20-летнее катамнестическое исследование соматической заболеваемости и смертности у больных шизофренией на антипсихотической терапии в общенациональной когорте из 62 250 пациентов (fin20)

Heidi Taipale[1-3], Antti Tanskanen[1,2,4], Juha Mehtälä[5], Pia Vattulainen[5], Christoph U. Correll[6-9], Jari Tiihonen[1,2,10]

[1]Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden;
[2]Department of Forensic Psychiatry, University of Eastern Finland, Niuvanniemi Hospital, Kuopio, Finland;
[3]School of Pharmacy, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland;
[4]Public Health Evaluation and Projection Unit, National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland;
[5]EPID Research Oy, Espoo, Finland;
[6]Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA;
[7]Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA;
[8]Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA;
[9]Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany;
[10]Center for Psychiatry Research, Stockholm City Council, Stockholm, Sweden

Перевод: Павлова-Воинкова Е.Е. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). World Psychiatry 2020; 19 (1): 61-68.

Резюме

Антипсихотики эффективны в отношении предотвращения рецидивов при шизофрении, но считается, что их длительное применение вредит соматическому благополучию пациентов. Тем не менее, нет долгосрочных исследований, подтверждающих эту точку зрения. Целью представленного общенационального, когортного исследования, основанного на регистрах данных, явилась оценка риска госпитализации из-за проблем с физическим здоровьем как маркера заболеваемости тяжелыми соматическими болезнями, риска смертности от всех причин, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от самоубийств, связанных с приемом антипсихотических препаратов среди всех больных шизофренией, находившихся на стационарном лечении с 1972 по 2014 год в Финляндии (N=62 250) с периодом катамнестического наблюдения до 20 лет (медиана: 14,1 года). Изучалось влияние использования антипсихотических препаратов в целом (то есть лечение любым антипсихотиком по сравнению с отсутствием антипсихотического лечения) и влияние отдельных антипсихотиков, анализировались следующие исходы: госпитализация в связи с соматическим и сердечно-сосудистым заболеванием, смерть от всех причин, в том числе в результате сердечно-сосудистых заболеваний и суицида. С целью устранения систематических ошибок отбора анализ госпитализаций проводился на основании данных на уровне одного лица путем сравнения у одного и того же индивидуума периодов, когда антипсихотики применялись и не применялись, с помощью стратифицированной модели Кокса. Оценка смертности проводилась на основании сопоставления данных между пациентами с помощью традиционных многомерных моделей Кокса. Скорректированные отношения рисков (aHR) для госпитализации по причине любой соматической патологии и госпитализации в связи с сердечно-сосудистым заболеванием составили 1,00 (95% CI: 0,98–1,03) и 1,00 (95% CI: 0,92–1,07) при использовании любого антипсихотика по сравнению с периодами без антипсихотического лечения для одного и того же индивидуума. aHR составил 0,48 (95% CI: 0,46–0,51) для смертности от всех причин, 0,62 (95% CI: 0,57–0,67) – для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и 0,52 (95% CI: 0,43–0,62) – для смертности от самоубийств при сравнении периодов применения и отсутствия антипсихотической терапии. Наиболее благоприятные показатели смертности были связаны с применением клозапина: от всех причин (aHR=0,39, 95% CI: 0,36–0,43), от сердечно-сосудистых заболеваний (aHR=0,55, 95% CI: 0,47–0,64) и от самоубийств (aHR=0,21, 95% CI: 0,15-0,29). Кумулятивная смертность в течение максимального периода наблюдения в 20 лет составила 46,2% в отсутствие антипсихотической терапии, 25,7% – при применении любого антипсихотика и 15,6% – при использовании клозапина. Эти данные означают, что длительное применение антипсихотиков не способствует увеличению заболеваемости тяжелыми соматическими заболеваниями, ведущими к госпитализации, но сочетается со значительным снижением смертности, особенно у пациентов, принимающих клозапин.

Ключевые слова: *шизофрения, антипсихотическое лечение, соматическая заболеваемость, госпитализация, смертность от всех причин, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, суицид, клозапин.*

Эффективность антипсихотиков в отношении предотвращения рецидива при шизофрении доказана как в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ)[1], так и в обсервационных исследованиях, включающих реальных пациентов с длительными периодами наблюдения[2]. Тем не менее использование антипсихотиков связано с риском развития серьезных побочных эффектов, таких как поздняя дискинезия[3,4]. Кроме того, антипсихотические препараты оказывают многочисленные побочные эффекты на соматическое состояние больных[5–7]. При краткосрочном лечении их использование сопряжено с увеличением веса, дислипидемией, нарушениями углеводного обмена, удлинением интервала QT_c и внезапной сердечной смертью[8–11], и многие из этих побочных эффектов обусловлены их фармакологическим действием[9,11,12]. Тем не менее недостаточно изучены связи кардиометаболических побочных эффектов антипсихотиков с ростом соматической заболеваемости и смертности при их длительном применении[13,14].

Согласно метаанализу исследований, проведенных в разных странах, средняя продолжительность жизни больных шизофренией на 14,5 лет меньше по сравнению с об-

щей популяцией[15]. Результаты нашего недавнего большого общенационального когортного исследования показали, что разница в продолжительности жизни не изменилась в течение последних 30 лет[16]. Неизменно повышенная смертность среди пациентов с шизофренией по сравнению с общей популяцией была объяснена одновременным снижением у последних количества самоубийств и увеличением случаев смерти от рака и сердечно-сосудистых заболеваний.

