

Эффективность и безопасность антипсихотических препаратов с точки зрения психиатров: сравнительный анализ карипразина и рисперидона

Efficacy and safety profiles of antipsychotic drugs as viewed by psychiatrists: a comparative analysis of cariprazine and risperidone

doi: 10.17816/CP12049

Оригинальное исследование

Anton Gvozdetskii, Alla Dobrovolskaya,
Galina Prokopovich, Aleksandr Sofronov

North-Western State Medical University named after
I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Антон Гвоздецкий, Алла Добровольская,
Галина Прокопович, Александр Софронов

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Physicians hold the belief that the treatment outcomes and the treatment strategy they eventually adopt is largely determined by the differences in medications. Despite numerous studies focusing on the decisionmaking processes of psychiatrists, including the choice of antipsychotics when prescribing pharmacotherapy, the impact of therapeutic drug profiling on physicians' decision-making remains poorly comprehended.

AIM: The aim of this study is to assess the quantitative differences in perceptions of antipsychotics by psychiatrists using cariprazine and risperidone as examples.

METHODS: A total of 79 psychiatrists were interviewed anonymously in St. Petersburg, Russia. The physicians documented the clinical advantages they perceived drugs to possess relative to one another, following a predetermined principle: $A > B$, $A = B$, $A < B$ (2-AC protocol). The comparison is based on eleven parameters that assess the effectiveness and safety of cariprazine or risperidone. It has been hypothesized that the pattern of responses (qualitative difference) and the degree of preference for each drug (quantitative difference) may not align with the data in the original meta-analyses.

RESULTS: The perception parameter exhibited a greater difference than anticipated ($\delta = 0.889$), while the threshold for differentiating between the drugs was lower ($\tau = 1.001$). The response pattern only aligned with theory by 44.37%. The dispersion of responses was associated with the length of work experience.

CONCLUSION: The perceived difference between the drugs significantly deviates from the theoretical data, both in terms of strength of perception and pattern (quantitative and qualitative differences).

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Врачи придерживаются мнения, что результаты лечения и стратегия лечения, которую они в конечном итоге принимают, в значительной степени определяются различиями в лекарственных препаратах.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные процессам принятия решений психиатрами, в том числе выбору антипсихотиков при назначении фармакотерапии, влияние терапевтического профилирования препаратов на принятие решений врачами остается малоизученным.

ЦЕЛЬ: Цель данного исследования — оценить количественные различия в восприятии антипсихотиков психиатрами на примере карипразина и рисперидона.

МЕТОДЫ: Опросили 79 врачей-психиатров в Санкт-Петербурге (Россия) с помощью слепого опросника. Врачи фиксировали клинические преимущества, которыми, по их мнению, обладают препараты по сравнению друг с другом, следуя заранее определенному принципу: $A > B$, $A = B$, $A < B$ (протокол 2-AC). Сравнение проводилось по одиннадцати параметрам, оценивающим эффективность и безопасность карипразина или рисперидона. Была выдвинута гипотеза, что паттерн ответов (качественные различия) и степень предпочтения каждого препарата (количественные различия) могут не совпадать с данными оригинальных метаанализов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Параметр восприятия показал большую разницу, чем предполагалось ($\delta = 0,889$), в то время как порог различения препаратов оказался ниже ($\tau = 1,001$). Паттерн ответов соответствовал теоретическому только на 44,37%. Разброс ответов был связан со стажем работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Воспринимаемые различия между препаратами значительно отклоняются от теоретических данных как по силе восприятия, так и по паттерну (количественные и качественные различия).

Keywords: *schizophrenia; decision-making; medication prescribing; Thurstonian model; 2-AC protocol*

Ключевые слова: *шизофрения; принятие решений; назначение препарата; Терстоновская модель; 2-AC протокол*

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — тяжелое психическое расстройство, бремя которого растет во всем мире [1]. Назначение антипсихотической терапии является основным медицинским вмешательством при данном расстройстве [2]. Традиционно антипсихотики подразделяются на первое и второе поколения. Объединяющим признаком антипсихотиков первого поколения является прямая блокада D2-дофаминовых рецепторов [3]. Создание клозапина и попытки воспроизведения его уникального рецепторного профиля позволили выделить второе поколение антипсихотиков [4], для которых характерно значительное сродство к другим рецепторам, таким как серотониновым 5-HT_{2A}, гистаминовым H₁ и другим [4–6]. В последнее время из второго поколения стали выделять подгруппу антипсихотиков (третье поколение), главная особенность которых — парциальный агонизм к D₂/D₃ рецепторам [3, 4, 6]. На момент написания настоящей статьи этим свойством обладают арипипразол, брекспипразол и карипразин.

Выбор конкретного антипсихотика для лечения является многокомпонентной задачей, так как необходимо учитывать не только проявления заболевания и сопутствующую патологию, но и фармакологический профиль препаратов [7]. Существует большое количество препаратов, каждый из которых характеризуется своим профилем терапевтической активности и безопасности [5, 8]. Однозначная рекомендация по выбору конкретного наименования — клозапина — существует только для случая резистентной формы шизофрении [9]. В современных клинических рекомендациях также нет единства в выборе поколения антипсихотиков [5, 10]. В целом, отсутствуют четкие критерии выбора конкретного препарата для лечения шизофрении [11].

Тем не менее на практике врачи регулярно принимают решение о назначении конкретного препарата. Считается, что выбор врача обусловлен двумя основными критериями: вероятность того, что препарат будет эффективен в борьбе с заболеванием (эффективность) и вероятность того, что в результате применения не возникнут побочные эффекты

(безопасность) [12–14]. Непосредственно на принятие решения влияют две системы: «система один» (интуитивная, автоматическая, основанная на опыте и аффекте) и «система два» (аналитическая, медленная, вербальная, логическая) [15, 16]. На сегодняшний день показана высокая роль бессознательного («система один») при принятии клинических решений [16]. Например, убежденность в эффективности и безопасности антипсихотиков второго поколения является более сильным аргументом при назначении препарата, нежели опровергающие ее данные [13]. На выбор поколения антипсихотика влияет стаж работы врача [17, 18], что косвенно подтверждает роль опыта при принятии решений. Таким образом, кроме эффективности и безопасности на принятие медицинских решений влияют разнообразные факторы, такие как, например, когнитивные искажения [19].

