

Несоблюдение режима лечения пациентами с психотическими расстройствами: эпидемиология, предрасполагающие факторы и тактика

John M. Kane¹⁻⁴, Taishiro Kishimoto^{1,3-5}, Christoph U. Correll¹⁻⁴

1Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, North Shore - Long Island Jewish Health System, 75-59 263rd Street, Glen Oaks, New York, NY, USA (США); 2Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA (США); 3Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA (США); 4Hofstra North Shore LIJ School of Medicine, Hempstead, NY, USA (США); 5Keio University School of Medicine, Neuropsychiatry, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan (Япония)

Перевод: Сюняков Т.С.
Редактура: Буховец И.И.

Несмотря на то, что несоблюдение больными терапевтических предписаний является распространенным явлением во всех областях медицины, психотические расстройства с присущими им особенностями повышают его риск. И, хотя низкая приверженность лечению чрезвычайно важна, врачи обычно уделяют слишком мало внимания ее оценке, а, следовательно, прилагают недостаточно усилий для улучшения отношения больных к необходимости соблюдения предписаний на поведенческом уровне. Важным представляется то, что при изучении приверженности лечению на результаты влияет используемая методология, а наиболее часто применяемые с этой целью подходы (простой распрос больных или оценка приверженности по косвенным признакам, относящимся к эффективности и переносимости) имеют низкую валидность. В настоящее время разрабатываются новые технологии, которые позволяют непосредственно оценивать приверженность лечению, дадут врачам возможность в режиме реального времени получать информацию о пациентах и взаимодействовать с ними. Существует несколько способов преодоления проблемы. Среди психосоциальных стратегий наибольшую эффективность продемонстрировали те, которые сочетают в себе холистический подход и воздействуют сразу на многие сферы жизни. Несмотря на то, что инъекционные формы антипсихотических препаратов длительного действия теоретически являются мощным инструментом, гарантирующим приверженность лечению и сигнализирующим о несоблюдении режима терапии, последние рандомизированные контролируемые исследования не выявили их превосходство над пероральными лекарственными формами. Эти данные противоречат национальным когортным исследованиям и исследованиям с зеркальным дизайном, в которые вошли более репрезентативные выборки пациентов, получающих длительно действующие антипсихотические препараты в клинических условиях. Данное несоответствие свидетельствует о том, что рандомизированные клинические исследования не обязательно являются наилучшим способом изучать терапевтические интервенции, целью которых является улучшение приверженности лечению. Очевидно, что феномен отказа от надлежащего приема лечения остается глобальной общественной и медицинской проблемой, несмотря на достижения в области терапии. Как бы то ни было, повышение технологического уровня и приумножение знаний о факторах, оказывающих влияние на приверженность лечению, могут улучшить качество раннего распознавания проблем комплаенса и повысить адекватность терапевтической тактики при ведении больных, особенно пациентов с психотическими расстройствами.

Ключевые слова: некомплаентность, психоз, шизофрения, факторы риска, обследование, вмешательства

(World Psychiatry 2013;12:216-226)

Приверженность терапевтическим назначениям является ключевым моментом медицинской помощи (1), однако в рутинной клинической практике этому феномену уделяется гораздо меньше внимания, чем он того требует. Термины "приверженность", "комплаенс" далеки от того, чтобы идеально отражать суть взаимодействия больного с врачом в отношении приема медикаментов, тем не менее, они широко используются. Нам необходимо разработать более действенные способы, направленные на дестигматизацию проблем, связанных с надлежащим приемом терапии и сформировать более благоприятное окружение, способствующее повышению интереса к психообразованию, совместной выработке решений и принятию ответственности при лечении болезни. Разумеется, что все эти утверждения сделаны на основе предположения о том, что эффективность препаратов (или других методов лечения) зависит от того, насколько правильно они принимаются.

В тех условиях, в которых осуществляется лечение острых состояний, правильность приема лечения контролируется медицинскими работниками, что создает у практикующих врачей обманчивое впечатление, что и после выписки из больницы пациенты продолжают принимать лечение в соответствии с назначенной схемой. Однако терапия многих хронических заболеваний, таких как психотические расстройства, сталкивается с колоссальной проблемой низкой приверженности лечению, что приводит к бесчисленным поступлениям в острые отделения, росту показателя койко-дней и неудовлетворительному исходу заболевания, которых можно было бы избежать (2,3). По приблизительной оценке до 50 % больных, страдающих хроническими заболеваниями, не принимают терапию надлежащим образом уже через 6 месяцев (4). Экономические потери, связанные с низкой приверженностью лечению, только в США достигают 300 миллиардов долларов в год (5). Как было показано, и врачи, и пациенты

переоценивают количество принимаемых больными лекарств (6), кроме того, врачи, в целом, уделяют очень мало времени тому, чтобы разобраться в данном вопросе, который так важен для успеха их усилий (7,8).