Неизменная преждевременная смертность при шизофрении также может быть связана с длительным применением антипсихотиков. Тем не менее недавно проведенные систематические обзоры и метаанализы краткосрочных плацебо-контролируемых РКИ указывают на 30–50% снижения риска смертности при применении антипсихотиков по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии[17,18], хотя в одном из этих исследований[18] продолжительность периода лечения активным препаратом и плацебо не была одинаковой, а в другом – статистическая мощность выборки была недостаточной, чтобы достичь значимых различий[17].

Обширные обсервационные исследования также свидетельствуют о положительном влиянии антипсихотических препаратов на показатели смертности от всех причин, что связывают с ведением более здорового образа жизни, меньшим повышением уровня кортизола, связанного с психозом, и улучшением вторичной профилактики в рамках взаимодействия пациентов, получающих антипсихотики, с системой оказания медицинской помощи[19–22].

Количество долговременных исследований соматической заболеваемости и смертности, связанных с применением антипсихотиков[1], недостаточно, но является крайне важным для более глубокой оценки соотношения риска и пользы от использования этих препаратов при лечении шизофрении в долгосрочной перспективе[13]. Таким образом, мы стремились изучить риск госпитализации из-за проблем с физическим здоровьем как маркера заболеваемости тяжелыми соматическими болезнями, риск смертности от всех причин, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и самоубийств, связанных с приемом антипсихотических препаратов в общенациональной когорте больных шизофренией с периодом наблюдения до 20 лет.

МЕТОДЫ

Исследуемая группа

Исследуемая группа была определена на основе общенационального реестра больничных выписок, который ведется Национальным институтом здравоохранения и социального обеспечения (the National Institute of Health and Welfare). В исследуемую группу вошли все лица, проходившие стационарное лечение в связи с шизофренией в Финляндии в период 1972–2014 гг.[2,23] Отбор пациентов выполнялся на основании диагноза «шизофрения» при выписке (коды МКБ-10 F20 и F25; коды МКБ-9 и МКБ-8 295*).

Вся когорта (названная преобладающей когортой) включала 62 250 пациентов с шизофренией, в то время как инцидентная когорта (пациенты с первым эпизодом) включала 8 719 человек, которые были впервые госпитализированы в связи с шизофренией в 1996–2014 гг. и не принимали антипсихотические препараты в течение года, предшествующего госпитализации.

Катамнестическое наблюдение было начато 1 января 1996 г. в отношении большинства случаев заболевания и при первой выписке из стационара в группе инцидентов. Наблюдение завершалось в случае смерти пациента или наступления 31 декабря 2015 г. в зависимости от того, что наступало раньше.

Учет приема препаратов

Поскольку отпуск лекарств в данных рецептурного реестра регистрируется в соответствии с классификационными кодами Анатомо-терапевтическо-химической классификации, мы определяли антипсихотические препараты как класс N05A, за исключением препаратов лития. Метод PRE2DUP использовался для определения периода употребления препаратов, т. е. учитывалось, когда прием лекарства начинался и заканчивался, на основании дат покупки, количества выданных лекарств и персональных схем назначения[24].

Исходы

Были изучены два варианта госпитализаций: госпитализация в связи с соматическим заболеванием (все госпитализации, кроме психиатрических, то есть за исключением кодов МКБ-10 F* в качестве основных диагнозов) и госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (коды МКБ-10 I00-I99). Были проанализированы три варианта смертей: смерть от всех причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (коды МКБ-10 I00-I99) и смерть от самоубийств (X60-X84). Катамнестические данные о смертности в стационаре спустя первые семь дней госпитализации подвергались цензурированию в связи с недостаточностью данных о лекарственной терапии во время стационарного лечения. Анализ чувствительности для смертности от всех причин проводился без подобного цензурирования.

Статистический анализ

Анализ госпитализаций (в связи с соматическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями) выполнялся на основании данных на уровне одного лица для повторяющихся событий. Была применена стратифицированная модель пропорциональных рисков Кокса[25], в которой каждый индивидуум представлял собой страту и риск исхода сравнивался между периодами применения и отсутствия применения препарата для каждого человека в отдельности. Период наблюдения для каждого индивидуума обнулялся после каждого исхода. Такой дизайн позволял контролировать все неизменные во времени ковариаты (такие как генетика и пол) и делать поправку только на изменяющиеся во времени ковариаты. К последним относились порядок применения лекарственной терапии, время с момента включения в когорту и использование других психотропных средств (антидепрессанты, бензодиазепины и аналогичные препараты, литий и другие стабилизаторы настроения).

Результаты смертности анализировались с помощью традиционных многомерных регрессионных моделей Кокса. Данные анализа корректировались с учетом пола, возраста при включении в когорту, года включения в когорту, времени с момента постановки диагноза, количества предшествующих психиатрических госпитализаций, порядка применения антипсихотических препаратов, наличия сопутствующей терапии, отсутствия приверженности лечению, предшествующего использования инъекционных антипсихотиков длительного действия (ИАДД), суицидальной попытки в анамнезе, злоупотребления психоактивными веществами и сопутствующих соматических заболеваний.

Анализ чувствительности проведен среди пациентов инцидентной группы, при этом были исключены данные о первых десяти годах катамнестического наблюдения для каждого пациента (анализ долгосрочной выживаемости). Долгосрочная выживаемость проанализирована с целью изучить долгосрочные эффекты антипсихотической терапии на смертность от всех причин после того, как пациенты преодолели самый высокий риск суицида[26]. Кроме того,

