Переоценка вариабельности эффектов антипсихотических препаратов при шизофрении: метаанализ

Robert A. McCutcheon[1-3], Toby Pillinger[1-3], Orestis Efthimiou[4,8], Marta Maslej[5], Benoit H. Mulsant[6,7], Allan H. Young[8], Andrea Cipriani[9,10], Oliver D. Howes[2,3,8]

[1]Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, Department of Psychosis Studies, King's College of London, London, UK; [2]Psychiatric Imaging Group, MRC London Institute of Medical Sciences, Hammersmith Hospital, Imperial College London, London, UK; [3]Institute of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, UK; [4]Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland; [5]Krembil Centre for Neuroinformatics, Centre for Addiction and Mental Health,Toronto, ON, Canada; [6]Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; [7]Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; [8]Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, Department of Psychological Medicine, King's College of London, London, UK; [9]Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK; 10Oxford Health NHS Foundation Trust, Warneford Hospital, Oxford, UK

Перевод: Лукьянова А.В. (Санкт-Петербург)
Редактура: к. м. н. Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург)

McCutcheon R, Pillinger T, Efthimiou O et al. Reappraising the variability of effects of antipsychotic medication in schizophrenia: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2022;21(2):287-294. doi:10.1002/wps.20977

Резюме. *Практикующие психиатры часто сталкиваются с тем, что у людей с шизофренией симптоматическая реакция на антипсихотические препараты заметно различается. Однако неясно, отражает ли это изменение вариабельность эффектов, специфичных для лекарств (также называемых гетерогенностью эффекта лечения), в отличие от вариабельности неспецифических эффектов, таких как естественные колебания симптомов или реакция на плацебо. Предыдущие метаанализы не выявили доказательств неоднородности эффекта лечения; это позволяет предположить, что принцип «один размер подходит всем» может быть целесообразным и что усилия по разработке персонализированных стратегий лечения шизофрении вряд ли увенчаются успехом. Однако последние достижения указывают на то, что более ранние подходы, возможно, не могли точно количественно оценить неоднородность эффекта лечения из-за пренебрежения ключевым параметром: корреляцией между плацебо-реакцией и специфическими эффектами лекарств. В настоящей работе мы устраняем этот недостаток, используя данные отдельных пациентов и данные на уровне исследования, чтобы оценить эту корреляцию и количественно охарактеризовать неоднородность эффекта антипсихотического лечения при шизофрении. Сведения об отдельных пациентах (384 человека, которым назначали антипсихотическое лечение, и 88 человек, получавших плацебо) были получены из базы данных открытого доступа к информации Йельского университета (YODA). Данные на уровне исследования были получены в результате метаанализа 66 клинических исследований, включавших 17 202 пациентов. Как анализ отдельных пациентов, так и анализ на уровне исследования выявили отрицательную корреляцию между реакцией на плацебо и эффектом лечения для общего балла по шкале положительных и отрицательных синдромов (PANSS) (ρ= 0,32, p=0,002 и ρ=-0,39, p<0,001, соответственно). Мы использовали наиболее консервативные из этих оценок, и метаанализ гетерогенности эффекта лечения предоставил доказательства заметной вариабельности специфических антипсихотических эффектов у лиц с шизофренией, при этом верхний квартиль пациентов, демонстрирующих положительный эффект лечения, составил 17,7 балла или более по общему баллу PANSS, в то время как нижний квартиль показал отрицательный эффект лечения по сравнению с плацебо. Это свидетельство клинически значимой гетерогенности лечебного эффекта предполагает, что усилия по индивидуализации антипсихотического лечения шизофрении имеют потенциал для успеха.*

Ключевые слова: *Антипсихотические препараты; шизофрения; вариабельность эффектов; лекарственно-специфические эффекты; неспецифические эффекты; плацебо-ответ; гетерогенность эффекта лечения; персонализация лечения; прецизионная медицина.*

При использовании антипсихотических препаратов в рамках обычной медицинской помощи практикующему психиатру очевидно, что у некоторых пациентов симптомы значительно улучшаются, в то время как у других улучшение меньше, а в некоторых случаях наблюдается даже ухудшение симптомов. Общая наблюдаемая реакция пациента на лекарство складывается из двух компонентов. Первый компонент включает в себя специфические для лекарства эффекты, которые также называются лечебными эффектами. Второй компонент состоит из факторов, не связанных непосредственно с приемом лекарств: таких как естественные колебания симптомов, внешние жизненные события и ожидаемые эффекты, которые в клинических испытаниях объединяются термином «реакция на плацебо». В клинических условиях мы не можем определить, отражает ли наблюдаемая вариабельность симптоматических изменений у разных пациентов вариабельность специфических эффектов лекарств, называемую гетерогенностью эффекта лечения, в отличие от вариабельности ответа на плацебо.

Количественная оценка неоднородности лечебного эффекта важна для исследований и клинической практики. Если существует значительная гетерогенность, это означает, что лекарства оказывают заметно различное действие на разных людей. Это предполагает возможности для персонализированного лечения и оправдывает усилия по выявлению факторов, связанных с хорошим и плохим ответом пациента на лечение[1-4]. Напротив, если гетерогенности не существует, это говорит о том, что различия, наблюдаемые клинически, почти полностью обусловлены факторами, не связанными с лечением, и что все пациенты будут испытывать одинаковую величину эффекта, зависящего от конкретного лекарства. В этом последнем случае подразумевается, что принцип «один размер подходит всем» применим для назначения антипсихотических препаратов и что попытки разработки прогностических моделей, позволяющих персонализировать лечение, обречены на провал.