Несмотря на большое количество выполненных исследований, все еще существует необходимость в дальнейшем изучении процесса принятия решений. Нам не удалось найти ни одного исследования, в котором оценивались бы количественные различия в восприятии препаратов, и это стало причиной нашего решения провести настоящее исследование. Мы предполагали, что мнения психиатров не будут совпадать с эталонными различиями между препаратами, известными из метаанализов. Предпочтение, разумеется, будет отдано препарату с длительной историей применения, то есть рисперидону. Чтобы проверить эту гипотезу, были сформулированы статистические теории: а) структура ответов полностью совпадает со структурой исходных различий между препаратами; б) параметры количественной оценки восприятия и процесса принятия решений соответствуют исходным данным.

Отклонение этих статистических гипотез стало бы подтверждением наших исследовательских гипотез.

МЕТОДЫ

Формирование выборки

Объектом исследования являются субъективные оценки психиатров, работающих в государственной системе здравоохранения, относительно выбора антипсихотиков. Анкеты были распространены среди неограниченного числа психиатров. Требования к заполнению анкеты следующие:

- 1) наличие действующего документа, дающего право на оказание медицинской помощи в области психиатрии;
- 2) опыт применения карипразина для лечения шизофрении — более 5 пролеченных пациентов;
- 3) опыт применения рисперидона для лечения шизофрении — более 5 пролеченных пациентов.

Возврат заполненной анкеты являлся подтверждением согласия на участие в исследовании.

Отбор участников

Для набора участников в исследование применялась стратегия квотной выборки. В каждом государственном учреждении здравоохранения (3 психиатрической больницы, 2 психиатрических больницы с диспансером, 10 психоневрологических диспансеров) врачам-психиатрам предлагалась для заполнения анонимная анкета с вопросами. Место практической работы (амбулатория, дневной стационар, круглосуточный стационар) было квотной характеристикой. На каждую квоту предполагалось равное количество двух вариантов анкеты.

Поскольку анкетирование не требовало предоставления информации о пациенте, исследование было освобождено от этической экспертизы. Участникам была дана гарантия того, что будут предприняты все попытки обеспечить конфиденциальность ответов на вопросы анкеты. Административное принуждение исключалось при формировании выборки. Возвращение анонимной анкеты рассматривалось как свидетельство информированного согласия и добровольности участия в исследовании. Подход к проведению исследования соответствовал этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации.

Модель сравнения препаратов

Если свойства объектов могут быть описаны интервальными величинами, то разница по шкале измерения будет количественным показателем отличий. Однако этот вариант не подходит для случаев, когда инструменты измерения недоступны или связаны с оценочным суждением. Нарушение принципа эквидистантности приводит к несостоятельности прямого вычисления классических характеристик (суммарный балл, среднее арифметическое) и применения таких статистических моделей, как линейная регрессия, дисперсионный анализ и т. п. [20]. Для такого типа данных

естественным выбором является порядковая регрессия [21]. Детали по рейтинговой модели изложены в Приложении А (в Дополнительных файлах).

В описанной методике используется классический сенсометрический протокол 2-альтернативного принудительного выбора с опцией «нет различий» (2-АС) [22]. Этот протокол обычно используется для определения предпочтения продукта. В данном конкретном исследовании мы стремились оценить восприятие психиатрами выраженности конкретного атрибута препарата, основываясь на их индивидуальном профессиональном опыте.

Переменные

Для сравнения были выбраны препараты рисперидон и карипразин. Рисперидон — старейший антипсихотик второго поколения [4]. В свое время эксперты расценивали его как препарат выбора для лечения шизофрении [23]. Рисперидон занимал лидирующие позиции в рейтинге назначений препаратов [13], и в месте проведения данного исследования — Санкт-Петербурге — ситуация была аналогичной [24]. Кроме узнаваемости и широкой известности рисперидона, на выбор повлияло его использование в качестве препарата сравнения в исследованиях карипразина [25–27].

Карипразин — новый препарат среди антипсихотиков. Это частичный агонист дофаминовых рецепторов D3/D2 с преимущественным воздействием на D3-рецепторы. В основе создания препарата лежало несколько предположений: сродство к D2-рецепторам является обязательным, частичный агонизм или антагонизм к D3-рецепторам может улучшить когнитивные функции и снизить риск каталепсии, кроме того, препарат должен обладать большим сродством к D3-рецепторам [28]. Для карипразина показана эффективность в отношении основных симптомов шизофрении, в том числе при первом психотическом эпизоде, и хорошая переносимость [29–31]. Есть данные, свидетельствующие о высокой эффективности карипразина у пациентов с преобладающей негативной симптоматикой [25–27, 32].

Для построения модели сравнения препаратов использовались метаанализы М. Nuhn и соавт. [8] и Т. Pillinger и соавт. [33]. Исходными данными послужили результаты всех сетевых анализов: общее изменение симптомов, позитивные симптомы, негативные симптомы, депрессивные симптомы, все случаи

прекращения участия в исследовании до его окончания, увеличение массы тела, использование антипаркинсонических средств, акатизия, увеличение уровня пролактина, удлинение интервала QT, седация, антихолинергические побочные эффекты [8], рост показателей общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, глюкозы [33]. Использование поверхности под кривой кумулятивного ранжирования позволило выделить три позиции превосходства рисперидона, десять сопоставимых позиций и четыре позиции превосходства карипразина (3 – 10 – 4). Такое распределение результатов описывается теоретическими параметрами $\delta = 0,147$ и $\tau = 1,167$. Для обнаружения расчетных цифр потребовалось бы 928 ответов (мощность — 80%, доверительная вероятность — 95%).