Определения и стратегии оценки в данной области сильно различаются. В целом, наиболее простые методики измерения степени приверженности пациентов назначенному лечению по большей части не точны, а наиболее информативные подходы представляются инвазивными и/или высокочастотными (1). Очевидно, что не существует каких-либо универсальных предикторов, которые были бы во всех ситуациях надежными и валидными. Целый ряд факторов влияет на приверженность лечению, поэтому для достижения успеха важно использовать индивидуальный подход.

В настоящем обзоре мы рассматриваем данный вопрос применительно к больным с психотическими расстройствами, в первую очередь, с шизофренией, поднимаем проблемы, связанные с определениями и методами оценки, и приводим обзор данных касательно низкой приверженности лечению среди больных, получающих антипсихотическую терапию как в условиях реальной клинической практики, так и в условиях клинических исследований. В завершение мы обсудим факторы, способствующие ухудшению комплаенса, и стратегии, нацеленные на его улучшение.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И МЕТОДЫ ОЦЕНКИ

В идеале больные должны принимать назначенные им лекарственные препараты в соответствии с предписанной схемой. Однако зачастую приверженность лечению оценивается как «хорошая» (или пациенты воспринимаются как «комплаентные»), если они принимают 70-80 % от положенной дозы. В некоторых

сообщениях предпринимаются попытки разделить приверженность лечению на множество категорий, включая полностью комплаентных, частично комплаентных и некомплаентных больных (9). В некоторых случаях пропуск приема 20-30 % предписанной дозы лекарств может существенным образом сказываться на результативности лечения, а в других может не сказываться никак. На то, к каким последствиям приведет некомплаентность, влияют тип препарата, его лекарственная форма, доза, частота приема, индивидуальные особенности пациента (скорость и степень абсорбции, особенности метаболизма), этап болезни, склонность к обострениям или прогрессирующему течению заболевания. Таким образом, терминология должна различаться, и различается в зависимости от ситуации.

Несмотря на то, что мониторингирование правильности приема препаратов всегда являлось проблемой в медицине, наши возможности точно определить степень комплаентности пациентов весьма ограничены. Доступные способы контроля, в целом, подразделяются на прямые и непрямые (1). Каждый метод имеет свои недостатки, и не существует общепринятого универсального "золотого стандарта", что можно увидеть из данных, приведенных в Табл. 1.

В некоторых ситуациях можно проследить за тем, как пациент проглатывает препарат, при этом такие лекарственные формы как раствор или быстрорастворимые таблетки позволяют облегчить процесс наблюдения. Измерение концентрации лекарственного вещества в крови или других биологических жидкостях может предоставить важную информацию о его всасывании и метаболизме. Однако уровни вещества в крови могут быть недостаточно информативными, если только врач не отследил процесс приема лекарства или не

Таблица 1. Методы мониторинга приверженности к терапии и их недостатки

Метод	Недостатки
Отчет пациента	Ненадежный (забычивость, намеренное сокрытие)
Письменный самоопросник пациента	Ненадежный (забычивость, намеренное сокрытие)
Дневник пациента	Ненадежный (забычивость, намеренное сокрытие)
Отчет/опросник стороннего информатора	Ненадежный (недостаток информации, субъективность)
Подсчет количества таблеток	В определенной степени ненадежный метод, таблетки могут быть не приняты
Клинический ответ/нежелательные эффекты	Ненадежный, поскольку на эффективность/неэффективность и возникновение нежелательных эффектов влияет множество факторов
Оценка физиологического ответа	Ненадежный, поскольку на физиологический ответ влияет множество факторов
Блистерная упаковка	В определенной степени ненадежный метод, таблетки могут быть не приняты
Система MEMS на упаковке препарата	В определенной степени ненадежный метод, таблетки могут быть не приняты
Электронные таблетницы	В определенной степени ненадежный метод, таблетки могут быть не приняты
Учет в аптеке / учет назначений с регистрацией запросов на препарат	В определенной степени ненадежный метод, таблетки могут быть не приняты
Наблюдение за приемом препарата	Чрезвычайно ресурсоемкий метод, может приводить к конфликтам
Измерение содержания препарата в крови / биологических жидкостях	Только с учетом других параметров; улучшение комплаенса перед визитом к врачу ("комплаентность белого халата")
Измерение биомаркеров	Только с учетом других параметров; дополнительная стоимость
Анализ волос	Требует длинных волос, требует забора большого числа волос, необходима специальная лаборатория
Технология цифровой медицинской обратной связи / маркер проглатывания	Требует приема микроэлектронного чипа в таблетке и ношения приемника сигнала на коже; дорогостоящий и нераспространенный в настоящее время метод
MEMS – система мониторинга действий с препаратом	