В последнее время было предпринято несколько метааналитических попыток исследовать, существует ли гете-

рогенность эффекта лечения, с упором на нейролептики, антидепрессанты и немедикаментозные вмешательства[5-11]. Эти анализы предполагали, что наличие гетерогенности эффекта лечения приведет к увеличению вариабельности симптоматического ответа в группах активного лечения по сравнению с группами плацебо в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ)[5,7,8]. Эти метаанализы, основанные на данных на уровне исследования, не выявили доказательств большей вариабельности в группе активного лечения для целого ряда методов терапии, включая антипсихотическое лечение шизофрении. Ученые пришли к выводу, что эффекты лечения, вероятно, будут относительно постоянными, и это предполагает ограниченные возможности для персонализации терапии[5-11].

Эти результаты были неожиданными, учитывая широко распространенное клиническое убеждение в том, что пациенты существенно различаются в своей реакции на лекарства. Выводы также контрастируют с результатами предыдущих исследований с использованием индивидуальных данных пациентов. В предыдущих работых было показано, что эффекты лечения варьируются у разных пациентов, при этом те, кто был наиболее тяжело болен на исходном этапе, получают наибольшую пользу от активного лечения[12-15].

Объяснение этих противоречивых результатов заключается в том, что выводы, сделанные на основе метаанализов вариабельности, основаны на неверных предположениях относительно корреляции между эффектом лечения и плацебо-реакцией[9,16]. В частности, вывод о том, что отсутствие повышенной вариабельности в активных группах предполагает отсутствие гетерогенности эффекта лечения, справедлив только тогда, когда вышеуказанная корреляция равна нулю или положительна. Однако возможно, что люди с большей реакцией на плацебо имеют меньшую специфическую для лекарства пользу, то есть существует отрицательная корреляция между реакцией на плацебо и эффектом лечения. В этом случае гетерогенность эффекта лечения будет существовать даже тогда, когда вариабельность общих симптоматических изменений в группах плацебо и активного лечения одинакова, или даже если группа активного лечения демонстрирует меньшую вариабельность общих симптоматических изменений[8,9,16].

Предыдущие метаанализы неявно предполагали положительную корреляцию между реакцией на плацебо и эффектом лечения, хотя априори отрицательную корреляцию можно было бы считать более вероятной, поскольку большая реакция на плацебо эффективно исключает большой эффект лечения, из-за того, что все рейтинговые шкалы имеют нижний предел. Однако эта корреляция между эффектом лечения и реакцией на плацебо ранее не оценивалась. В результате формальная оценка неоднородности эффектов лечения с использованием агрегированных данных РКИ ранее была невозможна.

Очень важно количественно оценить неоднородность эффекта лечения при шизофрении, учитывая ее последствия для попыток индивидуализации лечения. Чтобы сделать это, мы должны сначала оценить корреляцию между эффектом лечения и реакцией на плацебо. Существует все больше литературы, которая не может быть точно интерпретирована в отсутствие этого параметра. В настоящей работе мы оцениваем это значение с помощью дополнительных подходов, используя как индивидуальные данные пациентов, так и результаты клинических испытаний на уровне исследования. Затем мы применяем это значение к результатам метаанализа вариабельности, чтобы формально оценить гетерогенность эффектов антипсихотического лечения, вместо того чтобы полагаться на преимущественно интуитивные интерпретации предыдущих метаанализов[5,7].

МЕТОДЫ

Индивидуальные данные пациента

Мы использовали базу данных Открытого доступа к данным Йельского университета (YODA)[17] для выявления клинических испытаний лечения острых состояний при шизофрении антипсихотическими препаратами, включая взрослых в возрасте 18–65 лет, у которых был период лечения плацебо до периода активного лечения, с положительным и отрицательным синдромом шкалы (PANSS) 18 баллов, зарегистрированных в оба периода.

Одно исследование (Sch-703) соответствовало этим критериям при использовании следующей схемы: пациенты с шизофренией, которые получали антипсихотическое лечение и были симптоматически стабильны, прекращали текущее лечение, а затем были рандомизированы на плацебо или активное лечение в течение 6-недельного двойного слепого периода. Те, кто прошел двойной слепой период или по крайней мере 21 день двойного слепого лечения с последующим прекращением терапии из-за недостаточной эффективности, затем вошли в расширение с открытой этикеткой, в котором они получали активное лечение.

Данные на уровне исследования

Мы использовали все исследования из недавнего метаанализа[5], который включал рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования монотерапии антипсихотиками при лечении взрослых в возрасте 18–65 лет с шизофренией.

Мы извлекли среднее значение и дисперсию (стандартное отклонение, стандартная ошибка или доверительные интервалы) изменения симптомов для общей, положительной и отрицательной оценки симптомов из каждого исследования в группах активного лечения и плацебо. В исследованиях, в которых принимало участие несколько активных групп, количество пациентов в группе плацебо делилось на количество групп.

Краткая психиатрическая рейтинговая шкала (BPRS)[19] баллов была преобразована в баллы PANSS с использованием метода, описанного Leucht и соавторами[20], чтобы максимально увеличить количество исследований, которые могли быть включены в работу.

Оценка корреляции эффекта лечения и ответа на плацебо, по данным отдельных пациентов

Чтобы рассчитать коэффициент корреляции (ρ) между эффектом лечения и реакцией на плацебо, мы сначала оценили эффекты лечения на индивидуальном уровне. Чтобы обеспечить достоверность результатов, мы сделали это, используя два отдельных метода, которые основаны на разных предположениях.

