

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ 15 АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: МЕТА-АНАЛИЗ МНОЖЕСТВЕННЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

С. Лёхт, А. Киприани, Л. Спинели, Д. Мавридис, Д. Орей, Ф. Рихтер,
М. Самара, К. Барбуи, Р. Р. Энгель, Дж. Р. Геддес, В. Кисслинг, М.П. Стапф,
Б. Лэссиг, Дж. Саланти, Дж. М. Дэвис

Германия, Италия, Греция, Великобритания, США

Во введении авторы указывают, что шизофрения является тяжелым заболеванием, входящим в перечень первых 20 причин инвалидности по всему миру [33]. Указывается, что расчетная стоимость применения антипсихотиков второго поколения в 2014 году составит² 14,5 миллиарда долларов США [2]. При этом возникает вопрос, являются ли вновь регистрируемые антипсихотики эффективными в стоимостном отношении. Ранее опубликованные «парные» мета-анализы [8, 13, 24] не прояснили иерархию препаратов по эффективности и переносимости, поскольку многие антипсихотики прямо не сравнивались друг с другом [25], и проведенный анализ не мог интегрировать все доказательства, полученные при использовании различных препаратов сравнения.

Целью данного исследования являлось сопоставление двух классических антипсихотиков первого поколения (галоперидол и хлорпромазин) и 13 антипсихотиков второго поколения при их применении у больных шизофренией с построением иерархии эффективности, риска прекращения лечения и развития выраженных побочных эффектов.

Авторы указывают, что используемый метод мета-анализа множественных терапевтических подходов позволяет интегрировать результаты прямых и косвенных сравнений антипсихотиков. Подобный подход использовался ранее для большого депрессивного расстройства [6] и биполярной мании [5]. Представленный в данной статье анализ касался случаев шизофрении и расстройств шизофренического спектра (шизоаффективного расстройства,

шизофреноформного расстройства, бредового расстройства). Поскольку мета-анализ множественных терапевтических подходов требует гомогенной выборки [4, 30], исключались рандомизированные контролируемые исследования пациентов с преобладанием негативных расстройств, с сопутствующей соматической патологией, резистентностью и исследования при стабилизированных состояниях (главным образом, исследования профилактической терапии).

Авторы оценивали публикации, в которых сопоставляемые 15 антипсихотиков назначались перорально в качестве монотерапии, однако с возможностью титровать дозу в зависимости от состояния больных. В случаях, когда применяемая в исследовании доза была фиксированной, учитывали целевую дозу до максимальной, установленной на основе международного исследовательского консенсуса доз антипсихотиков [12] и соответствующей данным, приводимым в других исследованиях [3, 16, 27]. Только 40 из 474 (8%) исследований с активным контролем были на данном основании исключены и не вошли в анализ чувствительности.

При отборе публикаций авторы в первую очередь учитывали работы, представленные в предшествующих систематических обзорах [1, 17, 22–24, 25, 28]. Далее, был изучен специализированный регистр Кокрейновской группы по шизофрении [7], базы данных Medline, Embase, PsycINFO, Кокрейновский центральный регистр контролируемых исследований (the Cochrane Central Register of Controlled Trials) и *Clinical Trials.gov* для работ, опубликованных до 1 сентября 2012 г. Поиск осуществлялся по международным непатентованным названиям антипсихотиков, а также по наименованиям потенциальных побочных эффектов (QT*, электрокард*, арит*, ЭКГ, пролактин*). Кроме того, изучались отчеты Управления по контролю за оборо-

¹Расширенный реферат статьи Leucht S., Cipriani A., Spinesi L., Mavridis D., Örey D., Richter F., Samara M., Barbui C., Engel R.R., Geddes J.R., Kissling W., Stapf M.P., Lässig B., Salanti G., Davis J.M. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. 2013. Vol. 382. P. 951–962.

²Статья была опубликована в 2013 г. (ред.).

том пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США), списки литературы научных обзоров, имеющих отношение к теме данного анализа [9, 14], вебсайты фармакологических компаний и другие источники. Были исключены исследования с высоким риском систематических ошибок, приводящие неполные данные, открытые исследования и работы из Китая (поскольку многие из них не использовали соответствующие рандомизационные процедуры и не раскрывали методик [35]). В анализ не были включены исследования, дизайн которых предусматривал переход из одной группы в другую.