Для снижения трудоемкости исследования рассматриваемые позиции были проанализированы на предмет их возможного исключения из анализа. Первой исключенной характеристикой стало общее изменение симптомов. Как правило, общий балл рассчитывается как сумма субшкал. Поскольку существует отдельная информация про негативные и позитивные симптомы, нет необходимости включения в анализ суммарного балла. Исключение прекращения участия в исследовании по любой причине связано с невозможностью оценки в клинической практике. Потребность в антипаркинсонической терапии не в полной мере отражала оценку возникновения паркинсонизма, поэтому была исключена. Исключение двух преимущественных характеристик для рисперидона и одной нейтральной характеристики привело к излишне оптимистичной разнице между препаратами (ряд 1 – 9 – 4, $\delta = 0,636$, $\tau = 1,436$, 54 наблюдения).

Также в эксперимент не включались показатели липопротеидов высокой, низкой плотности и триглицеридов по следующим причинам. Общий холестерин является композицией липопротеидов и обладает наилучшей стандартизацией при лабораторном исследовании по сравнению с другими липидами и липопротеидами [34]. Замена нескольких параметров одной общей переменной являлась способом упрощения модели. Кроме того, исключение лабораторного показателя ЛПНП, для которого показано преимущество карипразина, стало способом частично компенсировать исключение двух преимущественных характеристик рисперидона. Таким образом,

Таблица 1. Используемые характеристики карипразина и рисперидона в исследовании

Параметр	Среднее значение [95% ДИ]	Преимущество по результатам метаанализов
«+» Позитивные симптомы (ССР)	-0,30 [-0,46; -0,15]	Рisperидон
«+» Негативные симптомы (ССР)	-0,04 [-0,17; 0,08]	Нет разницы
«+» Депрессивные симптомы (ССР)	0,14 [-0,15; 0,43]	Нет разницы
«-» Увеличение массы (кг)	0,71 [-0,09; 1,51]	Нет разницы
«-» Акатизия (ОР)	0,79 [0,50; 1,37]	Нет разницы
«-» Подъем пролактина (нг/мл)	41,17 [34,63; 47,74]	Карипразин
«-» Удлинение интервала QT (мс)	6,22 [1,58; 11,01]	Карипразин
«-» Седация (ОР)	1,79 [1,14; 3,23]	Карипразин
«-» Антихолинергические эффекты (ОР)	0,91 [0,56; 1,54]	Нет разницы
«-» Холестерол (ССР)	0,15 [-0,02; 0,31]	Нет разницы
«-» Глюкоза (ССР)	-0,18 [-0,50; 0,14]	Нет разницы

Примечание: ССР — стандартизированная средняя разница, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, «+» — преимущество оценивалось по большей относительности выраженности эффекта, «-» — преимущество оценивалось по меньшей относительной выраженности эффекта.

для обнаружения разницы между ответами в последовательности «Рisperидон» — «Нет разницы» — «Карипразин» (1 – 7 – 3) потребовалось 79 наблюдений (δ — 0,517, τ — 1,372).

Кроме количественной разницы между препаратами (параметры δ и τ) возможно обнаружение качественных различий в восприятии. Количественная разница не отражает соответствие ответов исходному терапевтическому профилю препаратов. Поэтому качественная сторона восприятия оценивалась долей соответствия ответов респондентов исходно принятым преимуществам. В табл. 1 приведены исходные данные из приложений к метаанализам и принятые решения по каждому свойству препарата.

Вводная часть анкеты включала в себя вопросы, касающиеся стажа работы, места работы (амбулаторная служба, дневной стационар, круглосуточный стационар), назначения препаратов и количества пролеченных пациентов. Первый вопрос основной части касался непосредственного выбора между карипразином и рисперидоном в максимально неопределенных обстоятельствах. Во втором вопросе респондента просили попарно сравнить три фактора, которые наиболее важны при назначении лекарств: доступность и наличие льготного лекарственного обеспечения,

эффективность препарата и профиль побочных эффектов. Поскольку эти два вопроса являются предметом отдельного анализа, в данной работе они не используются. Для противодействия эффекту последовательности все анкеты были разделены на два варианта. В вопросах 1 и 3 первого варианта список ответов начинался с карипразина, а второго — с рисперидона. В вопросе 2 последовательность пар сравнения была зеркальной в каждом из вариантов. Данный подход соответствует требованиям, предъявляемым к протоколу 2-АС [35]. В Приложении Б приведен пример анкеты, которая предлагалась для заполнения.

Статистический анализ

Для описания категориальных переменных использовались абсолютные значения и доли от целого — n (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывались средним (M). При необходимости приводились 95%-ные доверительные интервалы для вычисляемых параметров (lwr ; upr). Также вычислялись минимальное и максимальное значение ($| \min$; $\max |$).

Плановое количество респондентов рассчитывалось при помощи функции $twoACpwr$, а параметры дискриминации — функцией $twoAC^1$. Для учета

¹ Christensen R, Brockhoff P (2023). *sensR: Thurstonian Models for Sensory Discrimination*. R package version 1.5–3. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=sensR>.