В первом методе, получившем впоследствии название «открытый метод», реакция на плацебо у лиц, рандомизированных в группу плацебо в течение двойного слепого периода, оценивалась количественно с помощью определения изменения показателя PANSS между началом двойного слепого периода и моментом, когда этот человек вышел из двойного слепого периода. Оцененный эффект лечения затем рассчитывали как изменение тяжести симптомов с конца двойного слепого периода (в этот момент субъект переключился с плацебо на активное лечение) до конца периода открытой оценки (то есть периода, в течение которого индивидуум получал активное лечение). Этот метод основан на предположении, что, если участник был первоначально рандомизирован в другую группу (то есть на активное лечение), оценка, наблюдаемая в конце двойного сле-

Таблица 1. Характеристики клинического исследования с предоставлением индивидуальных данных о пациентах	
Номер YODA	Sch-703
Номер клинического испытания	00650793
Описание	6-недельный двойной слепой период, за которым следует 52-недельный открытый период
Двойное слепое лечение	Палиперидон (6–12 мг в день), оланзапин (10 мг в день), плацебо
Открытое лечение	Палиперидон (3–12 мг в день)
Количество пациентов	384 (антипсихотическое средство) 88 (плацебо)
Возраст пациентов, лет (среднее значение ± SD)	36,6±10,8 (антипсихотический препарат) 38,1±10,6 (плацебо)
Пол пациентов (% женщин)	50,5 (антипсихотическое средство) 51,1 (плацебо)
Продолжительность двойной слепой фазы, дней (среднее значение ± SD)	40,8±6,2 (антипсихотический препарат) 35,7±10,0 (плацебо)
Продолжительность открытой фазы, дней (среднее значение ± SD)	37,3±15,1 (антипсихотический препарат) 33,8±16,9 (плацебо)

пого периода, должна быть равна оценке, которую мы фактически получаем в конце открытого периода равной продолжительности.

Второй метод, названный впоследствии «методом линейной модели», был основан на простой линейной регрессионной модели. Более конкретно: мы применили линейную модель с тяжестью симптомов в конце двойного слепого периода в качестве переменной результата. Лечение, возраст, пол и исходная тяжесть были ковариатами, и также были включены взаимодействия всех ковариатов с лечением. После подгонки модели мы смогли оценить эффекты лечения на индивидуальном уровне, используя исходные ковариаты данного пациента. Этот метод использует обычное предположение о линейности и аддитивности влияния ковариат и лечения на результат.

Затем для обоих методов мы оценили коэффициент корреляции Спирмена (ρ) между реакцией на плацебо и эффектом лечения для положительных и отрицательных субшкал PANSS, а также для общего балла PANSS. Более подробные сведения об обоих подходах и их допущениях приведены в дополнительной информации.

Оценка корреляции эффекта лечения и ответа на плацебо по данным на уровне исследования

В качестве третьего метода мы использовали данные о реакции на плацебо на уровне исследования и эффекте лечения из РКИ, включенных в вышеупомянутый метаанализ[5], для расчета коэффициента корреляции Спирмена (ρ) между ними. После взвешивания оценок по количеству пациентов в каждой группе мы объединили оценки на уровне исследования для субшкал PANSS с положительными и отрицательными симптомами в дополнение к общим баллам PANSS. Анализы проводились с использованием пакета wCorr (версия 1.9.1) в R. Этот метод предполагает, что корреляция между эффектом лечения и реакцией на плацебо на индивидуальном уровне равна корреляции на уровне исследования.

Оценка неоднородности лечебного эффекта

Коэффициент вариабельности (VR) определяется следующим образом: σ_{AT} обозначает стандартное отклонение симптоматических изменений в группе активного лечения, а σ_{PL} представляет стандартное отклонение группы лечения плацебо. $VR = \sigma_{AT} / \sigma_{PL}$. Затем VR легко вычисляется на основе данных исследования. Переменная, представляющая клинический интерес, однако, выглядит как стандартное отклонение лечебного эффекта (σ_{TE}). Это можно оценить, если VR и корреляция (ρ) между реакцией на плацебо и эффектом лечения равны[9,16]: $\sigma_{TE} = \sigma_{PL} (\sqrt{VR^2 - 1 + \rho^2} - \rho)$

Мы рассчитали VR для каждого исследования, используя опубликованные данные исследования из РКИ антипсихотического лечения шизофрении[5]. Затем мы рассчитали σ_{TE} для каждого исследования с помощью данных формулы из РКИ антипсихотического лечения шизофрении[5]. Затем мы рассчитали σ_{TE} для каждого исследования по приведенной выше формуле, используя наиболее консервативную оценку ρ, полученную с помощью наших трех методов (то есть значение, соответствующее корреляции наименьшей абсолютной величины). Наконец, мы объединили значения σ_{TE} из всех исследований с помощью метаанализа случайных эффектов. Чтобы представить оценку вариабельности в перспективе и помочь оценить ее клиническую значимость, мы также определили средний эффект лечения в тех же РКИ, выполнив метаанализ случайных эффектов с использованием наблюдаемой средней разницы между группами препаратов и плацебо.

В дополнение к единой сводной оценке по всем испытаниям были также проведены метаанализы с исследованиями, сгруппированными в соответствии с используемыми нейролептиками. Метаанализ также проведен для положительных и отрицательных субшкал PANSS, где были указаны их баллы с помощью соответствующего значения ρ, рассчитанного выше. В анализе чувствительности мы повторили вычисления, используя вместо этого наиболее либеральное значение для ρ (то есть значение, соответствующее корреляции с наибольшей абсолютной величиной) среди трех методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Корреляции данных отдельных пациентов

Приемлемое исследование, определенное из базы данных YODA (Таблица 1), включало 384 человека, которым назначали антипсихотическое лечение, и 88 человек, которые получали плацебо в течение двойного слепого периода.

Открытый метод позволил получить сильную отрицательную корреляцию между оцененным эффектом лечения и плацебо-реакцией для общей оценки PANSS (ρ=-0,62, p<0,001), положительной (ρ=-0,61, p<0,001) и отрицательной (ρ=-0,35, p<0,001) оценки симптомов (Рисунок 1).

Метод линейной модели также дал отрицательную корреляцию между оцененным эффектом лечения и реакцией на плацебо, что наблюдалось для общего показателя PANSS (ρ=-0,32, p=0,002), положительного (ρ=-0,29, p=0,006) и отрицательного (ρ=-0,26, p<0,013) показателей симптомов (Рисунок 2).