Заболевание	Число исследований	Некомплаентность
Сахарный диабет	23	32.5%
Болезни легких	41	31.2%
Инфекционные заболевания	34	26.0%
Терминальная стадия почечной недостаточности	20	30.0%
Болезни органа зрения	15	27.4%
Инфекционные заболевания	34	26.0%
Акушерские и гинекологические заболевания	19	25.2%
Болезни уха, носа, горла и полости рта	30	24.9%
Сердечно-сосудистые заболевания	129	23.4%
Заболевания кожи	11	23.1%
Болезни мочеполовой системы и передающиеся половым путем	17	23.0%
Рак	65	20.9%
Желудочно-кишечные расстройства	42	19.6%
Артрит	22	18.8%
ВИЧ/СПИД	8	11.7%

провел фармакокинетического исследования, определяющего, какими "должны быть" концентрации вещества, при условии полной комплаентности пациента. Другим методом может быть добавление к препарату биомаркера. Такие подходы могут оказаться достаточно дорогостоящими и проблематичными как для пациентов, так и для врачей. С другой стороны, существуют определенные обстоятельства, при которых мониторинг концентрации препарата в крови является неотъемлемой частью процесса лечения, например, в случае применения лекарств с установленным терапевтическим окном и/или высоким риском токсичности (например, соли лития).

Косвенные методы контроля включают опрос пациента (самый простой и зачастую самый ненадежный метод). Другими способами оценки приверженности являются отслеживание физиологической реакции, ассоциированной с конкретным препаратом, или использование клинических характеристик терапевтического ответа, но и они связаны с потенциальными проблемами. Множество факторов, помимо лекарственной терапии, играет роль в формировании клинического состояния: например, у некоторых пациентов с шизофренией или биполярным аффективным расстройством на протяжении многих месяцев или даже лет может отмечаться бессимптомное течение заболевания без проведения какой-либо лекарственной терапии.

Общепринятой методикой оценки приверженности лечению является подсчет количества таблеток (т.е., подсчет числа таблеток, оставшихся во флаконе из-под препарата). Однако пациенту ничто не мешает выбросить несколько таблеток или поместить их в другой флакон. Неожиданные визиты домой к пациентам могут позволить обойти эту проблему, но такие усилия не всегда приветствуются. Также нередко применяются системы электронного контроля, например, системы мониторинга действий с препаратом (MEMS), которые присоединяются к крышке флакона (10), однако это тоже дорогостоящий метод. Такое устройство фиксирует дату и время каждого открытия флакона, но не позволяет узнать, действительно ли пациент принял таблетку после того, как открыл флакон.

Также в нашем арсенале имеются электронные таблетницы или контейнеры, которые регистрируют открытие крышки и/или передают сообщение третьему лицу, если таблетница не открывалась (11). Такие устройства требуют начальных инвестиций и никак не гарантируют надежность оценки комплаентности. Позднее была разработана новая технология цифровой медицинской обратной связи, "маркер проглатыва-

ния", который встроен в таблетку или капсулу и при контакте с электролитами желудочного сока испускает уникальный сигнал, передающийся на небольшой приемник, прикрепленный пластырем к телу. Это устройство передает сигнал на сотовый телефон с указанием времени (и даты), когда препарат был принят. Проглатываемый чип выводится с фекалиями, а производимый им сигнал аналогичен тому, который фиксируется при регистрации электрокардиограммы, и не передается за пределы организма человека. Мобильный телефон сохраняет неперсонифицированные данные и периодически передает их на защищенный сервер при помощи зашифрованного соединения. Встроенный в пластырь приемник также фиксирует физиологические параметры, в том числе частоту сердцебиений, положение тела, проводимость кожи, физическую активность и характеристики сна.

Основной предпосылкой, лежащей в основе такого подхода, является то, что в значительном числе случаев, а особенно среди больных с психическими/когнитивными нарушениями, некомплаентность не представляет собой умышленный, осознанный отказ от приема лекарства, и любые технологии, которые путем информирования будут способствовать повышению роли пациента или его опекунов в процессе формирования своего собственного здоровья, позволят укрепить комплаенс. Точные, легко доступные данные о паттерне приема пациентами препаратов могут улучшить данный процесс.

Получение сопутствующих данных о физиологических и поведенческих параметрах (в частности, касающихся сна и активности), в дополнение к информации о характере комплаентности, может позволить получить еще более детальные сведения о состоянии здоровья больного, о необходимых терапевтических стратегиях и эффектах конкретных лекарственных средств.

Пилотное исследование, выполненное на 28 пациентах с шизофренией и биполярным аффективным расстройством, показало, что данный подход является осуществимым и приемлемым для пациентов (12). Мы упоминаем его, как пример техники мониторинга, которая также служит в качестве платформы для "вмешательства", позволяющей улучшить комплаентность. Последующие инновационные технологии позволят улучшить и расширить эти возможности.