повторных измерений количество необходимых ответов приравнивалось к количеству требуемых анкет. Описание протокола 2-АС и его технической реализации дано в публикации разработчика библиотеки *sensR* [22]. Соответствие паттерна ответов результатам метаанализа выполнялось при помощи библиотеки *opa*², предназначенной для проверки соответствия наблюдаемой структуры ответов гипотетическому распределению [36]. Производились расчеты процента корректной классификации (РСС) и коэффициента случайности результата (*c-value*). Для определения относительной разницы в ответах [37] использовалось вычисление мультиномиального распределения с 95%-ным доверительным интервалом функцией *MultinomCI*³. Ассоциация между переменными оценивалась порядковой регрессией⁴. Сила ассоциации между переменными представлялась в виде отношения шансов и 95%-ного доверительного интервала (*odds [lwr; upr]*). Все расчеты производились на языке программирования Rv4.2.3⁵.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего опросили 79 врачей-психиатров. Средний стаж работы по специальности составил 11,0 (9,4, 12,7) лет, наименьший — 2 года, наибольший — 40 лет. Продолжительность использования карипразина варьировалась от 5 до 48 месяцев, рисперидона — от 11 до 264 месяцев. Субъективная оценка количества пролеченных пациентов карипразином равна 10,5 (8,6, 12,5), рисперидоном — 360,1 (95,3, 624,9). Распределение врачей в зависимости от их рабочего места было следующим: амбулатория — 34,1%, дневной стационар — 32,9%, круглосуточный стационар — 32,9%.

В табл. 2 приведено распределение ответов на вопросы по восприятию клинической разницы между препаратами. При анализе соответствия паттерна ответов респондентов гипотетической модели установлено, что только 44,37% ($c < 0,001$) соответствовали гипотезе.

При анализе профиля ответов было обнаружено, что большинство респондентов считают рисперидон (0,57 (0,43; 0,72)) более эффективным с точки зрения устранения позитивных симптомов. Однако это не отличалось от доли тех, кто сообщил о сопоставимом антипсихотическом эффекте между препаратами (0,42 (0,28; 0,57)). Преимущество карипразина в подавляющем большинстве случаев наблюдалось в отношении его влияния на негативные (0,94 (0,89; 0,99)) и депрессивные (0,72 (0,61; 0,84)) симптомы. Карипразин также был оценен как более безопасный, чем рисперидон, в отношении риска следующих побочных эффектов: седативный эффект (0,77 (0,67; 0,88)), увеличение веса (0,82 (0,73; 0,92)) и повышение уровня пролактина (0,77 (0,67; 0,88)). Риск антихолинергических побочных эффектов (0,70 (0,58; 0,83)), удлинения интервала QT (0,86 (0,78; 0,95)), повышения уровня глюкозы (0,76 (0,66; 0,88)) и холестеринемии (0,82 (0,73; 0,92)) был оценен как сопоставимый между препаратами. Большинство респондентов оценили риск развития акатизии как сопоставимый (0,42 (0,27; 0,58)), но это мало чем отличалось от доли тех, кто считал карипразин более безопасным (0,27 (0,11; 0,43)).

При расчете параметров восприятия были получены следующие результаты: δ — 0,889 (0,774, 1,004), τ — 1,001. Полученный индекс дискриминации больше расчетного, их доверительные интервалы не пересекаются (приорное значение — 0,517 (0,404, 0,630)). Граница категории «Нет разницы» меньше расчетной (приорное τ — 1,372). Результаты указывают на статистически значимую разницу между гипотезой и эмпирическими данными. На рис. 1 приведены индексы дискриминации гипотезы и полученного результата.

Кроме того, была выполнена проверка гипотезы влияния стажа работы на восприятие разницы в препаратах. Добавление возраста в качестве ковариаты улучшило характеристики модели (AIC 1622,97 против 1624,94). Параметр стажа работы преодолел классический порог статистической значимости (0,01 [0,00; 0,02], $p=0,047$). Также произошла коррекция

² Beechey T. (2023). *Opa: An implementation of ordinal pattern analysis*. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=opa>.

³ Signorell A. (2023) *DescTools: Tools for Descriptive Statistics*. R package version 0.99.48.; 2023. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=DescTools>.

⁴ Christensen RHB. (2023). *Ordinal - Regression Models for Ordinal Data*. R package version 2022.11-16.; 2022. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=ordinal>.

⁵ R Core Team (2023). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available online: <https://www.R-project.org/>.

Таблица 2. Распределение ответов на вопросы восприятия разницы препаратов.

Параметр	Рisperидон (доля, [95% ДИ])	Нет разницы (доля, [95% ДИ])	Карипразин (доля, [95% ДИ])	Преимущество по результатам метаанализа	Преимущество по результатам опроса
«+» Позитивные симптомы	0,57 (0,43; 0,72), n=45	0,42 (0,28; 0,57), n=33	0,01 (0,00; 0,17), n=1	Рisperидон	Рisperидон
«+» Негативные симптомы	0,01 (0,00; 0,06), n=1	0,05 (0,00; 0,10), n=4	0,94 (0,89; 0,99), n=74	Нет разницы	Карипразин
«+» Депрессивные симптомы	0,04 (0,00; 0,16), n=3	0,24 (0,13; 0,36), n=19	0,72 (0,61; 0,84), n=57	Нет разницы	Карипразин
«-» Акатизия	0,32 (0,16; 0,48), n=25	0,42 (0,27; 0,58), n=33	0,27 (0,11; 0,43), n=21	Нет разницы	Нет разницы
«-» Антихолинергические симптомы	0,03 (0,00; 0,16), n=2	0,70 (0,58; 0,83), n=55	0,28 (0,16; 0,41), n=22	Нет разницы	Нет разницы
«-» Седация	0,00 (0,00; 0,11), n=0	0,23 (0,13; 0,34), n=18	0,77 (0,67; 0,88), n=61	Карипразин	Карипразин
«-» Набор массы	0,01 (0,00; 0,11), n=1	0,16 (0,08; 0,26), n=13	0,82 (0,73; 0,92), n=65	Нет разницы	Карипразин
«-» Удлинение интервала QT	0,00 (0,00; 0,09), n=0	0,86 (0,78; 0,95), n=68	0,14 (0,06; 0,23), n=11	Карипразин	Нет разницы
«-» Увеличение пролактина	0,00 (0,00; 0,11), n=0	0,23 (0,13; 0,34), n=18	0,77 (0,67; 0,88), n=61	Карипразин	Карипразин
«-» Увеличение глюкозы	0,01 (0,00; 0,13), n=1	0,76 (0,66; 0,88), n=60	0,23 (0,13; 0,35), n=18	Нет разницы	Нет разницы
«-» Увеличение холестерина	0,00 (0,00; 0,10), n=0	0,82 (0,73; 0,92), n=65	0,18 (0,09; 0,28), n=14	Нет разницы	Нет разницы

Примечание: n — количество наблюдений, ДИ — доверительный интервал, «+» — преимущество оценивалось по большей относительной выраженности эффекта, «-» — преимущество оценивалось по меньшей относительной выраженности эффекта.