Корреляции данных на уровне исследования

Были проанализированы данные 66 клинических исследований, включавших 17 202 пациента (см. доп. информацию)[5]. В соответствии с корреляциями, оцененными по данным отдельных пациентов, во всех исследованиях мы

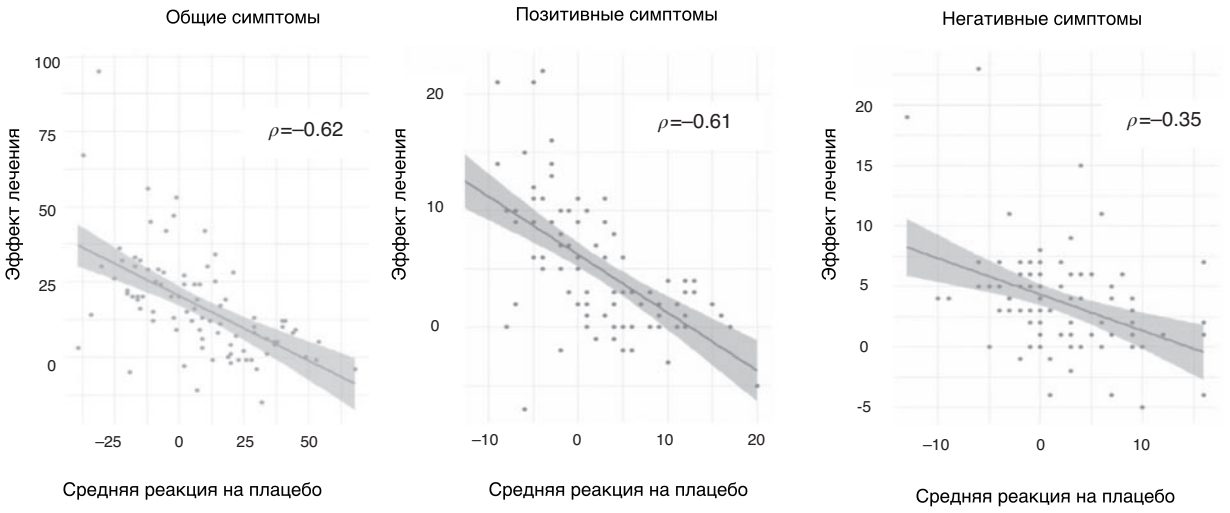

Рисунок 1. Корреляция между эффектами лечения (оцененными с использованием метода открытых моделей) и реакцией на плацебо. Каждый балл представляет участника

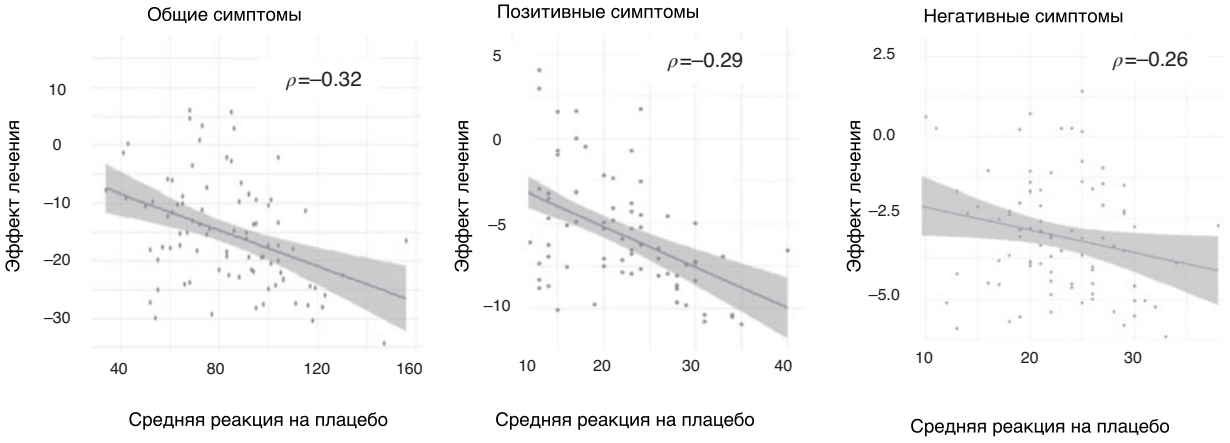

Рисунок 2. Корреляция между эффектами лечения (оцененными с использованием метода линейной модели) и реакцией на плацебо. Каждый балл представляет участника

обнаружили умеренную отрицательную корреляцию между ответом на плацебо и общим эффектом лечения (ρ=-0,39, p<0,001), а также положительную (ρ=-0,25, p=0,01) и отрицательную (ρ=-0,38, p<0,001) оценка симптомов (Рисунок 3).

Таким образом, мы пришли к выводу, что все три метода (которые используют разные предположения) дали последовательные доказательства отрицательной корреляции между реакцией на плацебо и эффектом лечения.

Неоднородность лечебного эффекта

Используя значения ρ методом линейной модели, поскольку они были наиболее консервативными, метаанализ гетерогенности эффекта лечения оценил стандартное отклонение для общих симптомов в 13,47 балла PANSS (95% ДИ: 12,69–14,29; p<0,001; I^2=45%) (Рисунок 4). Для положительных симптомов оценка составила 3,97 (95% ДИ: 3,66–4,30; p<0,001; I^2=53%) (Рисунок 5). Для отрицательных симптомов он оказался 2,80 (95% ДИ: 2,54–3,08; p<0,001; I^2=57%) (Рисунок 6). Когда мы использовали наименее консервативные оценки для ρ (полученные с помощью открытого метода), распределение эффектов лечения было более широким, указывая на еще большую вариабельность лечения, со стандартными отклонениями для общих, положительных и отрицательных симптомов в 23,3, 7,4 и 3,7 балла соответственно.