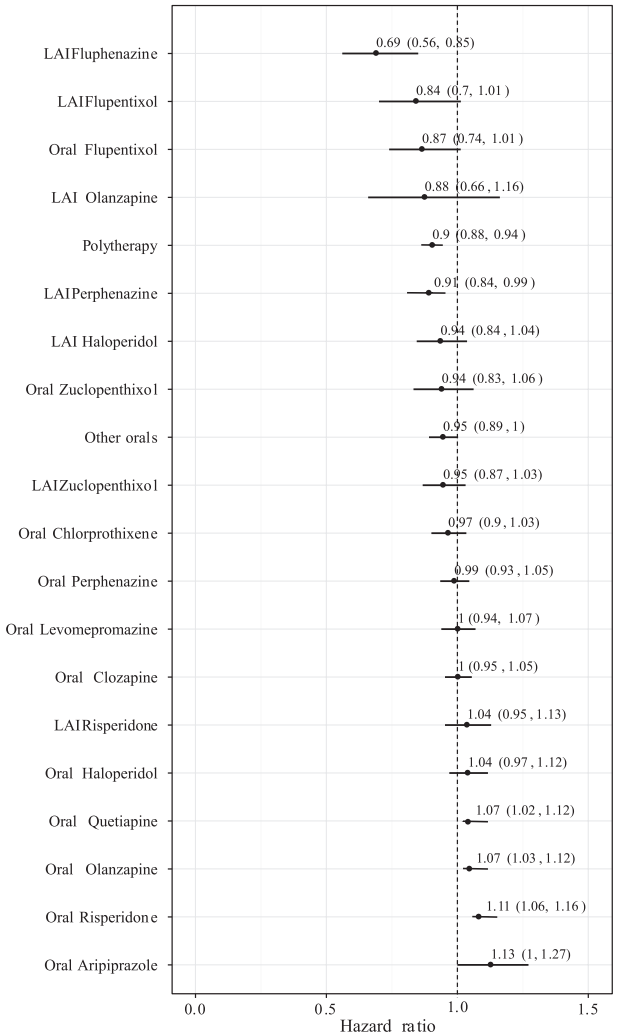

Рисунок 1. Риск госпитализации в связи с соматическим заболеванием в преобладающей когорте при монотерапии различными антипсихотиками по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии (скорректированные отношения рисков с 95% ДИ). LAI (ИАДД) – инъекционные антипсихотики длительного действия. Oral – пероральная форма. Hazard ratio – отношение рисков.

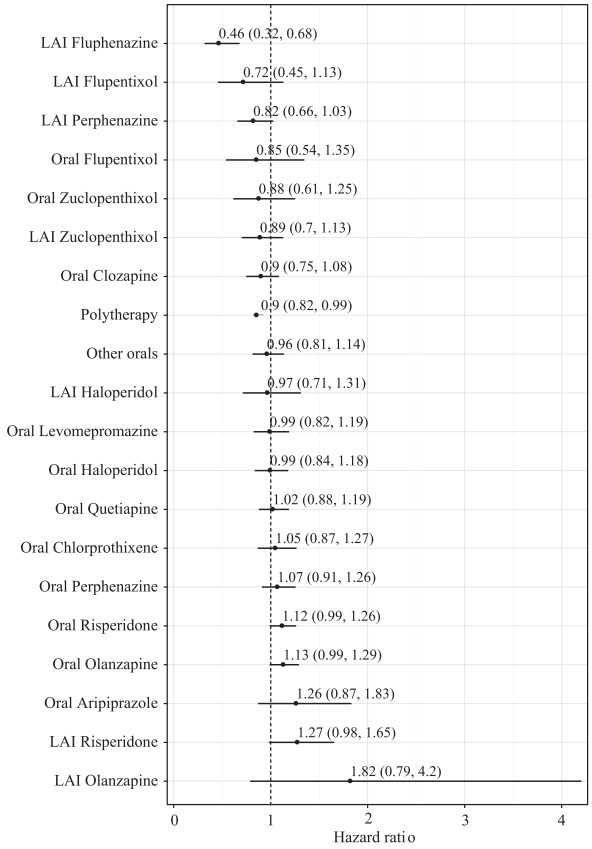

Рисунок 2. Риск госпитализации в связи с сердечно-сосудистым заболеванием в преобладающей когорте при монотерапии различными антипсихотиками по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии (скорректированные отношения рисков с 95% ДИ). LAI (ИАДД) – инъекционные антипсихотики длительного действия. Oral – пероральная форма. Hazard ratio – отношение рисков.

были построены зависимые от времени кривые Каплана–Мейера для смертности от всех причин, чтобы сопоставить риск смертности при применении антипсихотической терапии по сравнению с ее отсутствием в общем, а также для десяти наиболее часто используемых антипсихотиков.

Сопоставлены периоды монотерапии отдельными антипсихотиками и все периоды использования более одного антипсихотического препарата, кодируемые как «политерапия». Дополнительно проведен анализ моделей применения «любой терапии», в которых использование определенного препарата оценивалось как «да» или «нет», независимо от сопутствующего применения других антипсихотических средств, но с поправкой на эту переменную. Порог значимости для значений p был скорректирован для множественных сравнений с помощью метода контроля ложных отклонений гипотез Бенджамини–Хохберга.

Для оценки кумулятивного воздействия антипсихотиков проведен анализ чувствительности к совокупной доле дней приема антипсихотиков во время амбулаторного наблюдения в форме вложенного исследования «случай–контроль» для пациентов инцидентной группы. Дни приема антипсихотиков изучались в период амбулаторного наблюдения с использованием следующей категоризации: 0% (полное отсутствие приверженности лечению), >0–80% (частичная приверженность) и ≥80% (соблюдение лекарственного режима). В качестве исходов рассматривались смертность от всех причин и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследовательский проект был одобрен Комитетом по этике Национального института здравоохранения и социального обеспечения Финляндии (the Finnish National Institute for Health and Welfare). Дополнительные разрешения были предоставлены соответствующими институциональными организациями института, Института социального страхования Финляндии (the Social Insurance Institution of Finland) и Статистического управления Финляндии (Statistics Finland).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В начале наблюдения средний возраст пациентов составил 45,6 года (интерквартильный размах, IQR=34,6–57,9; медиана=46,8) в преобладающей когорте (N=62 250) и 36,2 года (IQR=26,2–52,3, медиана=41,2) в когорте инцидентов (N=8719). Доля мужчин составила 50,2% в преобладающей когорте и 56,2% в инцидентной группе. Распространенность сопутствующих заболеваний на исходном уровне в преобладающей когорте была следующей: алкоголизм или токсикомании – 4,0%, сердечно-сосудистые заболевания – 4,8%, диабет – 5,1%, заболевания печени – 0,2% и заболевания почек – 0,8%.