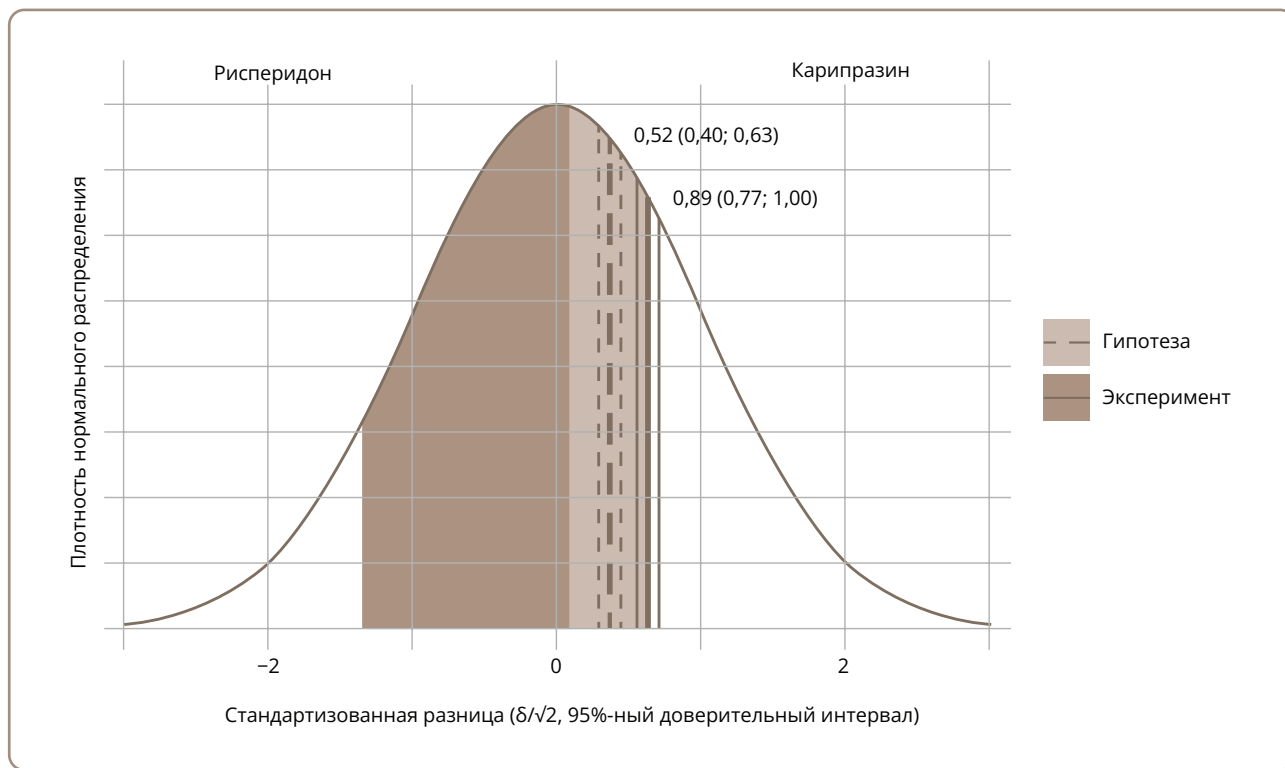


Рисунок 1. Стандартизованное распределение разницы между препаратами.

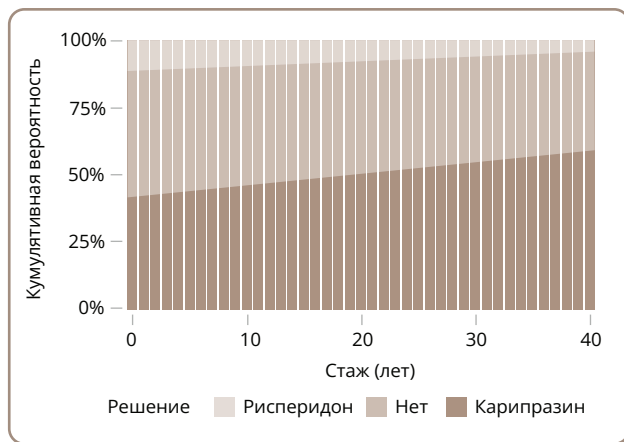


Рисунок 2. Вероятность ответа в зависимости от стажа работы.

параметра δ в сторону небольшого уменьшения (0,725). На рис. 2 отражена взаимосвязь стажа работы и вероятности применения карипразина: при увеличении стажа работы эта вероятность растёт, тогда как доля ответов «Нет разницы» и «Рисперидон» снижается. Ассоциации между соответствием индивидуального паттерна ответов гипотетической модели и стажем работы обнаружено не было ($p=0,870$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью этого исследования была оценка количественных различий в восприятии психиатрами эффективности и безопасности различных антипсихотических препаратов. Применение протокола 2-АС позволило количественно оценить разницу в восприятии препаратов и сравнить ее с эталонной разницей. В качестве эталона были взяты данные метаанализов, по результатам которых были высчитаны базовые значения параметров дискриминации и принятия решения: $\delta = 0,517$, $\tau = 1,372$. По данным анкетирования параметры имели следующие значения: $\delta = 0,889$, $\tau = 1,001$. Также оценивалась качественная сторона восприятия. Полное совпадение структуры ответов данным метаанализов эквивалентно 100% РСС. Наблюдаемое значение 44,37% указывает на несоответствие структуры восприятия врачей-психиатров объективным данным. Таким образом, первая часть гипотезы исследования была подтверждена. Что касается смещения восприятия в пользу рисперидона, то гипотеза не подтвердилась.