При анализе оценивались изменения тяжести расстройств по шкале PANSS [20] или BPRS [29]. Кроме того, анализировались все случаи выбывания из исследования (по любым причинам), прибавка в весе, использование антипаркинсонических средств для коррекции экстрапирамидных побочных эффектов, уровень пролактина, удлинение интервала QTc и наличие седации. Поскольку мета-анализ множественных терапевтических подходов требует гомогенной выборки, авторы сосредоточились только на исследованиях купирующей терапии длительностью 6 недель (если эти данные не были доступны, использовались результаты в интервале 4–12 недель).

Всего было выделено 212 исследований, опубликованных в период октябрь 1955 – сентябрь 2012 года, включающих 43 049 участников. Средняя длительность заболевания у них составляла 12,4 лет (стандартное отклонение (СО)=6,6), средний возраст – 38,4 лет (СО=6,9). В 9 исследованиях изучались пациенты с первым эпизодом; 144 исследования (68%) поддерживались фармацевтическими ком-

паниями; 13 исследований были односторонне слепыми, остальные (199; 94%) – двойными слепыми.

Результаты лечения при применении каждого из исследованных препаратов были выше, чем при использовании плацебо (величина эффекта от –0,33 до –0,88), причем клозапин был эффективнее других антипсихотиков (табл. 1). Эффект следующих за клозапином амисульприда, оланзапина и рисперидона был значимо выше других изученных препаратов, кроме палиперидона и зотепина. Однако величина эффекта в этих случаях была небольшой (от –0,11 до –0,33).

Выбывание из исследований использовалось как показатель приемлемости лечения (табл. 2). Все препараты (кроме зотепина) по этому критерию были лучше, чем плацебо. Отношение шансов (ОШ) колебалось в пределах от 0,43 для амисульприда до 0,80 для галоперидола; число больных, которых необходимо пролечить, чтобы получить один благоприятный исход (NNT) – от 6 до 20 соответственно.

При сравнении препаратов между собой уровень выбывания был значительно ниже для амисульприда (ОШ 0,53–0,71; NNT 8–14), оланзапина (ОШ 0,58–0,76; NNT 9–17), клозапина (ОШ 0,57–0,67; NNT 9–12), палиперидона (ОШ 0,60–0,71; NNT 9–14) и рисперидона (ОШ 0,66–0,78; NNT 11–18) по сравнению с другими препаратами. Галоперидол был хуже кветиапина (ОШ 1,32; NNT 15) и арипипразола (ОШ 1,33; NNT 15).

Все препараты (кроме галоперидола, zipрасидона и луразидона) способствовали большей прибавке веса по сравнению с плацебо (табл. 3). Оланзапин и следующий за ним зотепин статистически значимо

Таблица 1

Иерархия эффективности антипсихотиков

Иерархия препаратов	Стандартизованная разность средних	95% доверительный интервал
Клозапин	-0,88	-1,03÷073
Амисульприд	-0,66	-0,78÷0,53
Оланзапин	-0,59	-0,65÷0,53
Рисперидон	-0,56	-0,63÷0,50
Палиперидон	-0,50	-0,60÷0,39
Зотепин	-0,49	-0,66÷0,31
Галоперидол	-0,45	-0,51÷0,39
Кветиапин	-0,44	-0,52÷0,35
Арипипразол	-0,43	-0,52÷0,34
Сертиндол	-0,39	-0,52÷0,26
Зипрасидон	-0,39	-0,49÷0,30
Хлорпромазин	-0,38	-0,54÷0,23
Азенапин	-0,38	-0,51÷0,25
Луразидон	-0,33	-0,45÷0,21
Илоперидон	-0,33	-0,43÷0,22