Основной эффект лечения был оценен в 8,6 балла (95% ДИ: 7,8–9,4; I^2=38%; p<0,001) для общих симптомов, 2,7 (95% ДИ: 2,3–3,1; I^2=35%; p<0,001) для положительных симптомов и 1,8 (95% ДИ: 1,5–2,0, I^2=27%, p<0,001) для негативных симптомов.

Ожидаемое распределение эффектов лечения на основе этих значений показано на Рисунке 7. Рисунок представляет собой график плотности, фактически сглаженную гистограмму, которая показывает распределение ожидаемых эффектов лечения в популяции людей с шизофренией, получавших нейролептики. Для общих симптомов вертикальные линии обозначают 25-й и 75-й процентили, расположенные на -0,5 и 17,7 соответственно. Это означает, что ожидается, что 25% пациентов получат пользу по крайней мере на 17,7 балла по шкале PANSS, в то время как еще у 25% ожидается ухудшение по крайней мере на 0,5 балла по сравнению с плацебо. Ожидается, что оставшиеся 50% получат рейтинг в диапазоне от -0,5 до 17,7 по PANSS. Для

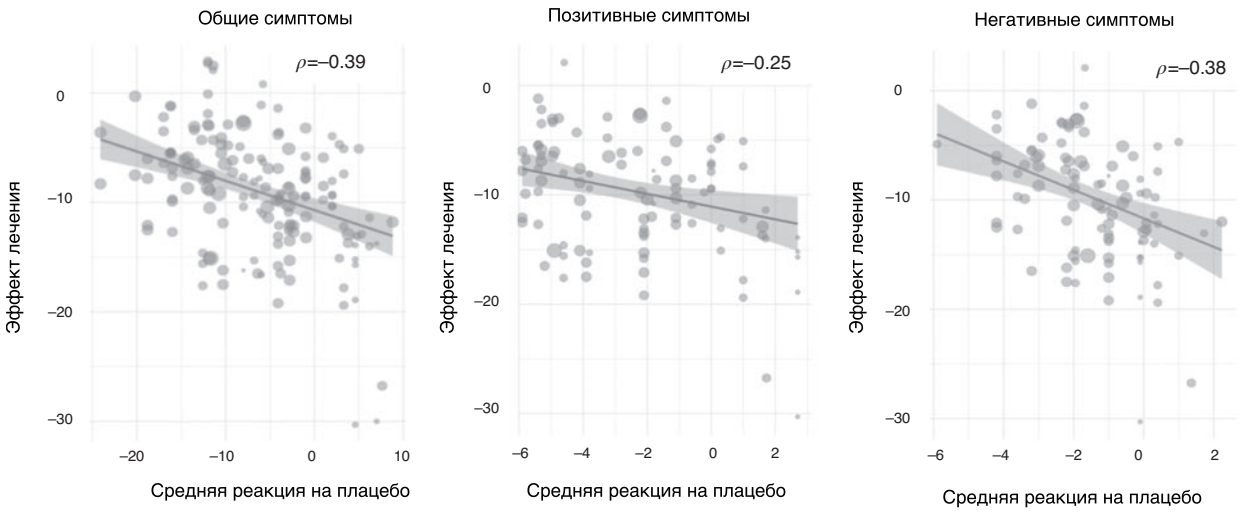

Рисунок 3. Взаимосвязь между оценками эффекта лечения на уровне исследования и реакцией на плацебо. Каждая точка представляет собой клиническое исследование, причем размер точки пропорционален количеству участников в исследовании

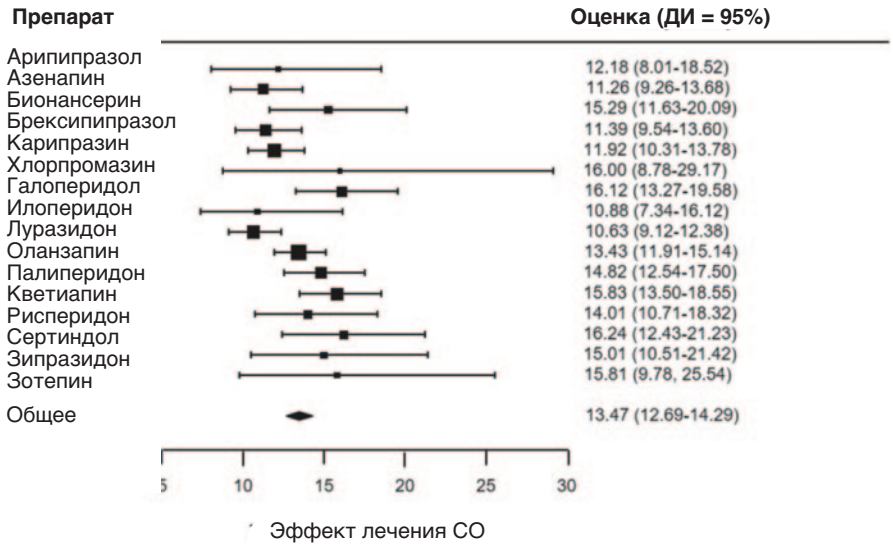

Рисунок 4. Общие симптомы: метаанализ оценок стандартного отклонения (SD) внутри исследования эффектов лечения нейролептиками на уровне пациента по сравнению с плацебо

положительных симптомов 75-й центиль соответствует улучшению на 5,4 балла, а 25-й центиль – ухудшению на 0,05 балла. Для негативных симптомов 75-й центиль соответствует улучшению на 3,7 балла, в то время как 25-й центиль соответствует ухудшению на 0,1 балла. Распределение предполагает, что 74, 75 и 74% пациентов продемонстрируют ненулевую пользу с точки зрения общих, положительных и отрицательных симптомов, соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Это исследование выявило доказательства заметной вариабельности специфических антипсихотических эффектов у людей с шизофренией. По нашим самым скромным оценкам, четверть пациентов испытывают существенное улучшение в размере более 17 баллов по общему баллу PANSS, а четверть имеет отрицательный эффект по сравнению с плацебо. Клинически значимая гетерогенность эффекта лечения также оценивалась для областей положительных и отрицательных симптомов. Эти результаты свидетельствуют о том, что подход «один размер подходит всем» к лечению пациентов с диагнозом «шизофрения» может быть неоптимальным и обеспечивает поддержку усилиям по разработке персонализированных подходов к лечению[1,21-23]. Необходимость в персонализированных подходах очевидна, поскольку мы продемонстрировали, что гетерогенность эффекта лечения не только, вероятно, существует, но и может быть значительной и клинически значимой величиной.

