланзапина и рисперидона могли привести к положительному влиянию на соотношение годовых оценок (RaR) при лечении оланзапином и другими АВП (кроме клозапина), мы исключили эти исследования при проведении анализа чувствительности. Соотношение годовых оценок (RaR) ТД осталось значительно ниже при терапии оланзапином по сравнению со всеми другими АВП, исключая клозапин и рисперидон (RaR=0,68; 95% ДИ 0,46–0,99; p=0,047; k=12).

Клозапин и другие АВП

Было только три исследования, сравнивающих клозапин с другими АВП, в двух из них сравнение проводилось с оланзапином^{61,62}, а в одном – с другими различными АВП⁶⁰, при этом оланзапин принимали 50% испытуемых. Эти исследования включали только пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Среди пациентов было 71% мужчин, 77% принадлежащих к европеоидной расе, средний возраст составил 38,7±1,1 года, средняя продолжительность заболевания – 17,3±5,1 года, а средние дозы – 318,0±17,1 мг/сут для клозапина и 21,0±2,2 мг/сут для оланзапина.

Не было выявлено значимых различий относительно вероятного появления ТД при терапии клозапином и други-

ми АВП (RR=1,07, 95% ДИ 0,49–2,34, p=0,86, k=3; RaR=1,10, 95% ДИ 0,66–1,90, p=0,71, k=3).

Сравнительные исследования рисперидона/палиперидона и АВП (исключая оланзапин)

Было выбрано шесть исследований сравнения рисперидона или палиперидона с иными АВП, исключая оланзапин и клозапин, в четырех из которых использовались инъекционные формы пролонгированного действия (три с использованием рисперидона, одно – палиперидона) и дополнительно группы сравнения из исследования CATIE. Препаратами сравнения были арипипразол (k=2), лурасидон (k=1), кветиапин (k=1), zipрасидон (k=1) и смешанная группа АВП (k=1).

Пять из этих исследований включали пациентов с расстройствами шизофренического спектра, одно выполнялось при участии пациентов с биполярным аффективным расстройством. В выборке было 56% мужчин, 51% пациентов европеоидной расы, средний возраст составил 36,8±5,7 года, а средняя продолжительность заболевания – 10,9±3,3 года.

Не было выявлено различий в отношении рисков и соотношении годовых оценок развития лекарственно-индуцированной ТД при лечении рисперидоном/палиперидоном и другими препаратами сравнения из группы АВП (RR=0,88, 95% ДИ 0,50–1,56, p=0,66, k=7; RaR=0,94, 95% ДИ 0,65–1,35, p=0,72, k=7).

Для оценки влияния прямых сравнительных исследований рисперидона и оланзапина, которые были отнесены главным образом к первой группе, мы добавили эти исследования в анализ чувствительности при проведении анализа третьей группы. В результате не было получено различий в отношении оценок развития ТД, вызванной рисперидоном/палиперидоном, как и другими АВП, включая оланзапин (RaR=1,24; 95% ДИ 0,91–1,60; p=0,20; k=12).

ОБСУЖДЕНИЕ

Риск развития ТД в зависимости от класса антипсихотиков

Этот мета-анализ сравнительных рандомизированных контролируемых исследований лекарственно-индуцированной ТД демонстрирует низкую, но клинически значимую частоту развития ТД (годовая заболеваемость при лечении АПП – 6,5%, при лечении АВП – 2,6%). Однако эти оценки основаны только на выявлении обратимой ТД и могут быть искусственно увеличены из-за использования оценочных шкал, которые не учитывают тяжесть симптомов и их прогрессирование. И наоборот, необработанные данные о встречаемости ТД, основанные только на клинических наблюдениях (для АПП – 3,8%, для АВП – 0,9%), имеют клиническую значимость, но могут быть недооценены.