Таблица 2

Иерархия выбывания пациентов из исследований различных антипсихотиков

Иерархия препаратов	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Амисульприд	0,43	0,32÷0,57
Оланзапин	0,46	0,41÷0,52
Клозапин	0,46	0,32÷0,65
Палиперидон	0,48	0,39÷0,58
Рисперидон	0,53	0,46÷0,60
Арипипразол	0,61	0,5÷0,72
Кветиапин	0,61	0,52÷0,71
Хлорпромазин	0,65	0,5÷0,84
Зотепин	0,69	0,41÷1,04
Азенапин	0,69	0,54÷0,86
Илоперидон	0,69	0,56÷0,84
Зипрасидон	0,72	0,59÷0,86
Луразидон	0,77	0,61÷0,96
Сертиндол	0,78	0,61÷0,98
Галоперидол	0,8	0,71÷0,90

опережали большинство других препаратов по влиянию на вес. Клозапин, илоперидон, хлорпромазин, сертиндол, кветиапин, рисперидон и палиперидон были связаны с большей прибавкой веса по сравнению с галоперидолом, зипрасидоном, луразидоном, арипипразолом, амисульпридом и азенапином. Другие отличия не были статистически значимы за исключением илоперидона, способствующего большей прибавке веса по сравнению с палиперидоном, рисперидоном и кветиапином.

Таблица 3

Иерархия препаратов по влиянию на вес

Иерархия препаратов	Стандартизованная разность средних	95% доверительный интервал
Галоперидол	0,09	-0,00÷0,17
Зипрасидон	0,10	-0,02÷0,22
Луразидон	0,10	-0,02÷0,21
Арипипразол	0,17	0,05÷0,28
Амисульприд	0,20	0,05÷0,35
Азенапин	0,23	0,07÷0,39
Палиперидон	0,38	0,27÷0,48
Рисперидон	0,42	0,33÷0,50
Кветиапин	0,43	0,34÷0,53
Сертиндол	0,53	0,38÷0,68
Хлорпромазин	0,55	0,34÷0,76
Илоперидон	0,62	0,49÷0,74
Клозапин	0,65	0,31÷0,99
Зотепин	0,71	0,47÷0,96
Оланзапин	0,74	0,67÷0,81

Таблица 4

Иерархия антипсихотиков по развитию экстрапирамидных побочных эффектов

Иерархия препаратов	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Клозапин	0,3	0,12÷0,62
Сертиндол	0,81	0,47÷1,3
Оланзапин	1,00	0,73÷1,33
Кветиапин	1,01	0,68÷1,44
Арипипразол	1,20	0,73÷1,85
Илоперидон	1,58	0,55÷3,65
Амисульприд	1,60	0,88÷2,65
Зипрасидон	1,61	1,05÷2,37
Азенапин	1,66	0,85÷2,93
Палиперидон	1,81	1,17÷2,69
Рисперидон	2,09	1,54÷2,78
Луразидон	2,46	1,55÷3,72
Хлорпромазин	2,65	1,33÷4,76
Зотепин	3,01	1,38÷5,77
Галоперидол	4,76	3,70÷6,04

При применении клозапина, сертиндола, оланзапина, кветиапина, арипипразола, илоперидона, амисульприда и азенапина частота развития экстрапирамидных побочных эффектов (ЭПЭ) не отличалась от плацебо (табл. 4). Наименьшее количество ЭПЭ по сравнению с другими препаратами развивалось при использовании клозапина (ОШ 0,06–0,40; NNT 5–9); за ним следовали сертиндол, оланзапин и кветиапин. Наибольшее количество ЭПЭ по сравнению с другими препаратами наблюдалось при назначении галоперидола (за исключением зотепина и хлорпромазина, для которых различия с другими препаратами в пользу последних было статистически не значимым – ОШ 0,06–0,52; NNT 5–11). При применении зотепина, хлорпромазина, луразидона, рисперидона и палиперидона количество ЭПЭ было выше по сравнению с другими препаратами.

Арипипразол, кветиапин, азенапин, хлорпромазин и илоперидон не способствовали существенному повышению уровня пролактина по сравнению с плацебо (табл. 5). В то же время, палиперидон, рисперидон и галоперидол опережали другие препараты по влиянию на этот показатель. Галоперидол повышал уровень пролактина в большей степени, чем оставшиеся препараты за исключением хлорпромазина и сертиндола. Клозапин и зотепин не могли быть включены в анализ, поскольку единственное прямое сравнение между ними не было связано с другими препаратами «в сети». Кроме того, отсутствовали приемлемые данные для амисульприда.