Ежедневно врачи принимают решения, последствия которых влияют на жизнь пациентов и общества в целом [38]. Даже в условиях значительной неопределенности врач способен прогнозировать

последствия и находить решения. Цена такой способности — когнитивные искажения и ошибки, которые могут негативно повлиять на конечный результат [19]. По этой причине необходимо внедрение систем поддержки принятия решений, задача которых — минимизация количества ошибочных решений [12]. Функционирование таких систем зависит от заложенной разработчиками информации и алгоритмов. Например, легко реализовать систему выбора препарата при лечении делирия с удлинением интервала QT [39]. Значительно сложнее объективизировать рейтинг антипсихотиков [40].

Создание индекса персонального выбора антипсихотика [40] было одной из попыток составить подобный рейтинг на основе профилей терапевтической активности в исследованиях препаратов методом экспертных оценок. Составление подобного рейтинга на основе численных характеристик возможно на базе крупных метаанализов [8, 33]. Однако данные исследования не учитывают восприятие терапевтической эффективности как врачей, так и пациентов. Известно, что пациенты предпочли бы препараты, меньше всего вызывающие чувство усталости и проблемы с памятью [41]. Также была показана разница подходов к выбору препаратов врачами и пациентами [42], что, на наш взгляд, связано с восприятием собственно проблемы заболевания и путей борьбы с ним.

Восприятие терапевтических свойств препаратов является частным случаем этой общей проблемы. И от исходной информации зависят как предположения, так и принимаемые решения. Это продемонстрировано на примере выполненного исследования. Авторы метаанализа [8] намеренно исключили исследования, посвященные терапевтическому эффекту препаратов у пациентов с преобладающими или заметными негативными симптомами, так как это предмет отдельного исследования [43]. По этой причине в исходной гипотезе предполагалось отсутствие различий между рисперидоном и карипразином по эффективности воздействия на негативную симптоматику. Однако в восприятии врачей очевидна существенная разница между карипразином и рисперидоном в отношении воздействия на негативную симптоматику, так как в практике нет специфического разделения пациентов на подгруппы.

С депрессивной симптоматикой, вероятно, ситуация похожая. Ожидаемая разница между карипразином

и рисперидоном по воздействию на симптомы депрессии была невелика (0,14 (-0,15; 0,43)) [8], хотя на практике она воспринимается как сильная. Полученный результат может быть объяснен тем, что общая оценка складывается из множества факторов. Например, негативные симптомы и симптомы депрессии разделить затруднительно [44, 45]; поэтому нельзя исключить, что отраженный в опыте врачей антидепрессивный эффект мог быть связан с изменением выраженности негативной симптоматики. Следует отметить, что исходные данные касаются только депрессивных симптомов в структуре психотического эпизода, тогда как депрессия при шизофрении является более сложным явлением [46].

Это также может объяснить разницу в оценке интервала QT и наборе массы тела, а не реальных клинических эффектов. Известно, что на карипразине по сравнению с плацебо отмечена тенденция к сокращению интервала QT на -1,45 (-6,20; 3,20) мс, тогда как на рисперидоне доказан эффект увеличения интервала на 4,77 (2,68; 6,87) мс [8]. Однако эти результаты указывают на статистическую разницу, которая может не совпадать с практической значимостью [52]. На наш взгляд, если врачи не замечали критических осложнений при терапии препаратами, то они могли не обратить внимание и на разницу между карипразином и рисперидоном, несмотря на сравнительную безопасность карипразина по этому параметру. Тем не менее, схожая структура различий по критерию набора массы воспринимается иначе. На карипразине среднее увеличение массы тела составило менее одного килограмма (0,73 (-0,06; 1,52)), что сопоставимо с плацебо. На рисперидоне зафиксировано увеличение массы тела более чем на килограмм (1,44 (1,05; 1,83)). Казалось бы, вывод должен быть такой же, как при оценке сердечной деятельности, но набор массы тела беспокоит пациентов [41, 42], и они, скорее всего, обращают внимание на эту проблему в своих жалобах. С другой стороны, врачи также обеспокоены риском увеличения массы тела у пациентов [42]. Это может послужить объяснением того, почему статистически незначимая разница между карипразином и рисперидоном (0,71, (-0,09; 1,51) кг) воспринимается как преимущество карипразина.

Наконец, необходимы пояснения по поводу ассоциации стажа работы с индексом дискриминации.

Мы ожидали, что бóльший стаж работы врача должен был связан с увеличением количества ответов «рисперидон» по параметрам, которые не являются преимущественными для рисперидона. Гипотеза основывалась на предпочтении антипсихотиков первого поколения врачами с бóльшим стажем работы [17, 18]. По аналогии, более «старый» препарат — рисперидон, воспринимался бы более предпочтительным, однако гипотеза не подтвердилась. На наш взгляд, оценка эффективности и безопасности не равна принятию решения по выбору препарата. Необходимы дальнейшие исследования с целью выявления причин и механизмов влияния стажа работы на восприятие разницы между препаратами.