Учет назначений с регистрацией запросов на препарат также может использоваться для оценки приверженности лечению. Хотя первоначально эти подходы были доступны только в "закрытых" системах, таких, как Система здравоохранения Министерства по делам ветеранов (Department of Veterans Affairs Health Care

System) и организации по охране здоровья или в платных системах индивидуального обслуживания (например, Medicaid/Medicare), в дальнейшем их использование расширилось (13). Однако полученные с их применением данные также потенциально неполноценны, поскольку заполнение формуляров абсолютно не гарантирует, что препарат принимался. Тем не менее, если пациент не приходит за препаратом, то и регистрация запроса на препарат не производится, а это – отчетливый признак несоблюдения предписаний. Особенно важно анализировать повторную выдачу лекарственных средств по рецепту в долгосрочном периоде, что позволит сформировать такой показатель, как частота повторных обращений за препаратом.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно мета-анализу, в котором рассматривались назначения врачей-непсихиатров (физические упражнения, диета, вакцинация и проч., в том числе прием препаратов) (14), усредненные значения комплаентности были максимальными среди больных ВИЧ (88,3 %, 95 % доверительный интервал (95 % ДИ): 78,9-95,2 %, 8 исследований), и снижались в ряду: артриты (81,2 %, 95 % ДИ: 71,9-89,0 %, 22 исследования), желудочно-кишечные заболевания (80,4 %, 95 % ДИ: 73,9-86,2 %, 42 исследования) и злокачественные новообразования (79,1 %, 95 % ДИ: 75,9-84,2 %, 65 исследований). Средние показатели комплаентности при других соматических расстройствах варьировали между 74 и 77 %: кожные заболевания (76,9 %, 95 % ДИ: 66,5-85,9 %, 11 исследований); сердечно-сосудистые заболевания (76,6 %, 95 % ДИ: 73,4-79,8 %, 129 исследований) и инфекционные заболевания (74,0 %, 95 % ДИ: 67,5-80,0 %, 34 исследования). Худшими показатели комплаентности оказались среди пациентов с легочными заболеваниями (68,8 %, 95 % ДИ: 58,5-75,8 %, 41 исследование) и сахарным диабетом (67,5 %, 95 % ДИ: 58,5-75,8 %, 23 исследования) (14) (табл. 2).

В большинстве исследований при психотической патологии сообщалось о частых случаях отсутствия комплаенса или слабой приверженности лечению (Таблица 3). Исследование, проведенное среди лиц, пользующихся системой Medicaid в округе Сан-Диего, Калифорния (N=2,801), оценило комплаентность пациентов путем анализа аптечных записей между 1998 и 2000 годами. В качестве меры комплаентности использовался показатель совокупного числа дней доступности препарата за время лечения (общее число дней). 24 % всех пациентов с шизофренией оказались комплаентными (соотношение=0,00-0,49), 16 % были частично комплаентными (соотношение = 0,50-0,79), а 19 % получали больше препаратов, чем было запланировано (соотношение > 1,10) (19). По данным аптеки при Министерстве по делам ветеранов, у пациентов, которым назначались антипсихотики между 1998 и 1999 годами (N=63,214), плохая приверженность терапии (определяемая как соотношение числа дней доступности препарата и общего количества дней терапии <0,8) была зарегистрирована в 40 % случаев (20). В другом исследовании (22), также использующем данные Министерства по делам ветеранов за финансовый период 2000-2003гг (N = 34 128) и аналогичные критерии некомплаентности, было показано, что низкая приверженность терапии отмечалась у 36,0-37,1 % пациентов (средний показатель отношения дней наличия лекарственных средств к числу дней за отчетный интервал времени у пациентов с низкой приверженностью составил: 0,42-0,47). Интересной находкой авторов было то, что у некоторых больных в течение длительного времени отмечались колебания уровня приверженности. В целом у 61 % пациентов проблемы с приверженностью возникали в отдельные периоды времени 4-летнего периода, приблизительно у 18 % комплаентность была стабильно низкой, 43 % были нестабильно, а 39 % - стабильно комплаентными (22).

В своем обзоре Lacro et al (17) рассмотрели исследования, опубликованные между 1980 и 2000гг, в которых изучались факторы риска несоблюдения режима лечения у пациентов с шизофренией. В их работу включено 15 кросс-секционных, 14 проспективных и 10 ретроспективных исследований. В каждом исследовании, в среднем, участвовало 110±80 пациентов (медиана=80, диапазон 40-423). Во всех этих исследованиях невзвешенная частота случаев некомплаентности составила 40,5 % (медиана=40 %, диапазон 4-72 %). При отдельном анализе десяти исследований, в которых оценку приверженности лечению производил обученный персонал, а приверженность определялась как “регулярный прием препарата в соответствии с предписанной схемой”, средневзвешенная доля приверженности терапии пациентов составила 41,2 % (медиана =39 %, диапазон 20,0-55,6 %). Если же выбрать только пять исследований, в которых приверженность определялась как “прием препаратов в соответствии с предписанной схемой по крайней мере 75 % времени”, то этот показатель составит 49,5 % (медиана=47,0 %, диапазон 37,7-55,6 %) (17). Nose et al (24) провели систематический обзор исследований, в которых сообщалось о несоблюдении режима приема препаратов и посещениях врача среди амбулаторных больных. В обзор было включено 86 исследований (71 % проспективных, 29 % кросс-секционных), проведенных в США (44 %), Европе (36 %) и других регионах (20 %), с суммарным числом изученных больных 23796 (253,8±440,4 на исследование, медиана = 103, диапазон 20-2257). По результатам данной работы средневзвешенная доля некомплаентных больных в соответствии с определениями, использовавшимися в исследованиях, составила 25,8 % (95 % ДИ: 22,5-29,1 %).