При назначении луразидона, арипипразола, палиперидона и азенапина не обнаруживалось значитель-

Таблица 5

Иерархия антипсихотиков по влиянию на повышение уровня пролактина

Иерархия препаратов	Стандартизованная разность средних	95% доверительный интервал
Арипипразол	-0,22	-0,46÷0,03
Кветиапин	-0,05	-0,23÷0,13
Азенапин	0,12	-0,12÷0,37
Оланзапин	0,14	+0,00÷0,28
Хлорпромазин	0,16	-0,48÷0,80
Илоперидон	0,21	-0,09÷0,51
Зипрасидон	0,25	0,01÷0,49
Луразидон	0,34	0,11÷0,57
Сертиндол	0,45	0,16÷0,74
Галоперидол	0,70	0,56÷0,85
Рисперидон	1,23	1,06÷1,40
Палиперидон	1,30	1,08÷1,51
Амисульприд (нет данных)	–	–
Клозапин (нет данных)	–	–
Зотепин (нет данных)	–	–

ного влияния на удлинение интервала QTc по сравнению с плацебо (табл. 6). Стандартизированная разность средних для других препаратов колебалась от пограничных 0,11 для галоперидола до выраженных 0,90 для сертиндола.

Амисульприд, палиперидон, сертиндол и илоперидон не обнаруживали существенных отличий от плацебо по выявляемому седативному эффекту (табл. 7). Для других препаратов при сравнении с плацебо отношение шансов колебалось от 1,84 для арипипразола до 8,82 для клозапина; число больных на один случай побочной реакции (NNH) составляло 10 и 2 соответственно.

Анализ чувствительности показал устойчивость полученных результатов в отношении эффективности лечения и экстрапирамидных побочных эффектов. Большинство отмеченных исключений касалось азенапина: его относительная эффективность повышалась с 13 до 7 места при исключении из анализа сравнений с плацебо. При исключении крупного исследования с отрицательным результатом препарат также улучшал свою позицию, перемещаясь на 9 место.

Доза галоперидола ниже 12 мг в день (или 7,5 мг в день) была связана с меньшим количеством экстрапирамидных побочных эффектов по сравнению со случаями использования более высоких доз, однако по-прежнему частота их развития была выше, чем при применении других антипсихотиков. По эффективности низкие дозы галоперидола значимо не отличались от высоких.

Хлорпромазин в дозе выше 600 мг в день (или 500 мг в день) был более эффективен, чем при использовании более низких доз (14 место) с незначи-

тельными отличиями в отношении развития побочных эффектов.

В небольших исследованиях отмечена тенденция обнаруживать более высокую эффективность исследуемого препарата по сравнению с плацебо, однако это оказывало лишь незначительное влияние на ранжирование препаратов.

При проведении мета-регрессионного анализа или анализа чувствительности ни один из других учитываемых факторов не оказывал существенного влияния на результаты, касающиеся эффективности и экстрапирамидных побочных эффектов.

Таким образом, авторы данного мета-анализа на основе полученных результатов ранжировали антипсихотики по их эффективности и переносимости. Указывается, что предложенная иерархия устойчива по отношению ко многим источникам систематических ошибок, в том числе касающихся используемых в исследованиях доз препаратов. Например, критика данных о преимуществах в эффективности антипсихотиков второго поколения, полученных при сравнении с галоперидолом, основывалась на указании, что эти результаты могут быть связаны с дозировками последнего. Однако, как было показано в данном мета-анализе, исключение из анализа всех парных исследований с галоперидолом как препаратом сравнения не повлияло на построенную иерархию эффективности антипсихотиков.