Мы подтвердили нашу гипотезу о более низких показателях частоты развития ТД при лечении АВП по сравнению с АПП, с более низкими показателями относительного риска и соотношением годовых оценок на одну треть по сравнению с АПП с NNT=20. Стоит отметить, что частота зарегистрированных случаев ТД, основанных на клинической, а не скрининговой оценке, которая может отражать более серьезные и клинически значимые случаи, соответствует результатам более ранних исследований заболеваемости ТД при лечении АПП и в клинических испытаниях применения АВП³.

Значительное снижение риска развития ТД в зависимости от выбора терапии, выявленное в данном исследовании, контрастирует с выводами британского исследования CUtLASS-1⁴ и исследования CATIE, проведенного в США⁵, которые показали отсутствие различий относительно риска ТД при применении АПП и АВП. Хотя наши данные

состояли преимущественно из исследований, в которых в качестве препарата сравнения использовался галоперидол, дополнительные исследования не показали его влияния на различия между классами АПП и АВП. Соотношение годовых оценок ТД в исследованиях сопоставления галоперидола как препарата сравнения, с другими АПП не отличалось от тех, в которых использовались объединенные группы с терапией различными АПП (включая исследования CATIE и CULASS); и обе подгруппы препаратов сравнения, относящиеся к АПП, были независимо связаны со значительно большим риском развития ТД, чем препараты из группы АВП.

Примечательно, что исследования CATIE и CULASS имели методологические ограничения в отношении конкретного вопроса оценки ЭПР, поскольку они были разработаны для оценки эффективности антипсихотиков. В отличие от остальных исследований, включенных в этот мета-анализ, в группу пациентов, получавших АПП, в рамках исследования CATIE⁵ не были включены больные, имевшие в анамнезе проявления ТД, поскольку эти субъекты подвержены повышенному риску ТД после повторного воздействия АПП. Аналогично, в отличие от остальных исследований, включенных в этот мета-анализ, в исследовании CULASS-1 преобладало использование сульпирида (58% от всех АПП). Этот антипсихотик был отнесен к атипичным, на основании его высокого сродства к D2-рецепторам⁶⁹, что согласуется с его исключительно низким риском развития ЭПР⁷⁰. Интересно, что наши результаты близки к выводам ранних крупных исследований заболеваемости в клинических когортах, свидетельствующим о значительном снижении риска при лечении АВП по сравнению с АПП (0,51⁷¹ и 0,55, соответственно) после установления необходимости пожизненного приема антипсихотика⁷².

В связи с относительно низким абсолютным годовым риском развития ТД даже при терапии АПП, NNT для снижения риска развития ТД, равное 20, может оказаться слишком высоким, чтобы гарантировать влияние выбора антипсихотика на клинический исход. С другой стороны, годовой риск недооценивает индивидуальный риск ТД на протяжении жизни при хронических психических заболеваниях, в случаях когда продолжительность антипсихотического воздействия составляет около шести лет в 40-летнем возрасте⁷² и приближается к 15 годам у людей с расстройствами шизофренического спектра⁵. Поскольку индивидуальный риск развития ТД является кумулятивным, по крайней мере в течение первых пяти лет, снижение риска также следует рассматривать как кумулятивную величину в течение определенного периода лечения для каждого человека.

Вопреки более ранним предположениям, оказалось, что преимущество АВП по сравнению с АПП не были вызвано использованием высоких доз АПП, поскольку доза была исключена в качестве систематической ошибки при сравнении рисков применения АПП и АВП. Потенциальный дозозависимый эффект последовательно исключался с помощью различных подходов: а) средняя/медианная доза в исследовании; б) дихотомический анализ <500 мг против ≥500 мг хлорпромазинового эквивалента и <3 мг против ≥3 мг галоперидола; в) дихотомический анализ <10 мг против ≥10 мг галоперидола. Важно отметить, что этот вывод противоречит повторным наблюдениям, касающимся того, что индивидуальный риск развития ТД увеличивается с более высокими дозами АПП и появлением клинически значимых ЭПР¹². Другие факторы риска, которые ранее были установлены как индивидуальные, такие как возраст и пол, также не оказывали значимого влияния на относительный риск развития ТД при применении антипсихотических препаратов первого и второго поколений, предполагая, что доза препарата, возраст и пол являются общими факторами риска для разных антипсихотиков.