Поскольку личностно пациенты отличаются друг от друга с точки зрения их общей реакции на антипсихотическое лечение, долгое время предполагалось, что они также отличаются с точки зрения специфической пользы, которую получают от препарата. Это было подтверждено результатами метаанализа данных отдельных пациентов[12-14]. Эта интерпретация была недавно оспорена метаанализами, которые предположили, что нейролептики на самом деле могут оказывать относительно постоянные эффекты, специфичные для лекарств, и что клинически наблюдаемая вариабельность, следовательно, вторична по отношению к вариабельности факторов, не связанных непосредственно с лекарствами, – таких как не связанные с лечением колебания тяжести симптомов или ожидаемых эффектов, а также погрешность измерения[5,7].

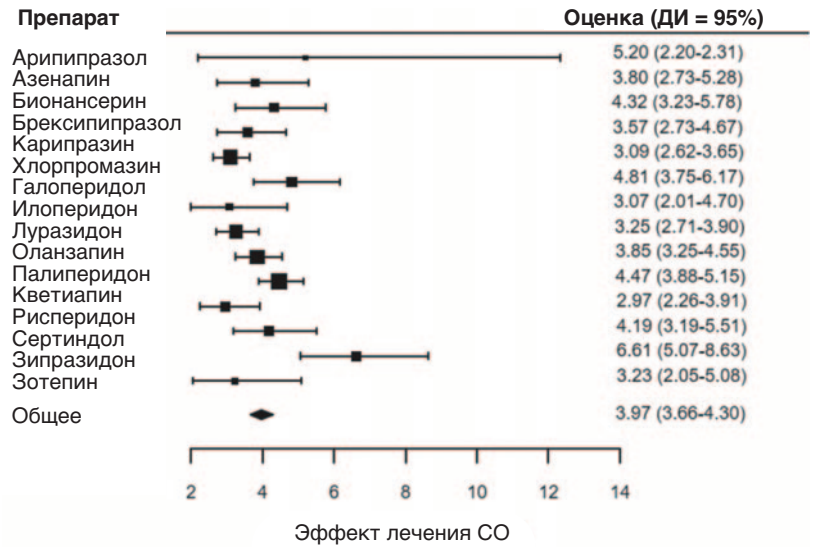

Рисунок 5. Положительные симптомы: метаанализ оценок стандартного отклонения (SD) внутри исследования эффектов лечения нейролептиками на уровне пациента по сравнению с плацебо

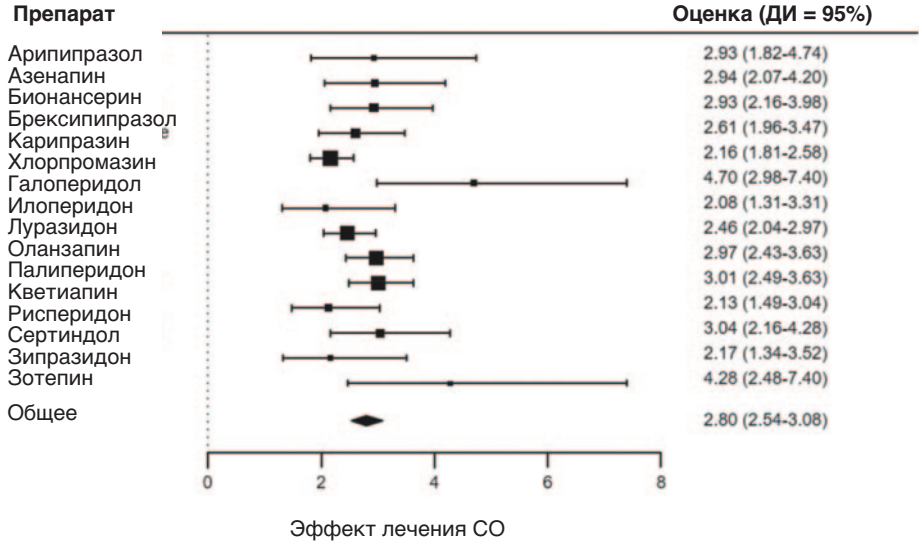

Рисунок 6. Негативные симптомы: метаанализ оценок стандартного отклонения (SD) внутри исследования эффектов лечения нейролептиками на уровне пациента по сравнению с плацебо

В настоящей статье мы устраняем разрыв между выводами метаанализа вариабельности и выводами анализа данных отдельных пациентов и клинического опыта. Мы показываем, что доказательства согласуются с расхождениями в выводах, вытекающими из ранее неточной интерпретации VR. В частности, предыдущие метаанализы вариабельности формально не связывали VR с представляющим интерес результатом: неоднородностью эффектов лечения. Чтобы предпринять этот жизненно важный шаг, мы оценили коэффициент корреляции между реакцией на плацебо и эффектами лечения с помощью трех различных методов. Мы обнаружили, что эта корреляция неизменно отрицательна, и, как результат, наши заключения позволили согласовать несоответствия в результатах метаанализов вариабельности, предыдущих метаанализов данных отдельных пациентов и клинического опыта. Мы предположили, что у взрослых пациентов с шизофренией существует значительная гетерогенность эффектов антипсихотического лечения.