В последних исследованиях распространенность отсутствия или низкой приверженности терапии составила 48,4 % (США, национальное исследование, N = 876, использовался метод самостоятельного сообщения) (16), 11,8 % (Австралия, N = 1825, самоотчет) (25), 40,3 % (Нигерия, N=313, самоотчет) (18), 30 % (Франция, N=291, самоотчет) (23) и 58,4 % (Норвегия, N = 280, концентрация препарата в сыворотке) (15) (Таблица 3). Таким образом, картина распространенности широко варьирует, и преимущественно отражает различия в изучаемых популяциях, терминологии и методах оценки. Следует отметить, однако, что в исследованиях, в которых используется более жесткая методология оценки, например, подсчет количества таблеток, электронный контроль и измерение уровней препарата в крови, выявляются более высокие показатели некомплаентности (14,15,23,33). Кроме того, длительность периода катamnестического наблюдения также влияет на выявляемые показатели некомплаентности.

В отличие от натуралистических исследований, контролируемые условия позволяют оценивать приверженность пациентов к терапии в проспективной манере зачастую более точными методами, такими как подсчет количества таблеток или измерение концентраций препаратов в крови. Помимо этого, поскольку в таких исследованиях лучше известны характеристики больных (включая социо-демографические, диагностические и биологические), становится легче изучать потенциальные предикторы несоблюдения режима приема препаратов. Однако в контролируемых исследованиях часто возникает смещение данных, связанное с отбором, поскольку включаемые в них пациенты должны пройти процедуру подписания информированного согласия и, следовательно, можно ожидать, что они будут более комплаентными и будут отличаться более сохранными когнитивными функциями. Кроме того, участие в контролируемом исследовании изменяет условия предоставления лечения и влияет на опыт больных. Также, пациенты в клинических исследованиях обычно ощущают гораздо больше внимания по

Таблица 3. Исследования некомплаентности больных психотическими расстройствами				
Популяция психотических пациентов	Число пациентов	Тип исследования	Метод оценки	Слабый/отсутствующий комплаенс
Шизофрения, Норвегия (15)	280	Натуралистическое	Концентрация в сыворотке	58.4 %
Шизофрения, США (16)	876	Натуралистическое	Самоотчет больного	48.4 %
Шизофрения, мета-анализ 39 исследований (17)	40-423 на исследование	Смешанный дизайн	Смешанный	40.5 %
Шизофрения, Нигерия (18)	313	Натуралистическое	Самоотчет больного	40.3 %
Шизофрения, пользователи системы Medicaid (19)	2801	Натуралистическое	Документация аптеки	40 %
Шизофрения, США (20)	63,214	Натуралистическое	Документация аптеки	40 %
Шизофрения, первый эпизод, 1 год (21)	400	РКИ	Прекращение терапии вопреки рекомендациям	37.1 % (анализ Кэплана-Мейера); 28.8 % (первичные данные)
Шизофрения, США (22)	34,128	Натуралистическое	Документация аптеки	36.0-37.1 %
Шизофрения, Франция (23)	291	Натуралистическое	Самоотчет больного	30.0 %
Психотические расстройства, мета-анализ 86 исследований (24)	23 796; 20-2257 на исследование	Смешанный дизайн	Смешанный	25.8 %
Психоз, Австралия (25)	1825	Натуралистическое	Самоотчет больного	11.8 %
Шизофрения, первый эпизод, 1 год (26)	498	РКИ	Шкала отчета осведомителя или наблюдателя	11.6 %
Шизофрения, первый эпизод, 1 год (27)	151	РКИ	Исключение из исследования в связи с некомплаентностью (самоотчет больного)	11.3 %
Шизофрения, хроническая, 2 месяца после обострения (28)	300	РКИ	Исключение из исследования в связи с отсутствием приверженности лечению	8.0 %
Шизофрения, хроническая, стабильная, 1 год (29)	365	РКИ	Исключение из исследования в связи с низкой комплаентностью	4.1 %
Шизофрения, хроническая, стабильная, 2 года (30)	337	РКИ	Исключение из исследования в связи с некомплаентностью	3.7 %
Шизофрения, хроническая, после обострения, 1 год (31)	1294	РКИ	Исключение из исследования в связи с некомплаентностью	3.0 %
Шизофрения, первый эпизод, > 2 лет (32)	555	РКИ	Исключение из исследования в связи с некомплаентностью	2.3 %

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

более широкому кругу вопросов, связанных с приемом лекарственных препаратов, начиная с оценки комплаентности, напоминания о необходимости прийти на визит/пройти обследование, и до предоставления бесплатного лекарства (1,34,35). В дополнение к этому, нередко оценка комплаентности производится лишь среди пациентов, продолжающих участие в исследовании, в то время как пациенты, нарушавшие предписания, с большей вероятностью досрочно выходят из него. Следует также учитывать часто наблюдающееся явление, когда о пациентах, исключавшихся из исследования в связи с нарушениями приема препаратов, в причинах завершения исследования указывается “отзыв согласия” или “решение пациента”, тогда как лежащие в основе этих решений предпосылки так и остаются неизученными. Таким образом, имеется несколько причин полагать, что в условиях клинических исследований уровень комплаентности оказывается гораздо выше, чем в реальных клинических условиях.