В соответствии с нашей гипотезой, факторный анализ показал, что снижение риска развития ТД при лечении АВП зависит от препарата сравнения из группы АВП. Снижение относительного риска ТД при сравнении с АПП наиболее выражено в исследованиях с арипипразолом или оланзапином в качестве препарата сравнения. Однако эту информацию следует интерпретировать с осторожностью, поскольку относительный риск и отношение годовых оценок ТД были повышены за счет исследований, финансируемых представителями фармакологической промышленности. Большинство исследований оланзапина было спонсировано представителями фармакологической промышленности, и, хотя модель смешанной регрессии официально подтвердила независимый эффект препарата сравнения из группы АВП при отсутствии эффекта от спонсорства, никакого определенного утверждения о взаимодействии этих факторов не может быть сделано из-за коллинеарности между лечением оланзапином и финансированием исследования представителями фармакологической промышленности.

С другой стороны, почему в преимущественно слепых исследованиях, спонсируемых представителями фармакологической промышленности, выявляются более благоприятные оценки ТД при лечении АВП? Исследования, проводимые за счет средств фармакологических компаний, отличались по следующим критериям: а) большее количество пациентов, получавших лечение АПП (но в мета-анализах количество пациентов в группах сравнения контролируется за счет взвешивания); б) более высокая доза препарата сравнения из группы АПП; в) более высокий средний возраст; г) меньшее число пациентов на начальных этапах заболевания; д) более подробная оценка ТД, основанная на клинических отчетах, которая, по-видимому, не способствует выбору стратегии лечения АПП пациентов с более тяжелыми проявлениями ТД. Тем не менее ни один из этих факторов не оказывал значимого влияния на соотношение годовых оценок (RaR) в этом мета-анализе.

Сопоставление АВП

Учитывая малый риск развития ТД при лечении оланзапином и арипипразолом по сравнению с лечением АПП, сравнение различных АВП, казалось, должно было подтвердить, что терапия препаратами с самым низким риском развития острого ЭПР⁷³, т. е. клозапином и оланзапином, также имеет самый низкий риск развития ТД. Однако различия в оценках риска ТД при лечении различными АВП, основанные на NNT, равном 100 для оланзапина и других АВП (исключая клозапин), были сравнительно небольшими, а кветиапин, который, согласно результатам мета-анализа, имеет сопоставимый риск развития острого ЭПР в сравнении с оланзапином и арипипразолом⁷³, показал самый высокий индивидуальный риск развития ТД среди всех АВП.

В отличие от результатов сопоставления АПП и АВП, никакого влияния спонсорства при сравнении различных АВП не было выявлено. Однако большинство этих исследований финансировались представителями фармакологической промышленности, что не давало возможности оценить влияние этого фактора. Тем не менее NNT, равное 100 для оланзапина, подчеркивает необходимость учитывать другие неблагоприятные эффекты, особенно риск кардио-метаболических осложнений при выборе АВП.

Интересно, что, в соответствии с более ранним исследованием заболеваемости ТД⁷², риск развития ТД при приеме клозапина и оланзапина был аналогичным выявленному в трех релевантных исследованиях. Однако в этих исследованиях использовались относительно невысокие дозы клозапина. Кроме того, не было исследований, сравнивающих клозапин и АВП (исключая оланзапин), что тем печальнее,

поскольку оланзапин и клозапин имеют общий побочный эффект в виде значительного набора массы тела. Поскольку терапия арипипразолом также, вероятно, связана с более низким риском развития ТД, чем лечение АПП, было бы ценным сравнительное исследование риска развития ТД при лечении частичным агонистом D2-рецепторов и клозапином.