Наш открытый метод оценки индивидуальных эффектов терапии включал расчет ответов на плацебо у лиц, которые ранее получали антипсихотическое лечение. Это неизбежно из-за отсутствия доступных исследований подходящего дизайна у лиц, не принимающих антипсихотические препараты, но у этого есть потенциальные недостатки. В дополнение к возможным эффектам переноса, эффекты отмены и реакции на плацебо взаимосвязаны, и в результате наши оценки изменчивости могут частично отражать изменчивость эффектов отмены. Разделение ответов на абстиненцию и плацебо в перекрестных схемах является сложным, но не невозможным и может быть рассмотрено в исследованиях, направленных на дальнейшее изучение индивидуальной вариабельности ответа[24]. Метод с открытой моделью также предполагает, что изменение тяжести симптомов при применении активного соединения после периода лечения плацебо служит справедливой оценкой эффекта лечения; неизвестно, является ли это полностью оправданным, хотя наши результаты на уровне группы предполагают, что это может быть разумным предположением.

Линейный метод оценки эффектов лечения не нуждался в использовании данных, полученных на этапе прохождения открытой модели, и поэтому не опирался на те же допущения. Тем не менее он оценивает эффекты лечения и

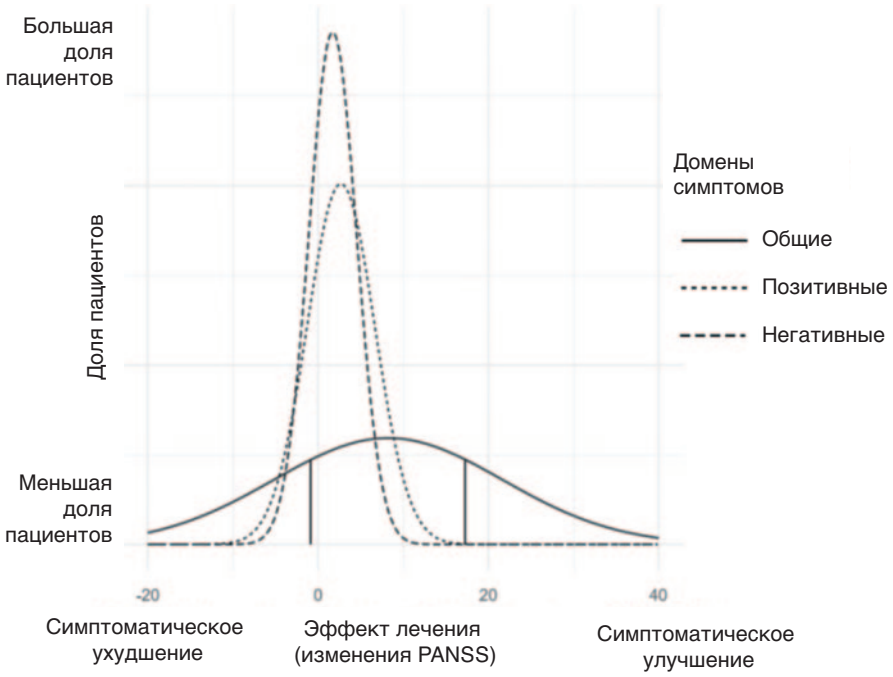

Рисунок 7. Распределение лечебных эффектов при лечении шизофрении антипсихотиками. Площадь под каждой кривой равна 1, т.е. 100% популяции пациентов. В случае общих симптомов сплошные вертикальные линии представляют верхний и нижний квартили. Что касается общих симптомов, то у 25% пациентов эффект лечения оценивается не менее чем в 17,7 балла по шкале PANSS, а у 25% наблюдается отрицательный эффект лечения не менее чем в 0,5 балла. PANSS – шкала положительных и отрицательных синдромов

реакцию на плацебо, предполагая линейные, невзаимодействующие отношения между показателями симптомов и базовыми ко-вариатами возраста, пола и тяжести симптомов. Более того, при учете, что другие ко-вариаты, вероятно, играют значительную роль в определении как реакции на плацебо, так и эффектов лечения, полученные оценки могут быть не совсем точными.

Расчет корреляции эффекта плацебо и лечения на уровне исследования позволяет обойти недостатки анализа на индивидуальном уровне. Этот анализ, однако, сопряжен с риском искажения агрегации («экологическая ошибка»), то есть корреляция, наблюдаемая между исследованиями на уровне исследования, может не отражать корреляцию на индивидуальном уровне.

Тем не менее опасения по поводу этих трех подходов смягчаются согласованностью результатов между ними. Кроме того, априори ожидалась отрицательная корреляция, поскольку больший ответ на плацебо у индивидуума оставляет меньше возможностей для дополнительного эффекта лечения и нет оснований полагать, что какой-либо из методов приведет к смещению в сторону отрицательной корреляции. Кроме того, мы считаем, что наша оценка коэффициента корреляции является наилучшей из имеющихся в настоящее время и ее использование показано, поскольку для принятия какой-либо формы коэффициента требуется сделать какой-либо достоверный вывод из VRs.

Другие психиатрические методы лечения, включая антидепрессанты[6,11] и стимуляцию мозга[10], также недавно были рассмотрены в метаанализах VRs. Как и в случае с первоначальным анализом вариабельности антипсихотических исследований, вывод этих исследований заключался в том, что существует минимальная гетерогенность эффектов лечения. Однако этот вывод зависит от предположения о положительной корреляции между плацебо и эффектами лечения, что, как показывают приведенные выше результаты, вполне может быть не так.