FDA по-прежнему требует проведения плацебо-контролируемых исследований для всех новых антипсихотиков. Хотя увеличение эффекта плацебо [21] вызывает беспокойство, проведенный чувствительный анализ с исключением всех сравнений с

Таблица 6

Иерархия антипсихотиков по влиянию на удлинение интервала QTc

Иерархия препаратов	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Луразидон	-0,10	-0,21÷0,01
Арипипразол	0,01	-0,13÷0,15
Палиперидон	0,05	-0,18÷0,26
Галоперидол	0,11	0,03÷0,19
Кветиапин	0,17	0,06÷0,29
Оланзапин	0,22	0,11÷0,31
Рisperидон	0,25	0,15÷0,36
Азенапин	0,30	-0,04÷0,65
Илоперидон	0,34	0,22÷0,46
Зипрасидон	0,41	0,31÷0,51
Амисульприд	0,66	0,39÷0,91
Сертиндол	0,90	0,76÷1,02
Клозапин (нет данных)	–	–
Хлорпромазин (нет данных)	–	–
Зотепин (нет данных)	–	–

Таблица 7

Иерархия антипсихотиков по выраженности седативного эффекта

Иерархия препаратов	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Амисульприд	1,42	0,72÷2,51
Палиперидон	1,40	0,85÷2,19
Сертиндол	1,53	0,82÷2,62
Илоперидон	1,71	0,63÷3,77
Арипипразол	1,84	1,05÷3,05
Луразидон	2,45	1,31÷4,24
Рisperидон	2,45	1,76÷3,35
Галоперидол	2,76	2,04÷3,66
Азенапин	3,28	1,37÷6,69
Оланзапин	3,34	2,46÷4,50
Кветиапин	3,76	2,68÷5,19
Зипрасидон	3,80	2,58÷5,42
Хлорпромазин	7,56	4,78÷11,53
Зотепин	8,15	3,91÷15,33
Клозапин	8,82	4,72÷15,06

плацебо не повлиял на полученные результаты, за исключением случаев с назначением азенапина, когда эффективность оказалась выше.

Четыре наиболее эффективных антипсихотика появились раньше других, и результаты изучения их эффективности могли быть связаны с этим фактом, в частности, с отличиями изученной популяции больных. Однако два мета-регрессионных анализа, учитывающих год публикации данных, не внесли поправок в иерархию результатов. Пример палиперидона (одобрен FDA в 2007 году), являющегося активным метаболитом рисперидона (одобрен FDA в 1993 году) и имеющего тот же самый рецепторный профиль [10], подтверждает сделанные выводы: препараты расположены в иерархическом списке друг за другом по большинству изученных показателей (кроме седации и пролонгации интервала QTc), и палиперидон оказался эффективнее ряда препаратов, разработанных раньше него.

Указывается, что различия антипсихотиков по эффективности невелики (стандартизированная разность средних 0,1–0,55; медиана 0,24) и менее выражены, чем по побочным эффектам. Однако и при сравнении с плацебо преимущества антипсихотиков также умеренны (0,33–0,88; медиана 0,44), что говорит, по мнению авторов, о клинической значимости этих, даже не очень выраженных различий.

И, наконец, поскольку большинство исследований клозапина было проведено при терапевтической резистентности, считается, что данный препарат имеет преимущества только в аналогичных случаях. Однако, учитывая проведенный анализ, в том числе, и в отношении случаев без резистентности, авторы распространяют полученные выводы на всех больных. При этом ограничивает надежность подобного заключения тот факт, что сравнения проводились достаточно давно, с использованием антипсихотиков первого поколения. В предшествующем традиционном мета-анализе авторов [25] клозапин не обнаруживал преимущества в отношении антипсихотиков второго поколения при их прямом парном сравнении.

Авторы использовали уровень выбывания из исследований как показатель приемлемости терапии. Полученные результаты продемонстрировали, что эффективные препараты давали наименьший уровень выбывания из исследований (хотя галоперидол – препарат, имевший наивысший уровень выбывания, находился в середине списка по эффективности).

В рандомизированных контролируемых исследованиях больных шизофренией большая часть участников выбывала из них в связи с неэффективностью (40%), а не в связи с побочными эффектами (17%) [21]: для пациентов более важным аспектом была эффективность, а не переносимость [11]. В данном мета-анализе использовался более нейтральный показатель – выбывание вследствие любых причин,

поскольку, как указывают его авторы, клиницисты могут интуитивно ассоциировать термин «приемлемость терапии» в большей степени с ее переносимостью, чем эффективностью.