В недавно опубликованных работах, посвященных долгосрочной поддерживающей терапии пациентов с шизофренией, доля больных, вышедших из исследования в связи с некомплаентностью, была низкой и составила 2.3 % (N=555, пациенты с первым психотическим эпизодом, продолжительность исследования >2 лет)

(32), 3 % (N=1294, пациенты с хроническим течением заболевания после обострения, продолжительность исследования 1 год) (31), 3.7 % (N=337, стабильные пациенты, группа, в которой применялись пероральные препараты, продолжительность исследования 2 года) (30), 4.1 % (N=365, стабильное хроническое течение, продолжительность исследования 1 год) (29), 8 % (N=300, пациенты с нестабильным течением, до 2 месяцев после обострения, группы исследования, в которых пациенты принимали пероральные препараты, продолжительность исследования 1 год) (28), 11.3 % (N=151, пациенты после первого эпизода, продолжительность – 1 год) (27) и 11.6 % (N=498, пациенты после первого эпизода, продолжительность – 1 год) (26) (Табл. 3). Однако эти цифры не отражают всего масштаба несоблюдения больными предписаний.

В рандомизированном контролируемом исследовании больных после первого психотического эпизода (N=400) были получены данные о числе пациентов, прекративших лечение до окончания 1-летнего периода исследования, несмотря на рекомендации врачей (21). Авторы отнесли таких больных к “некомплаентным” (первичные данные: 28.8 %, оценка при помощи анализа Каплана-Мейера: 37.1 %), и такой подход, в целом, может более точно отражать распространен-

ность некомплаентности. Согласно результатам данного исследования, независимыми предикторами выхода из исследования вопреки рекомендациям о продолжении участия являлись недостаточный терапевтический ответ ($p < 0.001$) и низкая приверженность терапии ($p = 0.02$), а низкая приверженность, в свою очередь, была достоверно связана со злоупотреблением психоактивными веществами в настоящее время, наличием в настоящее время депрессии и неспособностью достигнуть терапевтического ответа ($p < 0.01$) (21).

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ НЕКОМПЛАЕНТНОСТИ

Существует множество факторов, потенциально связанных с некомплаентностью (17,36), они обобщены в табл. 4. Врачи обычно уделяют слишком мало времени анализу этих факторов, а пациенты, как правило, не сообщают клиницистам о своих намерениях относительно приема препаратов. Не существует специфического некомплаентного типа личности, как не существует стандартного, повсеместно работающего и надежного способа прогнозировать приверженность. Расовая принадлежность, пол и социально-экономический статус не являются надежными предикторами низкой комплаентности (1). Также важно понимать, что несоблюдение режима приема препаратов не обязательно является иррациональным поведением или попыткой ввести медицинский персонал в заблуждение. На соблюдение режима приема препаратов существенное влияние оказывают знания пациентов, их отношение к собственному заболеванию и препаратам, а также опыт болезни и лечения. В частности, понимание соотношения риска от болезни и пользы от ее лечения (т.е., “критика к болезни”) играет большую роль в формировании приверженности к терапии. Более того, неадекватность возрастает в условиях слабой системы поддержки больных и фрагментированности системы здравоохранения.

Однако в случае с больными психотическими расстройствами существует множество дополнительных, только им присущих проблем. Особой проблемой при шизофрении является отсутствие у больных критики, понимания наличия болезни как таковой (17,21). Другим важным фактором является то, что психотическим расстройствам часто сопутствуют когнитивные нарушения, которые в той или иной степени присутствуют в большинстве случаев шизофрении (37-39). Несмотря на то, что лекарственные нежелательные эффекты с позиций врачей являются значимым предиктором ухудшения комплаентности, результаты опросов больных по данному вопросу разнятся, и некоторые побочные явления сказываются на приверженности лечению больше, чем другие. Кроме того, нет никаких сомнений, что некоторые пациенты прекращают принимать препарат из-за нежелательных эффектов, которые они могут даже не воспринимать как таковые. Например, больные могут не связывать с побочными эффектами акинезию, а также акатизию. Подчас, правильно дифференцировать эти состояния не могут даже клиницисты (40).