Следующая работа должна быть направлена на выявление корреляции между эффектами терапии и реакцией на плацебо при других расстройствах и при других методах лечения. Оценка этой корреляции позволит определить, существует ли также межиндивидуальная гетерогенность эффектов лечения при этих расстройствах. Было бы также интересно посмотреть, демонстрируют ли показатели результаты, отличные от шкал оценки симптомов, такие как функционирование, побочные эффекты и когнитивные показатели, аналогичную неоднородность эффектов лечения[25].

ВЫВОДЫ

Текущие результаты подтверждают гипотезу о том, что имеется существенная межиндивидуальная гетерогенность с точки зрения симптоматического ответа на антипсихотическое лечение при шизофрении. Эти результаты поддерживают усилия по обеспечению персонализации лечения[1]. Следующая работа должна быть направлена на определение того, какие лекарства и области симптомов с наибольшей вероятностью выиграют от персонализированных точных подходов.

Благодарности

R.A. McCutcheon is supported by the UK National Institute for Health Research (NIHR); T. Pillinger by the NIHR and Maudsley Charity; M. Maslej by a post-doctoral fellowship from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR); O. Efthimiou by the Swiss National Science Foundation (Ambizione grant no. 180083); B.H. Mulsant by the Labatt Family Chair in Biology of Depression in Late-Life Adults at the University of Toronto, the US National Institute of Mental Health and the US Patient-Centered Outcomes Research Institute. A. Cipriani is supported by the NIHR Oxford Cognitive Health Clinical Research Facility, an NIHR Research Professorship (grant no. RP-2017-08-ST2-006), the NIHR Oxford and Thames Valley Applied Research Collaboration and the NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre (grant no. BRC-1215-20005). O.D. Howes is supported by the UK Medical Research Council (grant no. MC_A656_5QD30_2135), the Maudsley Charity (grant no. 666), the Wellcome Trust (grant no. 094849/Z/10/Z) and the NIHR Biomedical Research Centre at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London. The funders had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The views ex-

pressed are those of the authors and not necessarily those of the funding bodies. Supplementary information on the study is available at https://zenodo.org/record/5896334#.Ye5UQljP2rM.

Библиография

1. Maj M., van Os J., De Hert M .et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. World Psychiatry 2021; 20:4–33.
2. Maj M., Stein D.J., Parker G. et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. World Psychiatry 2020; 19:269–93.
3. Stein D.J., Craske M.G., Rothbaum B.O. et al. The clinical characterization of the adult patient with an anxiety or related disorder aimed at personalization of management. World Psychiatry 2021; 20:336–56.
4. Salazar De Pablo G., Studerus E., Vaquerizo-Serrano J. et al. Implementing precision psychiatry: a systematic review of individualized prediction models for clinical practice. Schizophr Bull 2021; 47:284–97.
5. McCutcheon R.A., Pillinger T., Mizuno Y. et al. The efficacy and heterogeneity of antipsychotic response in schizophrenia: a meta-analysis. Mol Psychiatry 2021; 26:1310–20.
6. Guo X., McCutcheon R.A., Pillinger T. et al. The magnitude and heterogeneity of antidepressant response in depression: a meta-analysis of over 45,000 patients. J Affect Disord 2020; 276:991–1000.
7. Winkelbeiner S., Leucht S., Kane J.M. et al. Evaluation of differences in individual treatment response in schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. JAMA Psychiatry 2019; 76:1063–73.
8. Maslej M.M., Furukawa T.A., Cipriani A. et al. Individual differences in response to antidepressants. JAMA Psychiatry 2021; 78:490–7.
9. Volkmann C., Volkmann A., Müller C.A. On the treatment effect heterogeneity of antidepressants in major depression: a Bayesian meta-analysis and simulation study. PLoS One 2020; 15:1–22.
10. Homan S., Muscat W., Joanlanne A. et al. Treatment effect variability in brain stimulation across psychiatric disorders: a meta-analysis of variance. Neurosci Biobehav Rev 2021; 124:54–62.
11. Munkholm K., Winkelbeiner S., Homan P. Individual response to antidepressants for depression in adults-a meta-analysis and simulation study. PLoS One 2020; 15:1–16.
12. Leucht S., Leucht C., Huhn M. et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. Am J Psychiatry 2017; 174:927– 42.
13. Zhu Y., Li C., Huhn M. et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27:835–44.
14. Rabinowitz J., Werbeloff N., Caers I. et al. Determinants of antipsychotic response in schizophrenia. J Clin Psychiatry 2014; 75:e308–16.
15. Furukawa T.A., Levine S.Z., Tanaka S. et al. Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics: participant-level meta-analysis of 6 placebo-controlled studies. JAMA Psychiatry 2015; 72:14–21.
16. Volkmann A. On the relationship between treatment effect heterogeneity and the variability ratio effect size statistic. arXiv 2020:2006.11848.
17. Yale University Open Data Access (YODA) clinical trials database. https:// yoda.yale.edu.
18. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987; 13:261–76.
19. Overall J.E., Gorham D.R. The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol Rep 1962; 10:799–812.
20. Leucht S., Rothe P., Davis J.M. et al. Equipercentile linking of the BPRS and the PANSS. Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23:956–9.
21. Tognin S., Van Hell H.H., Merritt K. et al. Towards precision medicine in psychosis: benefits and challenges of multimodal multicenter studies – PSYSCAN: translating neuroimaging findings from research into clinical practice. Schizophr Bull 2020; 46:432–41.
22. Fernandes B.S., Williams L.M., Steiner J. et al. The new field of "precision psychiatry". BMC Med 2017; 15:1–7.
23. Insel T.R., Cuthbert B.N. Brain disorders? Precisely. Science 2015; 348:499–500.
24. Arnold S.E., Betensky R.A. Multicrossover randomized controlled trial designs in Alzheimer Disease. Ann Neurol 2018; 84:168–75.
25. Falkai P., Schmitt A. The need to develop personalized interventions to improve cognition in schizophrenia. World Psychiatry 2019; 18:170.

DOI:10.1002/wps.20977