Средняя длительность катамнестического наблюдения составила 14,1 года (IQR=6,9–20,0) для преобладающей когорты и 10,1 года (IQR=5,0–14,3) для инцидентной когорты. За время наблюдения умерло 13 889 (22,3%) человек из преобладающей когорты, а 42 271 человек (67,9%) были госпитализированы в соматический стационар. Соответ-

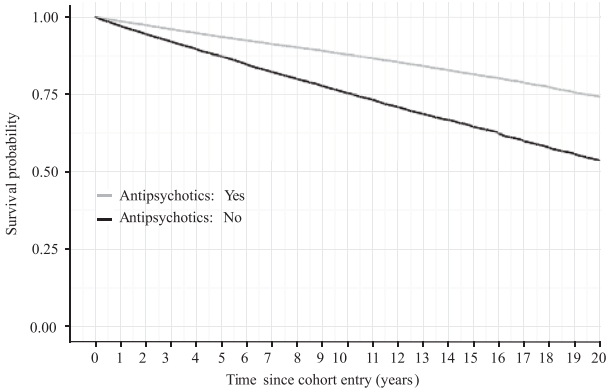

Рисунок 3. Смертность от всех причин среди пациентов преобладающей когорты на антипсихотическом лечении по сравнению с теми, кто не получал антипсихотического лечения. Survival probability – вероятность выживания, time since cohort entry (years) – время с момента включения в когорту в годах. Применение большинства антипсихотических средств в виде монотерапии было связано с более низким риском смерти (Рисунок 4), аналогичные результаты получены по данным анализа использования любой антипсихотической терапии.

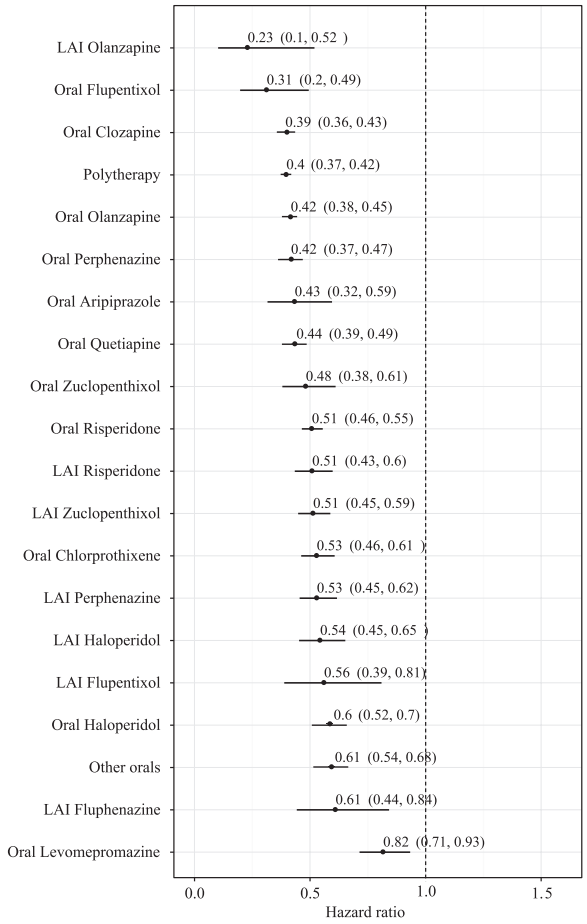

Рисунок 4. Смертность от всех причин у пациентов преобладающей когорты при монотерапии различными антипсихотиками по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии после цензурирования данных о госпитализациях свыше 7 дней (скорректированные отношения рисков с 95% ДИ). LAI (ИАДД) – инъекционные антипсихотики длительного действия. Oral – пероральная форма. Hazard ratio – отношение рисков.

ствующие показатели для инцидентной когорты составили 1160 (13,3%) и 4488 (51,5%). После цензурирования данных о госпитализациях свыше 7 дней медиана времени наблюдения составила 13,2 года (IQR=6,2–19,3) в преобладающей когорте и 9,4 года (IQR=4,5–13,6) в группе инцидентов.

Применение антипсихотиков в виде монотерапии не было сопряжено с повышением риска госпитализаций в связи с соматическими заболеваниями (скорректированное отношение рисков, aHR=1,00, 95% CI: 0,98–1,03) по сравнению с периодами отсутствия антипсихотической терапии у одного и того же человека (153 149 соматических госпитализаций на 579 306 человеко-лет при использовании антипсихотиков против 49 717 соматических госпитализаций на 188 107 человеко-лет в отсутствие антипсихотической терапии).

Из всех рассмотренных антипсихотиков применение флуфеназина в форме ИАДД ассоциировалось с наибольшим снижением риска (HR=0,69, 95% CI: 0,56–0,85), тогда как использование кветиапина, оланзапина, рисперидона и арипипразола было сопряжено с небольшим повышением риска соматических госпитализаций. Точечные оценки для большинства других антипсихотических препаратов составили около 1,0, а доверительные интервалы пересекали 1,0 (Рисунок 1).