Вопреки нашей первоначальной гипотезе о том, что АВП с более высоким потенциалом развития ЭПР, такие как рисперидон, будут способствовать более высокому риску ТД, не было выявлено значимых различий относительно риска развития ТД между разными АВП (исключая оланзапин и клозапин), но анализируемые данные были ограничены.

Ограничения

При интерпретации результатов необходимо учитывать некоторые ограничения.

Во-первых, несмотря на попытки получения доступа к данным, 75 рандомизированных исследований подходящей продолжительности нельзя было включить в анализ, поскольку они не предоставляли никакой информации о наличии ТД (и мы не смогли получить данную информацию от авторов). Такое число исследований означает существенную потерю информации. Важно отметить, что 32 из этих исследований сообщали о проведении систематического скрининга в рамках исследования, но информация о случаях ТД не была предоставлена. Вместе с тем отчеты по результатам суммарной шкальной оценки дискинезии являются достаточно распространенными, но не информативными, о чем говорилось выше^{10,11}.

Во-вторых, мета-анализы не могут оценить риск «невозникновения». Таким образом, исследования, в которых не наблюдались случаи ТД, не способствовали вычислению риска. Они влияли на расчет соотношения годовых оценок (RaR), поскольку их эффект отражается на NNT. С одной стороны, это недостаток методологии; с другой стороны, качество данных больших исследований у взрослых с хроническими психическими заболеваниями без единого случая заболеваемости ТД вызывает сомнения. В общей сложности пять исследований, включая четыре пары сопоставлений АПП и АВП^{22,26,28,45} и две группы сравнения при лечении разными АВП^{22,52}, не внесли вклад в результаты мета-анализа, что привело к несколько более низким значениям «сырого» уровня заболеваемости ТД в условиях контролируемых исследований; аналогичным образом, наблюдаемые различия также могут быть занижены.

В-третьих, поскольку минимальная продолжительность лечения для установления диагноза ТД должна составлять более 3 месяцев^{6,7}, этот временной интервал был выбран при скрининге заголовков и аннотаций подходящих исследований. Однако только одно четырехмесячное исследование из всех исследований продолжительностью менее 6 месяцев сообщало о дискинезии, вызванной приемом препаратов. Таким образом, мы воздержались от систематического получения данных о ТД по результатам исследований продолжительностью менее 6 месяцев (хотя формальный скрининг дискинезии был частью дизайна исследования). Для всех исследований длительностью от 6 месяцев были запрошены данные (даже если проект исследования не включал скрининг ТД). Часто говорится о том, что более короткие периоды наблюдения сопряжены с меньшей частотой выявления дискинезии. Это утверждение может быть проверено только с помощью поэтапной оценки новых случаев ТД, но наблюдение, свидетельствующее о значительном увеличении гиперкинезий на ранних этапах лечения галоперидолом, но не рисперидоном⁷⁴, противоречит этому. Средняя продолжительность исследования составила год, но предпочтение отдается более длительным периодам наблюдения.

В-четвертых, в большинстве исследований сообщается о мягких проявлениях ТД, что может привести к завышению числа клинически значимых случаев. Хотя это осторожная, ориентированная на безопасность и хорошо известная стратегия, важно узнать показатели стойкой ТД, выявленной с использованием шкальной оценки. С другой стороны, в некоторых исследованиях, в которых часто сравниваются два АВП, указаны только результаты клинически зарегистрированных случаев ТД без оценки по рейтинговой шкале. Наш факторный анализ не выявил систематического влияния методов скрининга на значения относительного риска и соотношения годовых оценок, но различия при сборе первичных данных необходимо учитывать при интерпретации результатов.