Ограничения

Во-первых, исследование ограничивалось субъективным выбором исходных параметров для создания модели. Модель базировалась на результатах двух сетевых метаанализов и не включала в себя все терапевтические свойства препаратов. Кроме того, при упрощении исследовательской модели не удалось равномерно исключить преимущества для препаратов. Поэтому набор тестируемых параметров нельзя признать идеально сбалансированным. Во-вторых, местом проведения. Все врачи-респонденты являлись сотрудниками государственных учреждений Санкт-Петербурга. Мы полагаем, что в других городах и регионах России результат может отличаться от полученного. В-третьих, результаты проведенного исследования нельзя рассматривать как руководство к тому или иному действию в клинической практике. В-четвертых, по результатам нельзя судить о терапевтических свойствах препаратов, так как целью исследования была оценка восприятия врачей-психиатров, а не оценка лекарственных препаратов в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Насколько нам известно, текущее исследование является первым, в котором параметризуются характеристики безопасности и эффективности с использованием сенсометрической теории. Впервые была выявлена количественная разница в восприятии терапевтических свойств нейрорепетитивных препаратов на примерах карипразина и рисперидона. Клиницисты обычно воспринимают различия между лекарственными

средствами, и эти различия более резкие, чем ожидалось. Характер воспринимаемых различий не полностью согласуется с результатами клинических испытаний. Этот результат может быть учтен при обновлении клинических рекомендаций и дальнейшей разработке систем поддержки принятия решений.

История публикации

Статья поступила: 30.06.2023

Статья принята: 04.12.2023

Публикация: 14.12.2023

Вклад авторов: Алла Добровольская, Александр Софронов: разработка дизайна исследования, окончательное редактирование текста рукописи; Галина Прокопович: разработка анкеты получение данных для анализа; Антон Гвоздецкий: анализ данных, написание рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в исследование и статью, а также прочитали и одобрили окончательный вариант перед публикацией.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительные файлы

Дополнительные материалы к этой статье можно найти в онлайн-версии по адресу doi:

Приложение А: 10.17816/CP12049-115496

Приложение В: 10.17816/CP12049-145162

Цитировать:

Гвоздецкий А.Н., Добровольская А.Е., Прокопович Г.А., Софронов А.Г. Эффективность и безопасность антипсихотических препаратов с точки зрения психиатров: сравнительный анализ карипразина и рisperидона // Consortium Psychiatricum. Т.4, №4. CP12049. doi: 10.17816/CP12049

Сведения об авторах

***Антон Николаевич Гвоздецкий**, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и наркологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8045-1220>; RSCI: 4430-6841, Scopus AuthorID: 55933857400
E-mail: gvozdetskiy_AN@hotmail.com

Алла Евгеньевна Добровольская, к.м.н., доцент, кафедра психиатрии и наркологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3582-6078>, RSCI: 4423-4454, Scopus AuthorID: 57202999908

Галина Анатольевна Прокопович, к.м.н., доцент, кафедра психиатрии и наркологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7909-6727>, RSCI: 5985-3715, Scopus AuthorID: 57203003009

Александр Генрихович Софронов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, Северо-Западный государственный медицинский университета им. И.И. Мечникова; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6339-0198>, RSCI: 4846-6528, Scopus AuthorID: 57202998979

* автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195-1203. doi: 10.1093/schbul/sby058
2. Remington G, Addington D, Honer W, et al. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *The Canadian Journal of Psychiatry.* 2017;62(9):604-616. doi: 10.1177/0706743717720448
3. Petrova NN, Sofronov AG. Antipsychotics: from first to third generation. *Pharmacy Formulas.* 2020;2(4):82-89. doi: 10.17816/phf55260
4. Millan MJ, Goodwin GM, Meyer-Lindenberg A, Ove Ögren S. Learning from the past and looking to the future: Emerging perspectives for improving the treatment of psychiatric disorders. *European Neuropsychopharmacology.* 2015;25(5):599-656. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.01.016
5. Faden J. How do we select an antipsychotic for those with schizophrenia? *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2019;20(18):2195-2199. doi: 10.1080/14656566.2019.1674284
6. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology.* 2020;172:107704. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107704
7. Kostyuk GP, Reznik AM, Khannanova AN. Comparative analysis of pharmacotherapy sections of national clinical guidelines for diagnosis and therapy of schizophrenia. *Social and clinical psychiatry.* 2015;25(1):87-97.
8. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet.* 2019;394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3
9. Shimomura Y, Kikuchi Y, Suzuki T, et al. Antipsychotic treatment strategies for acute phase and treatment resistance in schizophrenia: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophrenia Research.* 2021;236:142-155. doi: 10.1016/j.schres.2021.07.040
10. Hui CLM, Lam BST, Lee EHM, et al. A systematic review of clinical guidelines on choice, dose, and duration of antipsychotics