Практически аналогичные результаты получены для отдельных антипсихотиков, используемых в рамках любой схемы терапии (в сочетании с другими антипсихотическими средствами или без них), а также после того, как модель монотерапии была дополнена данными о применении соматических препаратов в качестве сопутствующей терапии.

Применение антипсихотиков не было связано с повышенным риском госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (aHR=1,00, 95% CI: 0,92–1,07) по сравнению с периодами отсутствия антипсихотической терапии у одного и того же человека. Применение флуфеназина в форме ИАДД в качестве монотерапии было связано со значительным снижением риска госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (aHR=0,46, 95% CI: 0,32–0,68) (Рисунок 2).

Смертность от всех причин была значительно ниже у пациентов, принимавших какие-либо антипсихотики, по сравнению с теми, кто их не принимал (Рисунок 3). По данным моделей Каплана–Мейер,а кумулятивная смертность в течение периода наблюдения длительностью до 20 лет составила 46,2% при отсутствии антипсихотической терапии, 25,7% – при применении любого антипсихотика и 15,6% – при применении клозапина (p<0,0001). При использовании антипсихотиков по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии в преобладающей когорте aHR для смертности от всех причин составило 0,48 (95% CI: 0,46–0,51) (8264 смертей на 577 417 человеко-лет при применении антипсихотиков против 5635 смертей на 187 773 человеко-года при отсутствии антипсихотической терапии). Соответствующие данные в контрольной группе составили aHR=0,64 (95% CI: 0,55–0,75) (540 смертей на 55 069 человеко-лет при применении антипсихотиков против 620 смертей на 25 634 человеко-года при отсутствии антипсихотической терапии).

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в преобладающей когорте также была значительно ниже (aHR=0,62, 95% CI: 0,57–0,67) при применении любого антипсихотика по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии. Соответствующий показатель в инцидентной когорте aHR составил 0,83 (95% ДИ: 0,63–1,09). Ни один антипсихотик не приводил к повышению риска. Напротив, использование ряда антипсихотических препаратов было связано со значительным снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с таковым в отсутствие антипсихотической терапии (aHR=0,14, 95% CI: 0,02–1,01 для оланзапина в форме ИАДД; aHR=0,24, 95% CI: 0,11–0,54 для пероральной формы флупентиксола) (Рисунок 5).

Смертность от самоубийств в преобладающей когорте была значительно ниже (aHR=0,52, 95% CI: 0,43–0,62) при применении антипсихотиков по сравнению с отсутствием

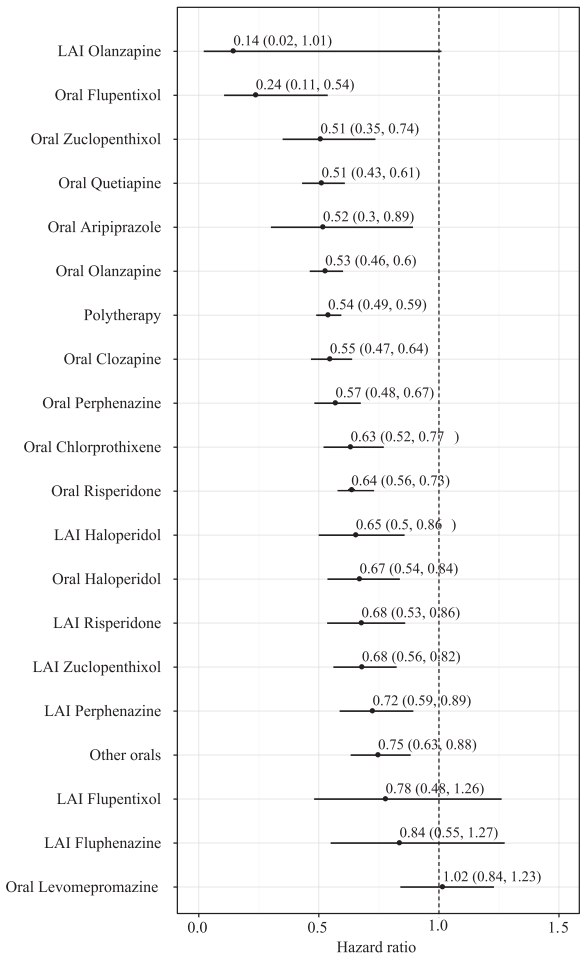

Рисунок 5. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов преобладающей когорты при монотерапии различными антипсихотиками по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии после цензурирования данных о госпитализациях свыше 7 дней (скорректированные отношения рисков с 95% ДИ). LAI (ИАДД) – инъекционные антипсихотики длительного действия. Oral – пероральная форма. Hazard ratio – отношение рисков.