Одной из наиболее частых причин выбывания из клинических исследований, значимость которой, однако, недооценивают клиницисты, является недостаточный ответ на лечение даже через 2 недели после начала фармакотерапии (41). Сложность схем терапевтических назначений, как было показано, также сказывается на соблюдении режима приема препаратов (17). И, хотя клиницисты и фармакологические компании знают о необходимости делать режим терапевтических назначений проще, данный вопрос остается насущной проблемой для многих пациентов. Также больные могут ощущать недостаток информации о том, чего им следует ожидать от лечения - например, о риске отдельных побочных эффектов, времени ожи-

даемого начала терапевтического ответа или выраженности влияния, которое лекарства могут оказывать на определенные аспекты жизнедеятельности и самочувствия. Адекватный характер и объем психообразовательных мероприятий в сочетании с оптимальным терапевтическим альянсом прогностически благоприятны в плане формирования комплаенса (17,38). Эти элементы объединяет в себе концепция совместного принятия решений (42).

Во многих случаях факторами, препятствующими формированию комплаенса, являются стоимость и доступность препаратов, которые приобретают особую значимость при переходе из стационара в амбулаторные условия или при смене медицинского учреждения, в котором наблюдается пациент. Эти проблемы необходимо отнести в рубрику неадекватного планирования выписки или неадекватного амбулаторного сопровождения (17,21,43).

Стигматизация также вносит вклад в формирование некомплаентности при шизофрении (44). Несмотря на достижения в области улучшения восприятия данного заболевания обществом, последнее остается, в целом, недостаточно информированным, и проблема стигмы сохраняет высокую актуальность.

Еще одной проблемой, особенно значимой для больных, находящихся на ранних этапах болезни или хорошо отреагировавших на терапию, являются представления о нецелесообразности длительного приема лекарств. Лечение болезни, протекающей бессимптомно, - всегда непростая задача, однако у пациентов с психотическими расстройствами она еще сложнее. Кроме того, при ремиссиях, характеризующихся полным отсутствием симптоматики, течение заболевания таково, что обострение может не возникнуть вслед за прекращением приема препаратов на протяжении многих месяцев (и даже лет), и это может приводить к возникновению ложного ощущения безопасности и отсутствию необходимости продолжать лечение.

Некоторые клиницисты полагают, что если пациент прекращает пить лекарства, и на этом фоне заболевание обостряется, то это приводит больного к пониманию необходимости лечения. Robinson et al (39) описали группу больных, которые перенесли обострение после первого психотического эпизода в связи с прекращением терапии, и не замедлили снова ее прекратить по завершении этого обострения. В описанном случае важными прогностическими факторами самовольной отмены терапии являлись выраженные экстрапирамидные побочные эффекты во время первой госпитализации, а также низкий уровень когнитивного функционирования и образования, неблагоприятный социальный фон (39).

Также важно понимать, что желание соблюдать терапевтический режим может меняться в зависимости от используемых препаратов. При этом решение относительно каждого конкретного лекарства зависит от множества различных факторов, например, от понимания того, для чего каждый препарат предназначен. Как указано в табл.4, в контексте комплаентности у препаратов имеется ряд характеристик, которые необходимо учитывать. Восприятие или опыт больных в отношении эффективности лекарственного средства представляется важным элементом. Тем не менее, учитывая сложность клинической картины шизофрении, эффективность препаратов может быть парциальной, больше затрагивающей одни аспекты заболевания (например, позитивные симптомы) и в меньшей степени - другие (например, негативные симптомы и/или когнитивные расстройства). Пациенты должны понимать, в чем и в каком объеме им следует ожидать улучшения.

Аналогичная картина складывается и в отношении нежелательных эффектов, которые зависят не только от препарата, но и от этапа болезни, когда больные, ранее не принимавшие психотропных препаратов или

Таблица 4. Факторы, ассоциированные с некомплаентностью
Характеристики пациентов
Пол, возраст, раса Пол, возраст, раса Образование Социально-экономический статус Общий уровень осведомленности Понимание необходимости лечения (критика) Мотивация Взгляды на риск и пользу от лечения Прошлый опыт/"перенос" Комплаентность в прошлом Самостигматизация
Особенности заболевания
Длительность заболевания (первый эпизод, хроническое течение) Фаза заболевания (острая, фаза поддерживающей терапии и т.д.) Типология и тяжесть симптоматики (напр., негативные симптомы, депрессия, деморализация) Когнитивные функции Отсутствие критики Злоупотребление психоактивными веществами Коморбидная патология Выраженность рефрактерности Возможность относительно бессимптомных периодов или "спонтанных ремиссий"
Особенности препарата
Эффективность в исследованиях (в отношении разных групп симптомов) Эффективность не практике Нежелательные эффекты (значимость для пациента) Лекарственная форма Частота приема Стоимость/доступность
Особенности организации помощи
Терапевтический альянс Частота и характер контакта с врачами Длительность лечения (в прошлом и ожидаемая) Сложность администрирования Доступность и скоординированность услуг Доступность помощи Непрерывность помощи Компенсация затрат на лечение Возможность мониторинга приверженности Проведение психообразования Доступность опытных специалистов по психосоциальному лечению Оценка факторов, нарушающих комплаенс Доступ к альтернативным лекарственным формам (например, инъекционные антипсихотики длительного действия)
Особенности семьи/опекуна
Характер взаимоотношений Понимание необходимости лечения (критика) Взгляды на риск и пользу от лечения Знания, убеждения, атрибуция Вовлеченность в психообразование Вовлеченность в мониторинг приверженности Стигма Характер окружения Физическое окружение Уровень супервизии Дисциплина Безопасность и частная жизнь Внесемейная система поддержки
Транспортировка (передвижение)