Препаратом, вызывавшим наибольшее количество экстрапирамидных побочных эффектов, являлся галоперидол; за ним следовали зотепин и хлорпромазин. При этом частота развития ЭПЭ при назначении хлорпромазина значимо не отличалась от большинства антипсихотиков второго поколения. Пять антипсихотиков второго поколения способствовали развитию ЭПЭ, частота развития которых превышала таковой при назначении плацебо. Таким образом, дихотомия по уровню развития ЭПЭ между антипсихотиками первого и второго поколений не представляется возможной.

Прибавка веса и связанные с этим метаболические проблемы в большинстве случаев коррелируют с использованием новых антипсихотических препаратов. В наибольшей степени эти особенности характерны для оланзапина, зотепина и клозапина, и некоторые руководства не рекомендуют использование оланзапина в качестве препарата выбора для больных с первыми психотическими эпизодами [3]. Однако только для зипрасидона и лurasидона (наряду с галоперидолом) прибавка веса не отличалась от плацебо. Напротив, хлорпромазин относился к наиболее «плохой» в этом отношении группе препаратов. Эти результаты демонстрируют, что седативные, низкопотентные антипсихотики первого поколения могут способствовать прибавке веса, и дихотомия по этому признаку между антипсихотиками первого и второго поколений также является чрезмерным упрощением [24].

Клозапин и хлорпромазин являются несомненно седативными препаратами. Хорошие в данном отношении результаты амисульприда могут объясняться отсутствием блокады гистаминергических рецепторов. Незначительный седативный эффект палиперидона может быть связан с медленным механизмом его высвобождения, что предотвращает пики концентрации в плазме после приема препарата. Нельзя не учитывать, что развивающаяся седация нередко транзиторна и, кроме того, может провоцироваться приемом бензодиазепинов, который допускается при приведении клинических исследований.

Антипсихотики значительно различаются по своему влиянию на интервал QTc: от практически отсутствия отличий при сравнении с плацебо до показателей на одно стандартное отклонение хуже (сертиндол). Как было показано в крупном рандомизированном контролируемом исследовании (n=9 858) сертиндол увеличивал кардиальную смертность по сравнению с рисперидоном [32]. В другом исследовании [31] не было выявлено увеличения внезапных смертей при использовании зипрасидона (в данном мета-анализе третий по отрицательному влиянию

на указанный показатель) по сравнению с оланзапином ($n=18\ 154$). Амисульприд в ряде руководств рассматривается как мягкий препарат в этом отношении, однако этот результат может ухудшаться при его передозировке [18]. Данные о влиянии на интервал QTc отсутствовали для клозапина, хлорпромазина и зотепина.

Различия антипсихотиков по влиянию на уровень пролактина весьма значительны. Так, палиперидон и рисперидон увеличивают пролактин более, чем на 1 стандартное отклонение по сравнению с плацебо; арипипразол, являясь парциальным допаминовым агонистом, снижает его уровень (хотя и статистически не значимо). Пригодные для анализа данные по амисульприду отсутствуют, но высокий риск развития гиперпролактинемии при его применении широко известен [34].

Отмечается, что анализ мог бы быть распространен на ряд «старых» препаратов, например, перфеназин и сульпирид, обнаруживающих хорошую эф-

фективность [19, 26], однако число релевантных исследований весьма невелико [15].

Авторы указывают, что выводы их исследования не могут быть распространены на больных с преобладанием негативной симптоматики, резистентных пациентов, а также больных, находящихся в стабильном состоянии, то есть на все случаи, которые были исключены из анализа, чтобы избежать неомогенности выборки. Кроме того, длительность изученных исследований ограничивалась 6 неделями, что указывает на необходимость в дальнейшем провести подобный анализ и для длительных клинических исследований, хотя их число остается небольшим.