В-пятых, сообщается, что распространенность ТД среди пациентов, не имевших опыта лечения АПП, ниже, чем у пациентов, ранее принимавших АПП¹¹. Однако не было ни одного прямого сравнительного исследования АПП и АВП, которое позволило бы оценить влияние предыдущего опыта лечения АПП, а информация по данному вопросу в сравнительных исследованиях двух АВП относительно редка.

В-шестых, поскольку абсолютный риск ТД снижается (в исследованиях АВП в целом по сравнению с исследованиями АПП), влияние потенциала кофакторов, таких как адъювантная терапия другими препаратами, потенциально вызывающими ТД (например, метоклопрамидом^{75,76}, флунаризином⁷⁷ или антидепрессантами⁷⁸) может вести к систематической ошибке, которая не была предусмотрена в первичных данных.

ЭПР было охарактеризовано как наиболее важный фактор отсутствия приверженности лечению АПП⁷⁹. Напротив, по данным исследований EUFEST и CATIE⁸⁰, акатизия, паркинсонизм и дискинезия не влияли на приверженность лечению, однако по результатам другого крупного исследования, включавшего 2000 пациентов, получавших АВП и АПП⁸¹, влияние все-таки присутствует. Принимая во внимание высокую частоту клинически значимого увеличения массы тела при терапии АВП⁸², ЭПР частично утратило свое значение при принятии решения о выборе стратегии лечения. Тем не менее ТД остается проблемой в клинике двигательных расстройств: симптомы поздней дискинезии, связанные с терапией АВП, в последнее время превзошли численностью случаи ТД, связанных с терапией АПП, в клинике двигательных расстройств⁸³, вероятно, из-за применения АВП как по прямым показаниям, так и off-label.

ВЫВОДЫ

В заключение следует отметить, что исторически сложившееся представление о более благоприятном профиле АВП в отношении риска развития ТД, которое был оспорено исследованиями CATIE и CUtLASS, в итоге было подтверждено.

Важно отметить, что для того, чтобы понять, отличаются ли АВП друг от друга в отношении риска развития ТД, методика сбора данных о поздней дискинезии при проведении сравнительных исследований в будущем должна проводиться с более ранними стандартами исследования. Оценка риска должна охватывать заболеваемость, тяжесть и стойкость нарушений, а также влияние на социальное функционирование и качество жизни. В идеале, базы данных должны оказывать помощь в точной оценке редких побочных эффектов в исследованиях антипсихотиков.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы благодарят С. Arango, L. Citrome, M.R.K. Dossenbach, R. Rosenheck, S.W. Lewis, K.P. Hayhurst, P. Tyrer, S. Marder, D. Naber, S.G. Potkin, A. Parabiaghi, S.E. Purdon, A.I. Green, R.S. Keefe, R. Konga-kon, G. Gründer, B.J. Kinon, M.J. Cuesta, E. Johnsen и команду управле-

ния источниками данных Lilly за предоставление неопубликованных, а также за уточнение опубликованных данных.