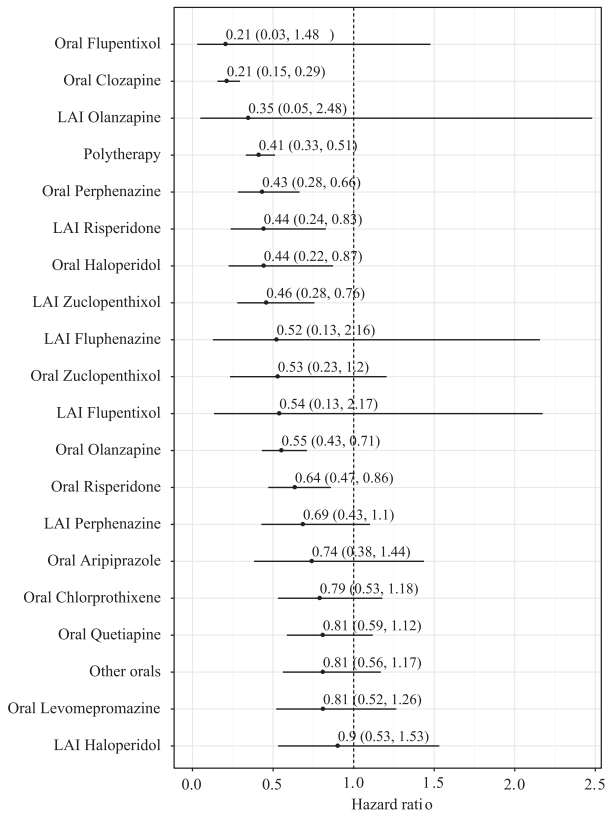

Рисунок 6. Смертность от самоубийств среди пациентов при монотерапии различными антипсихотиками по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии в преобладающей когорте после цензурирования данных о госпитализациях свыше 7 дней (скорректированные отношения рисков с 95% ДИ). LAI (ИАДД) – инъекционные антипсихотики длительного действия. Oral – пероральная форма. Hazard ratio – отношение рисков.

антипсихотической терапии. Соответствующий показатель aHR в инцидентной когорте составил 0,50 (95% CI: 0,33–0,74). Применение ряда антипсихотиков было связано со снижением смертности от самоубийств (Рисунок 6).

В целом, наиболее благоприятные показатели смертности отмечались при лечении клозапином, включая смертность от всех причин (aHR=0,39, 95% CI: 0,36–0,43), от сердечно-сосудистых заболеваний (aHR=0,55, 95% CI: 0,47–0,64) и самоубийств (aHR=0,21, 95% CI: 0,15–0,29). Какой-то период времени клозапин принимали 14 350 (23,1%) пациентов. Наименьший эффект на смертность оказывал левомепромазин: смертность от всех причин (aHR=0,82, 95% CI: 0,71–0,93), от сердечно-сосудистых заболеваний (aHR=1,02, 95% CI: 0,84–1,23) и от самоубийств (aHR=0,81, 95 % CI: 0,52–1,26).

Результаты анализов чувствительности у пациентов с первым эпизодом соответствовали результатам первичных анализов (монотерапия клозапином: aHR=0,42, 95% CI: 0,30–0,59 для смертности от всех причин и aHR=0,46, 95% CI: 0,19–1,09 для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний). Использование любых ИАДД по сравнению с эквивалентными пероральными антипсихотиками показало аналогичные риски смертности (aHR=1,00, 95% CI: 0,93–1,07). Анализы смертности от всех причин в преобладающей когорте без цензурирования данных о госпитализациях свыше 7 дней дали результаты, аналогичные полученным после цензурирования.

При анализе чувствительности после исключения данных о первых 10 годах наблюдения наиболее благоприятные показатели смертности от всех причин наблюдались при терапии оланзапином в форме ИАДД (aHR=0,13, 95% CI: 0,03–0,53) и пероральной формой флюпентиксола (aHR=0,36, 95% CI: 0,16–0,81), тогда как клозапин занял 7 место среди 19 наиболее часто используемых антипсихотиков (aHR=0,47, 95% CI: 0,41–0,54).

Результаты анализов чувствительности в рамках вложенного исследования «случай–контроль» в отношении связей между кумулятивным действием антипсихотической терапии и смертностью от всех причин и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний также соответствовали результатам первичных анализов. По сравнению с отсутствием антипсихотической терапии применение антипсихотиков ≥80% времени амбулаторного наблюдения было связано со снижением риска смертности от всех причин (скорректированное отношение шансов, aOR=0,73, 95% CI: 0,60–0,88). Что касается смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, применение антипсихотиков также было связано со снижением риска, но доверительные интервалы были широкими, что приводило к статистически незначимым результатам (aOR=0,80, 95% CI: 0,57–1,12). Результаты применения клозапина были аналогичны таковым при применении любого антипсихотика, как в отношении смертности от всех причин (aOR=0,61, 95% CI: 0,44–0,86), так и в отношении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (aOR=0,54, 95% CI: 0,21–1,39).

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении нерандомизированного наблюдательного исследования, проведенного на общенациональной выборке

пациентов с длительностью наблюдения до 20 лет (в среднем 14,1 года), мы обнаружили, что применение антипсихотиков у больных шизофренией не было связано с повышенным риском госпитализации в связи с соматической и сердечно-сосудистой патологией. Более того, применение антипсихотиков было связано со снижением риска смертности от всех причин, сердечно-сосудистых заболеваний и самоубийств, в том числе при анализе их кумулятивного действия. Из специфических антипсихотических средств применение клозапина было связано с наиболее благоприятными результатами в отношении снижения смертности.

Наши результаты, касающиеся связи между использованием антипсихотиков и смертностью, согласуются с результатами более ранних обсервационных исследований[19–22,27]. Тем не менее, настоящее исследование уникальным образом дополняет научные данные, так как выполнено на самой большой из когда-либо представленных когорт, что позволяет провести содержательный анализ влияния отдельных антипсихотиков, а также включает в себя данные длительного катамнестического наблюдения до 20 лет по сравнению с 5–11 годами наблюдения в предыдущих исследованиях. Таким образом, мы смогли оценить отдаленные результаты, что важно из-за длительного течения шизофрении и развития побочных эффектов в результате долговременного кумулятивного воздействия антипсихотической терапии.

Что касается соматической заболеваемости, периоды применения антипсихотических препаратов не были сопряжены с повышением риска госпитализаций в связи с соматическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Может показаться, что полученные данные о долгосрочных исходах противоречат сведениям о неблагоприятных последствиях краткосрочного применения антипсихотиков, в том числе увеличении веса и ожирении, нарушении толерантности к глюкозе, дислипидемии и сердечно-сосудистых событиях, которые являются косвенными факторами риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний[9,11,12,14]. Вероятным объяснением этого противоречия является улучшение контроля за психиатрическими симптомами в связи с использованием антипсихотиков, что, в свою очередь, может приводить к улучшению соблюдения норм здорового образа жизни и обращению за медицинской помощью при соматических заболеваниях[13].