Таким образом, антипсихотические препараты различаются по целому ряду показателей, и их подразделение на первое и второе поколение является недостаточным. Построение иерархии по 7 основным доменам должно облегчить для клиницистов выбор препарата для конкретного пациента и учитываться в клинических руководствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams C.E., Awad G., Rathbone J., Thornley B. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 2: CD000284.
2. BCC Research. Antipsychotic drugs: technologies and global markets. <http://www.bccresearch.com/report/antipsychotic-drugs-markets-phm063a.html> (accessed May 8, 2013).
3. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L. et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements // *Schizophr. Bull.* 2010. Vol. 36. P. 71–93.
4. Caldwell D.M., Gibb D.M., Ades A.E. Validity of indirect comparisons in meta-analysis // *Lancet.* 2007. Vol. 369. P. 270.
5. Cipriani A., Barbui C., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet.* 2011. Vol. 378. P. 1306–1315.
6. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet.* 2009. Vol. 373. P. 746–758.
7. Cochrane Schizophrenia Group. Cochrane Schizophrenia Group Specialised Register. <http://szg.cochrane.org/cochrane-schizophrenia-group-specialised-register> (accessed May 8, 2013).
8. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. Vol. 60. P. 553–564.
9. De Hert M., Yu W., Detraux J., Smeets K., van Winkel R., Correll C.U. Body weight and metabolic adverse effects of aripiprazole, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis // *CNS Drugs.* 2012. Vol. 26. P. 733–759.
10. Dolder C., Nelson M., Deyo Z. Paliperidone for schizophrenia // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2008. Vol. 65. P. 403–413.
11. Donnelly L., Waraich P.S., Adams C.E. et al. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia // *Coch. Database Syst. Rev.* 2002; 2: CD001951.
12. Gardner D.M., Murphy A.L., O'Donnell H., Centorrino F., Baldessarini R.J. International consensus study of antipsychotic dosing // *Am. J. Psychiatry.* 2010. Vol. 167. P. 686–693.
13. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // *BMJ.* 2000. Vol. 321. P. 1371–1376.
14. Hartling L., Abou-Setta A.M., Dursun S., Mousavi S.S., Pasichnyk D., Newton A.S. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Int. Med.* 2012. Vol. 157. P. 498–511.
15. Hartung B., Wada M., Laux G., Leucht S. Perphenazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD003443.
16. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *World J. Biol. Psychiatry.* 2012. Vol. 13. P. 318–378.
17. Irving C.B., Adams C.E., Lawrie S. Haloperidol versus placebo for schizophrenia // *Coch. Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD003082.
18. Isbister G.K., Balit C.R., Macleod D., Duffull S.B. Amisulpride overdose is frequently associated with QT prolongation and torsades de pointes // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 30. P. 391–395.
19. Jones P.B., Barnes T.R.E., Davies L. et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia – cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1) // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. Vol. 63. P. 1079–1086.
20. Kay S.R., Fiszbein A. The positive and negative symptom scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1987. Vol. 13. P. 261–275.
21. Khin N.A., Chen Y.F., Yang Y., Yang P., Laughren T.P. Exploratory analyses of efficacy data from schizophrenia trials in support of new drug applications submitted to the US Food and Drug Administration // *J. Clin. Psychiatry.* 2012. Vol. 73. P. 856–864.
22. Leucht C., Kitzmantel M., Chua L., Kane J., Leucht S. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia // *Coch. Database Syst. Rev.* 1: CD004278.
23. Leucht S., Arbter D., Engel R.R., Kissling W., Davis J.M. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials // *Mol. Psychiatry.* 2009. Vol. 14. P. 429–447.
24. Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R.R., Li C., Davis J.M. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // *Lancet.* 2009. Vol. 373. P. 31–41.
25. Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2009. Vol. 166. P. 152–163.
26. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 1209–1223.
27. NICE. Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update). London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
28. Nussbaum A., Stroup T.S. Paliperidone for schizophrenia // *Coch. Database Syst. Rev.* 6: CD006369.
29. Overall J.E., Gorham D.R. The Brief Psychiatric Rating Scale // *Psychol. Rep.* 1962. Vol. 10. P. 790–812.
30. Song F., Xiong T., Parekh-Burke S. et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study // *BMJ.* 2011. Vol. 343. P. d4909.
31. Strom B.L., Eng S.M., Faich G. et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18 154 patients with schizophrenia: the ziprasidone observational study of cardiac outcomes (ZODIAC) // *Am. J. Psychiatry.* 2011. Vol. 168. P. 193–201.
32. Thomas S.H., Drici M.D., Hall G.C. et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort

- prospective study (SCoP) // Acta Psychiatr. Scand. 2010. Vol. 122. P. 345–355.
33. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2012. Vol. 380. P. 2163–2196.
34. Wetzel H., Grunder G., Hillert A. et al. Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology – a double-blind controlled study comparing a selective D-2-like antagonist to a mixed D-1-/D-2-like antagonist // Psychopharmacology. 1998. Vol. 137. P. 223–232.
35. Wu T.X., Li Y.P., Liu G.J. et al. Investigation of authenticity of 'claimed' randomized controlled trials (RCTs) and quality assessment of RCT reports published in China // XIV Cochrane Colloquium. Dublin, 2006.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ 15 АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: МЕТА-АНАЛИЗ МНОЖЕСТВЕННЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

С. Лёхт, А. Киприани, Л. Спинели, Д. Мавридис, Д. Орей, Ф. Рихтер, М. Самара, К. Барбуи, Р.Р. Энгель, Дж.Р. Геддес, В. Кисслинг, М.П. Стапф, Б. Лэссиг, Дж. Саланти, Дж.М. Дэвис

Целью данного исследования являлась разработка иерархии эффективности, риска прекращения терапии и побочных эффектов антипсихотиков. Был проведен мета-анализ множественных терапевтических подходов (использовались как прямые, так и косвенные сравнения) рандомизированных контролируемых исследований 15 антипсихотиков. Отбирались слепые рандомизированные контролируемые исследования больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. Основной задачей было изучение эффективности лечения. Также изучались количество случаев выбывания из исследования (по всем причинам), прибавка веса, экстрапирамидные побочные эффекты, увеличе-

ние уровня пролактина, удлинение интервала QTc и седация. Всего было выявлено 212 отвечающих критериям отбора исследований, включающих сведения о 43 049 пациентах. Полученные результаты указывают на недостаточность классификации антипсихотиков на препараты первого и второго поколений. Распределение (иерархия) препаратов по степени выраженности признаков в различных доменах должна помочь клиницистам сделать выбор определенного антипсихотика для конкретного пациента. Эти результаты должны учитываться также организаторами здравоохранения и при пересмотрах клинических руководств.

Ключевые слова: мета-анализ, антипсихотики, шизофрения.

COMPARATIVE EFFICACY AND TOLERABILITY OF 15 ANTIPSYCHOTIC DRUGS IN SCHIZOPHRENIA: A MULTIPLE-TREATMENTS META-ANALYSIS

S. Leucht, A. Cipriani, L. Spineli, D. Mavridis, D. Örey, F. Richter, M. Samara, C. Barbui, R.R. Engel, J.R. Geddes, W. Kissling, M.P. Stapf, B. Lässig, G. Salanti, J.M. Davis

We aimed to integrate the available evidence to create hierarchies of the comparative efficacy, risk of all-cause discontinuation, and major side-effects of antipsychotic drugs. We did a multiple-treatments meta-analysis (which uses both direct and indirect comparisons) of randomised controlled trials to compare 15 antipsychotic drugs. Blinded, randomised controlled trials of patients with schizophrenia or related disorders were eligible. The primary outcome was efficacy. We also examined all-cause discontinuation, weight gain, extrapyramidal side-effects, prolactin increase,

QTc prolongation, and sedation. We identified 212 suitable trials, with data for 43 049 participants. Our findings challenge the straightforward classification of antipsychotics into first-generation and second-generation groupings. Rather, hierarchies in the different domains should help clinicians to adapt the choice of antipsychotic drug to the needs of individual patients. These findings should be considered by mental health policy makers and in the revision of clinical practice guidelines.

Key words: meta-analysis, antipsychotics, schizophrenia.

Prof. Stefan Leucht – Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, 81675 Munich, Germany; e-mail: stefan.leucht@lrz.tum.de