Библиография

1. Yassa R, Jones BD. Complications of tardive dyskinesia: a review. *Psychosomatics* 1985;26:305-7.
2. Strassnig M, Rosenfeld A, Harvey PD. Tardive dyskinesia: motor system impairments, cognition and everyday functioning. *CNS Spectr* 2017;7:1-8.
3. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:414-25.
4. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR et al. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 2012;200:387-92.
5. Miller DD, Caroff SN, Davis SM et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 2008;193:279-88.
6. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:486-7.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
8. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD006654.
9. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD006625.
10. Haddad PM, Das A, Keyhani S et al. Antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects in first episode psychosis: a systematic review of head-head comparisons. *J Psychopharmacol* 2012;26:15-26.
11. Carbon M, Hsieh CH, Kane JM et al. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e264-78.
12. Jankelowitz SK. Treatment of neurolept-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:1371-80.
13. Leucht S, Kissling W, Davis JM. How to read and understand and use systematic reviews and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:443-50.
14. Leucht S, Samara M, Heres S et al. Dose equivalents for antipsychotic drugs: the DDD method. *Schizophr Bull* 2016;42(Suppl. 1):S90-4.
15. Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN et al. Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 1999;174:23-30.
16. Bouchard RH. Longitudinal comparative study of risperidone vs classical neuroleptics in the treatment of schizophrenia: 24 months of observation. *Encéphale* 2002;28:S31-2.
17. Carrière P, Bonhomme D, Lempérière T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry* 2000; 15:321-9.
18. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L et al. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:13-22.
19. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R et al. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002;346:16-22.
20. de Jesus Mari J, Lima MS, Costa AN et al. The prevalence of tardive dyskinesia after a nine month naturalistic randomized trial comparing olanzapine with conventional treatment for schizophrenia and related disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:356-61.
21. Dossenbach MR, Folnegovic-Smalc V, Hotujac L et al. Double-blind, randomized comparison of olanzapine versus fluphenazine in the long-term treatment of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:311-8.
22. Findling RL, Johnson JL, McClellan J et al. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:583-94.
23. Gaebel W, Riesbeck M, Wolwer W et al. Maintenance treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first-episode schizophrenia: 1 year results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1763-74.
24. Gharabawi GM, Bossie CA, Zhu Y. New-onset tardive dyskinesia in patients with first-episode psychosis receiving risperidone or haloperidol. *Am J Psychiatry* 2006;163:938-9.
25. Girgis RR, Phillips MR, Li X et al. Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naïve, first-episode schizophrenia: 9-year outcomes of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2011;199:281-8.
26. Glick ID, Marder SR. Long-term maintenance therapy with quetiapine versus haloperidol decanoate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:638-41.
27. Green AI, Lieberman JA, Hamer RM et al. Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: two-year data. *Schizophr Res* 2006;86:234-43.
28. Grunder G, Heinze M, Cordes J et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry* 2016;3:717-29.
29. Hirsch SR, Kissling W, Bauml J et al. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63:516-23.
30. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
31. Keefe RS, Young CA, Rock SL et al. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;81:1-15.
32. Kinon BJ, Kollack-Walker S, Jeste D et al. Incidence of tardive dyskinesia in older adult patients treated with olanzapine or conventional antipsychotics. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2015;28:67-79.
33. Kongsakon R, Trinidad-Onate P, Chaudhry HR et al. Asian outpatients with schizophrenia: a double-blind randomized comparison of quality of life and clinical outcomes for patients treated with olanzapine or haloperidol. *J Med Assoc Thai* 2006;89:1157-70.
34. Lewis SW, Davies L, Jones PB 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;10:1-165.
35. Marder SR, Glynn SM, Wirshing WC et al. Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol: 2-year outcomes. *Am J Psychiatry* 2003;160:1405-12.
36. McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1978-87.
37. Meltzer HY, Bobo WV, Lee MA et al. A randomized trial comparing clozapine and typical neuroleptic drugs in non-treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;177:286-93.
38. Miller DD, Eudicone JM, Pikalov A et al. Comparative assessment of the incidence and severity of tardive dyskinesia in patients receiving aripiprazole or haloperidol for the treatment of schizophrenia: a post hoc analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1901-6.
39. Parabiaghi A, Tettamanti M, D'Avanzo B et al. Metabolic syndrome and drug discontinuation in schizophrenia: a randomized trial comparing aripiprazole olanzapine and haloperidol. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:63-75.
40. Potkin SG, Weiden PJ, Loebel AD et al. Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:1233-48.
41. Purdon SE, Jones BD, Stip E et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:249-58.
42. Rosenheck R, Cramer J, Xu W et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 1997;337:809-15.
43. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:1011-7.
44. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-65.
45. Tyrer P, Oliver-Africano PC, Ahmed Z et al. Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:57-63.

46. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tamura RN et al. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997;154:1248-54.
47. Buchanan RW, Panagides J, Zhao J et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:36-45.
48. Arango C, Robles O, Parellada M et al. Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:418-28.
49. Breier A, Berg PH, Thakore JH et al. Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1879-87.
50. Ciudad A, Alvarez E, Bousono M et al. Safety and tolerability of olanzapine versus risperidone: a one-year randomized study in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:105-14.
51. Cuesta MJ, Garcia de Jalon E, Campos MS et al. Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;194:439-45.
52. Johnsen E, Jorgensen HA, Kroken RA et al. Neurocognitive effectiveness of quetiapine, olanzapine, risperidone, and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial. *Eur Psychiatry* 2013;28:174-84.
53. Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009;70:572-81.
54. Keks NA, Ingham M, Khan A et al. Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised, controlled, open-label study. *Br J Psychiatry* 2007;191:131-9.
55. Kinon BJ, Lipkovich I, Edwards SB et al. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:157-62.
56. Kinon BJ, Noordsy DL, Liu-Seifert H et al. Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:453-61.
57. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J et al. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord* 2010;126:358-65.
58. Schoemaker J, Naber D, Vrijland P et al. Long-term assessment of asenapine vs. olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:138-46.
59. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:407-18.
60. Lewis SW, Barnes TR, Davies L et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:715-23.
61. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600-10.
62. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM et al. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 2001;49:52-63.
63. Addington DE, Labelle A, Kulkarni J et al. A comparison of ziprasidone and risperidone in the long-term treatment of schizophrenia: a 44-week, double-blind, continuation study. *Can J Psychiatry* 2009;54:46-54.
64. Chengappa KNR, Turkin SR, Schlicht PJ et al. A pilot, 15-month, randomised effectiveness trial of risperidone long-acting injection (RLAI) versus oral atypical antipsychotic agents (AAP) in persons with bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 2010;22:68-80.
65. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:165-76.
66. Gaebel W, Schreiner A, Bergmans P et al. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine: results of a long-term, open-label, randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2367-77.
67. Macfadden W, Ma YW, Thomas Haskins J et al. A prospective study comparing the long-term effectiveness of injectable risperidone long-acting therapy and oral aripiprazole in patients with schizophrenia. *Psychiatry* 2010;73:23-31.
68. Naber D, Hansen K, Forray C et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:498-504.
69. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002;47:27-38.
70. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR et al. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002;159:180-90.
71. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ et al. Effects of antipsychotic treatment on tardive dyskinesia: a 6-month evaluation of patients from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1130-3.
72. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2010;71:463-74.
73. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
74. Emsley RA. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study. *Risperidone Working Group. Schizophr Bull* 1999;25:721-9.
75. Kenney C, Hunter C, Davidson A et al. Metoclopramide, an increasingly recognized cause of tardive dyskinesia. *J Clin Pharmacol* 2008;48:379-84.
76. Matson JL, Mayville EA, Bielecki J et al. Tardive dyskinesia associated with metoclopramide in persons with developmental disabilities. *Res Dev Disabil* 2002;23:224-33.
77. Chouza C, Scaramelli A, Caamano JL et al. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia, and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1986;1:1303-4.
78. Vandewalle W, Boon E, Sienaert P. Movement disorders due to modern antidepressants and mood stabilizers. *Tijdschr Psychiatr* 2015;57:132-7.
79. Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry* 1974;31:67-72.
80. Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L et al. Treatment adherence in schizophrenia: a patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1158-66.
81. Garcia-Cabeza I, Gomez JC, Sacristan JA et al. Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia. A naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study). *BMC Psychiatry* 2001;1:7.
82. Manu P, Dima L, Shulman M et al. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:97-108.
83. Zutshi D, Cloud LJ, Factor SA. Tardive syndromes are rarely reversible after discontinuing dopamine receptor blocking agents: experience from a university-based movement disorder clinic. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2014;4:266.

DOI:10.1002/wps.20579