Среди больных шизофренией малоподвижный образ жизни, ожирение и курение[6,28,29] имеют большую распространенность, они реже получают адекватную фармакотерапию при гипертонии и дислипидемиях[30,31] и редко сдают анализы на предмет нарушения толерантности к глюкозе и липидного спектра[32,33]. Это общее проблемное снижение адекватности вторичной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, вероятно, усугубляется у пациентов с шизофренией, не принимающих антипсихотики.

Существует несколько других возможных механизмов, объясняющих снижение смертности у пациентов, получающих антипсихотическое лечение. Антипсихотики способствуют редукции симптомов шизофрении, и это может быть основным фактором снижения смертности от самоубийств[20]. Снижение уровня стресса также может оказывать благотворное влияние на уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Курение и высокое артериальное давление являются одними из наиболее важных факторов риска смертности от сердечно-сосудистой патологии[34], а применение антипсихотиков, особенно клозапина, способствует снижению артериального давления, а также, возможно, никотиновой зависимости[35,36].

Результаты нашего исследования согласуются с результатами исследования, проведенного в Швеции[21]. Однако следует отметить некоторые различия в сравнительной эффективности отдельных антипсихотических средств. В шведском исследовании применение ИАДД было связано со снижением риска смертности от всех причин на 33% по сравнению с использованием аналогичных пероральных антипсихотиков[21], в то время как в нашем исследовании не было обнаружено существенной разницы между влиянием ИАДД и пероральных антипсихотических препаратов. Превосходство ИАДД по результатам шведского исследования может быть обусловлено с тем, что эти препараты использовались чаще (29% от всех применяемых антипсихотиков в человеко-годах) в течение периода наблюдения (2006–2013 гг.)[21] по сравнению с финским исследованием (8,5% от всех применяемых антипсихотиков в человеко-годах в период 1996–2015 гг.).

Мы обнаружили, что применение клозапина было ассоциировано с самыми низкими показателями смертности, что соответствует данным метаанализа Vermeulen et al.[37], в котором сообщалось, что непрерывное лечение клозапином связано с примерно на 40% более низкой смертностью от всех причин по сравнению с другими антипсихотическими препаратами. Клозапин рекомендуется применять после того, как два других антипсихотика оказались неэффективными[38], и, следовательно, терапия этим препаратом обычно начинается на более поздних стадиях заболевания. Поскольку смертность может быть особенно высокой на ранней стадии болезни[39], позднее назначение клозапина может привести к систематической ошибке анализа выживаемости. Поэтому мы провели анализ чувствительности, исключив первые десять лет наблюдения. Полученные данные показали несколько меньшую сравнительную эффективность клозапина, он занял 7-е место среди 19 антипсихотиков, наиболее часто используемых в качестве монотерапии. Эти данные свидетельствуют о том, что систематическая ошибка при анализе выживаемости, связанная со смертностью на ранней стадии, может в некоторой степени влиять на порядок ранжирования антипсихотиков.

Насколько нам известно, наше исследование заболеваемости и смертности во время антипсихотического лечения проведено на самой большой когорте с самым длительным периодом последующего наблюдения больных шизофренией или любым другим диагнозом. Результаты могут быть применимы для стран с государственной системой здравоохранения, в которых антипсихотики предоставляются пациентам на льготных условиях. Использование антипсихотиков моделировалось с помощью метода PRE2DUP24, который дает надежную оценку использования лекарств и работает лучше, чем другие ранее применявшиеся методы моделирования данных, полученных на основе реестров[40].

Результаты госпитализации были проанализированы путем сопоставления данных на уровне одного лица. Подобный дизайн позволял контролировать все не зависящие от времени факторы, а следовательно, превосходит другие варианты анализов, нуждающихся в корректировке таких фиксированных и даже неизмеримых характеристик, как диета, физические упражнения и генетические факторы. Этот дизайн позволяет учесть тяжесть заболевания, что является преимуществом по сравнению с традиционными наблюдательными исследованиями, и делать поправку на влияние сопутствующей терапии.

Теоретически один возможный источник систематической ошибки может состоять в том, что пациент, который испытал побочное действие препарата и прекратил его прием, может через несколько дней или недель быть госпитализирован и считаться не принимающим антипсихотическое лечение. Однако в Финляндии рецепт выдается, как правило, сроком на 90 дней. Точные сроки прекращения терапии неизвестны, а модель употребления препаратов предполагает, что все выписанные препараты

были использованы. Кроме того, применяемый метод моделирования добавляет несколько дополнительных дней после окончания расчетной продолжительности приема антипсихотиков, чтобы гарантировать, что время окончания терапии антипсихотиком указано правильно, в случае если на протяжении курса лечения проводилось снижение дозы. Эти особенности дизайна гарантируют, что резкое прекращение антипсихотического лечения, вызванное побочными эффектами, будет учтено как период применения антипсихотической терапии, а не ее отсутствия, и пациенты, ранее принимавшие терапию, не будут отнесены не к той группе.

Анализ смертности был выполнен с помощью традиционных моделей на основе сопоставления данных между пациентами с поправкой на сопутствующие состояния, влияющие на выживаемость. Полученные результаты также были скорректированы с учетом фактора наличия сопутствующей терапии, изменяющегося во времени, что позволило лучше контролировать появление и прогрессирование сопутствующей патологии в течение длительного периода наблюдения. Принимая во внимание, что терапия клозапином назначается значительно позднее, поправка на порядок применения антипсихотиков была выполнена во всех анализах. Данные анализа чувствительности, направленного на поиск возможных источников систематической ошибки, и результаты этих анализов не повлияли на общую интерпретацию данных.