- treatment in first- and multi-episode schizophrenia. *International Review of Psychiatry*. 2019;31(5):441-459. doi: 10.1080/09540261.2019.1613965
11. Rogozina MA, Podvigin SN, Azarova AM, Nemyh LS. Peculiarities of hospital treatment of patients with paranoid schizophrenia. *Medical scientific bulletin of central chernozemye*. 2019;(76):3-7.
 12. Baysari MT, Westbrook J, Braithwaite J, Day RO. The role of computerized decision support in reducing errors in selecting medicines for prescription: Narrative review. *Drug Safety*. 2011;34(4):289-298. doi: 10.2165/11588200-000000000-00000
 13. Jauhar S, Guloksuz S, Andlauer O, et al. Choice of antipsychotic treatment by european psychiatry trainees: are decisions based on evidence? *BMC Psychiatry*. 2012;12(1):1-8. doi: 10.1186/1471-244X-12-27
 14. Touchette DR, Gor D, Sharma D, et al. Psychiatrist and psychiatric pharmacists beliefs and preferences for atypical antipsychotic treatments in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Journal of Pharmacy Practice*. 2021;34(1):78-88. doi: 10.1177/0897190019854566
 15. Djulbegovic B, Hozo I, Beckstead J, et al. Dual processing model of medical decision-making. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2012;12(1):94. doi: 10.1186/1472-6947-12-94
 16. Roberts R, Neasham A, Lambrinudi C, Khan A. A thematic analysis assessing clinical decision-making in antipsychotic prescribing for schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):290. doi: 10.1186/s12888-018-1872-y
 17. Hamann J, Langer B, Leucht S, et al. Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia. *AJP*. 2004;161(7):1301-1304. doi: 10.1176/appi.ajp.161.7.1301
 18. Mai Y-C, He X-L, Liu X-B, et al. An analysis of medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*. 2005;9(28):34-35.
 19. Farhadi N, Ezati M, Shojaie AA, et al. Cognitive errors associated with medical decision-making: A systematic review. *CPR*. 2022;1(1):28-49. doi: 10.32598/cpr.1.1.69.1
 20. Liddell TM, Kruschke JK. Analyzing ordinal data with metric models: What could possibly go wrong? *Journal of Experimental Social Psychology*. 2018;79:328-348. doi: 10.1016/j.jesp.2018.08.009
 21. Bürkner PC, Vuorre M. Ordinal regression models in psychology: A tutorial. 2019;2(1):77-101. doi:10.1177/2515245918823199
 22. Christensen RHB, Lee HS, Brockhoff PB. Estimation of the Thurstonian model for the 2-AC protocol. *Food Quality and Preference*. 2012;24(1):119-128. doi: 10.1016/j.foodqual.2011.10.005
 23. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: Methods, commentary, and summary. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64 Suppl 12:5-19.
 24. Sofronov AG, Spikina AA, Parfyonov YuA, Savelyev AP. Dynamics of antipsychotic prescriptions in st.petersburg in 2006-2011. *Social and clinical psychiatry*. 2012;22(4):63-68.
 25. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10074):1103-1113. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30060-0
 26. Németh B, Bendes R, Nagy B, et al. Cost-utility analysis of cariprazine compared to risperidone among patients with negative symptoms of schizophrenia. *Health Policy and Technology*. 2019;8(1):84-91. doi: 10.1016/j.hlpt.2019.01.004
 27. Earley W, Guo H, Daniel D, et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophrenia Research*. 2019;204:282-288. doi: 10.1016/j.schres.2018.08.020
 28. Ágai-Csongor É, Domány G, Nógrádi K, et al. Discovery of cariprazine (RGH-188): A novel antipsychotic acting on dopamine D3/D2 receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2012;22(10):3437-3440. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.03.104
 29. Corponi F, Serretti A, Montgomery S, Fabbri C. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: A meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials. *International Clinical Psychopharmacology*. 2017;32(6):309-318. doi: 10.1097/YIC.0000000000000189
 30. Fagiolini A, Alcalá JÁ, Aubel T, et al. Treating schizophrenia with cariprazine: from clinical research to clinical practice. Real world experiences and recommendations from an international panel. *Annals of General Psychiatry*. 2020;19(1):55. doi: 10.1186/s12991-020-00305-3
 31. Laszlovszky I, Barabássy Á, Németh G. Cariprazine, a broad-spectrum antipsychotic for the treatment of schizophrenia: Pharmacology, efficacy, and safety. *Advances in Therapy*. 2021;38(7):3652-3673. doi: 10.1007/s12325-021-01797-5
 32. Fleischhacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *European Psychiatry*. 2019;58:1-9. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.015
 33. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):64-77. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X
 34. Warnick GR, Kimberly MM, Waymack PP, et al. Standardization of measurements for cholesterol, triglycerides, and major lipoproteins. *Laboratory Medicine*. 2008;39(8):481-490. doi: 10.1309/6UL9RHJH1JFFU4PY
 35. Yang Q, Ng ML. Paired comparison/directional difference test/2- alternative forced choice (2-AFC) test, simple difference test/ same-different test. In: *Discrimination Testing in Sensory Science*. Elsevier; 2017:109-134. doi: 10.1016/B978-0-08-101009-9.00005-8
 36. Grice JW. Observation oriented modeling: Preparing students for research in the 21 century. *Comprehensive Psychology*. 2014;3:05.08.IT.3.3. doi: 10.2466/05.08.IT.3.3
 37. May WL, Johnson WD. Constructing two-sided simultaneous confidence intervals for multinomial proportions for small counts in a large number of cells. *Journal of Statistical Software*. 2000;5(6). doi: 10.18637/jss.v005.i06
 38. Masic I. Medical decision making. *Acta Informatica Medica*. 2022;30(3):230. doi: 10.5455/aim.2022.30.230-235
 39. Kurisu K, Yoshiuchi K. Comparison of antipsychotics for the treatment of patients with delirium and QTC interval prolongation: A clinical decision analysis. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12. doi: 10.3389/fpsy.2021.609678

40. Dijk F van, Wit I de, Blankers M, et al. The personal antipsychotic choice index. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(3):89-99. doi: 10.1055/s-0043-116854
 41. McCrone P, Mosweu I, Yi D, et al. Patient preferences for antipsychotic drug side effects: A discrete choice experiment. *Schizophrenia Bulletin Open*. 2021;2(1):sgab046. doi: 10.1093/schizbullopen/sgab046
 42. Yeo V, Dowsey M, Alguera-Lara V, et al. Antipsychotic choice: Understanding shared decision-making among doctors and patients. *Journal of Mental Health*. 2021;30(1):66-73. doi: 10.1080/09638237.2019.1630719
 43. Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: A systematic review and meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2018;268(7):625-639. doi: 10.1007/s00406-018-0869-3
 44. Krynicki CR, Upthegrove R, Deakin JFW, Barnes TRE. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;137(5):380-390. doi: 10.1111/acps.12873
 45. Meiseberg J, Moritz S. Biases in diagnostic terminology: Clinicians choose different symptom labels depending on whether the same case is framed as depression or schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2020;222:444-449. doi: 10.1016/j.schres.2020.03.050
 46. Mosolov SN. Diagnosis and treatment depression in schizophrenia. *Consortium Psychiatricum*. 2020;1(2):29-42. doi: 10.17650/2712-7672-2020-1-2-29-42
 47. Grjibovski AM, Gvozdeckii AN. Interpretation of and alternatives to p-values in biomedical sciences. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(3):67-76. doi: 10.17816/humeco97249
-