Как и во всех наблюдательных исследованиях, может существовать остаточное искажение, особенно при сопоставлении данных между пациентами. Нам не хватало информации о важных особенностях образа жизни, таких как курение и диета. Данные о сопутствующих соматических заболеваниях были основаны только на диагнозах, установленных в стационаре, и поэтому, вероятно, могли быть занижены. Потенциальное влияние этой ошибки было уменьшено путем обновления данных о сопутствующих заболеваниях в зависимости от времени при сопоставлении данных между пациентами. Ошибка анализа выживаемости в превалирующей когорте был уменьшена путем проведения анализа отдельно для пациентов инцидентной группы, при этом получены схожие результаты, хотя размер выборки и количество смертей были меньше, что ограничивало статистическую мощность.

Таким образом, проведенное общенациональное наблюдательное исследование показало, что при сравнении периодов применения и отсутствия антипсихотического лечения у одного и того же человека длительное использование антипсихотиков не было связано с повышением заболеваемости тяжелыми соматическими расстройствами у больных шизофренией. Кроме того, по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии длительное применение антипсихотиков у больных шизофренией связано со значительно более низкой смертностью от всех причин, от сердечно-сосудистых заболеваний и самоубийств. Эти результаты показывают, что повышенный уровень смертности при шизофрении может быть связан не с антипсихотической терапией, а, по крайней мере, частично обусловлен отказом от нее.

Благодарности

Это исследование было профинансировано Министерством социальных дел и здравоохранения Финляндии (the Finnish Ministry of Social Affairs and Health) через фонд развития Niuvanniemi Hospital. H. Taipale получено финансирование от Академии Финляндии (the Academy of Finland) (гранты 315969 и 320107). Спонсоры исследования не участвовали в планировании исследования, сборе, анализе и интерпретации данных или написании отчета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012;379:2063-71.
2. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A et al. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia – a nationwide study with 20-year follow-up. Schizophr Bull 2017;44:1381-7.
3. Carbon M, Kane JM, Leucht S et al. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. World Psychiatry 2018;17:330-40.
4. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and metaanalysis of head-to-head comparisons. Schizophr Bull 2012;38:167-77.
5. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. World Psychiatry 2015;14:119-36.
6. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. Lancet Psychiatry 2019;6:675-712.
7. Papola D, Ostuzzi G, Gastaldon C et al. Antipsychotic use and risk of lifethreatening medical events: umbrella review of observational studies. Acta Psychiatr Scand 2019;140:227-43.
8. 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.
9. Henderson DC, Vincenzi B, Andrea NV et al. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. Lancet Psychiatry 2015;2:452-64.
10. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med 2009;360:225-35.
11. Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. World Psychiatry 2016;15:166- 74.
12. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. World Psychiatry 2015;14:339-47.
13. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? World Psychiatry 2018;17:149-60.
14. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. World Psychiatry 2017;16:163-80.
15. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2017;4:295-301.
16. Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. Acta Psychiatr Scand 2018;138:492-9.
17. Schneider-Thoma J, Efthimiou O, Huhn M et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomised controlled trials. Lancet Psychiatry 2018;5:653-63.
18. Khan A, Faucett J, Morrison S et al. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. JAMA Psychiatry 2013;70:1091-9.
19. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet 2009;374:620-7.
20. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M et al. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. Am J Psychiatry 2016;173:600-6.
21. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. Schizophr Res 2018;197:274-80.

22. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K et al. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. Am J Psychiatry 2013;170:324-33.
23. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 2018;175:765-73.
24. Tanskanen A, Taipale H, Koponen M, et al. From prescription drug purchases to drug use periods – a second generation method (PRE2DUP). BMC Med Inform Decis Mak 2015;15:21.
25. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. N Engl J Med 2012;367:2006-14.
26. Ventriglio A, Gentile A, Bonfitto I et al. Suicide in the early stage of schizophrenia. Front Psychiatry 2016;7:116.
27. Vermeulen J, Van Rooijen G, Doedens P et al. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2017;47:2217-28.
28. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). Eur Psychiatry 2018;54:124-44.
29. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. World Psychiatry 2017;16:308-15.
30. Lahti M, Tiihonen J, Wildgust H et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. Psychol Med 2012;42: 2275-85.
31. Correll CU, Druss BG, Lombardo I et al. Findings of a U.S. national cardiometabolic screening program among 10,084 psychiatric outpatients. Psychiatr Serv 2010;61:892-8.
32. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D et al. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. Psychol Med 2012;42:125-47.
33. Morrato EH, Druss B, Hartung DM et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 2010;67:17- 24.
34. Sisti LG, Dajko M, Campanella P et al. The effect of multifactorial lifestyle interventions on cardiovascular risk factors: a systematic review and metaanalysis of trials conducted in the general population and high risk groups. Prev Med 2018;109:82-97.
35. Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM et al. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: a systematic review. Front Neurosci 2018;12:203.
36. Abela AR, Li Z, Lê AD et al. Clozapine reduces nicotine self-administration, blunts reinstatement of nicotine-seeking but increases responding for food. Addict Biol 2019;24:565-76.
37. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ et al. Clozapine and longterm mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1-12.5 years. Schizophr Bull 2019;45:315- 29.
38. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. Am J Psychiatry 2017;174:216-29.
39. Bitter I, Czobor P, Borsi A et al. Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study. Eur Psychiatry 2017;45:97-103.
40. Tanskanen A, Taipale H, Koponen M et al. Drug exposure in register-based research – an expert-opinion based evaluation of methods. PLoS One 2017;12: e0184070.

DOI:10.1002/wps.20699