находящиеся на ранних стадиях заболевания, более уязвимы ко многим побочным эффектам. Важными факторами, сказывающимися на приверженности терапии, являются также используемые лекарственные формы препаратов (например, раствор, быстрорастворимые таблетки, инъекционные формы длительного действия) и кратность приема доз.

Необходимо также учитывать особенности системы здравоохранения и оказания помощи. Сюда относятся такие аспекты, как время, отводимое для изучения потенциальных факторов, влияющих на приверженность, проведение мероприятий, направленных на

психообразование (пациентов и членов их семей, если необходимо), создание атмосферы совместного принятия решений и укрепление терапевтического альянса. Также важны частота и непрерывность оказания помощи и возможность клинициста отслеживать комплаентность с использованием различных методов, которые уже обсуждались ранее.

Доступность кураторов, консультантов по здоровому образу жизни и/или равных консультантов может играть роль в повышении приверженности лечению. Личные характеристики членов семьи/опекунов являются еще одним фактором, имеющим потенциальное влияние на приверженность лечению. Также представляются важными степень их вовлеченности в помощь больному в борьбе с болезнью и уровень полученного ими психообразования. Клиницисты должны пытаться понимать и учитывать их знания, убеждения и взгляды, характер взаимоотношений с пациентом и их возможную роль в отслеживании и улучшении комплаенса.

РОЛЬ МЕР, НАПРАВЛЕННЫХ НА УЛУЧШЕНИЕ ИЛИ СОХРАНЕНИЕ КОМПЛАЕНСА

Традиционно, психообразование является главной стратегией улучшения приверженности, однако предлагается использовать и новые психосоциальные подходы. Бесспорно, оптимизация фармакотерапии является ключевым шагом на пути к улучшению комплаенса. Новые разработки также могут способствовать этому. Психосоциальные, фармакологические и технологические подходы должны дополнять друг друга, чтобы максимально повысить потенциальную отдачу.

Психосоциальные меры

Предлагаются к использованию и изучаются различные психосоциальные вмешательства. На сегодняшний день проведено свыше 50 рандомизированных контролируемых исследований (45). В некоторых из них изучалось влияние отдельных подходов в формате «монотерапии», в других оценивались комбинации из 2, 3 или более подходов (46). Мишенью принимаемых мер может являться как отдельный человек, так и группа людей, семья или общество (например, ассертивная общественная терапия (АОТ), assertive community treatment (ACT)) (47). Очень трудно четко разграничить виды вмешательств и классифицировать их в различные группы, но основными компонентами являются психообразование, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и мотивационное интервью.

Задачей психообразования является предоставление больным или членам их семей информации о болезни, препаратах для ее лечения и их потенциальных побочных эффектах. Психообразование проводится как в виде индивидуальных, так и групповых занятий с больными, иногда с их семьями, и заключается в проведении консультационных сессий и/или предоставлении печатных/аудиовизуальных материалов. Это составляет основу стратегии улучшения комплаенса на протяжении многих лет; однако, не во всех исследованиях были получены положительные результаты. В исследованиях, в которых психообразование проводилось в чистом виде, без дополнительных вмешательств (поведенческих, привлечение членов семей), было показано, что само по себе оно не было эффективной мерой улучшения соблюдения предписанных назначений (45-48). Однако, если психообразование осуществляется наряду с привлечением семьи, то эффективность такого сочетания повышается (48), кроме того, его результативность растет при присоединении других внешних либо поведенческих стратегий (45). Недавно был проведен мета-анализ (44 исследования, N=5142), в который вошли рандомизированные контролируемые исследования, изучавшие любые дидактические

вмешательства в рамках психообразования, такие, как программы, рассматривающие заболевания с разных точек зрения, например, с позиции членов семьи, социума, с точки зрения биологии и фармакологии (при этом не включались воздействия с элементами поведенческого тренинга – выработки социальных или жизненных навыков). Данный мета-анализ показал, что в группе психообразования частота возникновения случаев некомплаентности оказалась ниже (49).

КПТ представляет собой психотерапевтический подход, который нацелен на восстановление когнитивных процессов и адаптивного поведения путем целенаправленных, очевидных, эксплицитных действий. В рамках КПТ приверженность рассматривается как копинг-стратегия, основанная на индивидуальном восприятии болезни и представлениях о препаратах (46). Врачи, применяющие КПТ, помогают пациентам идентифицировать и модифицировать спонтанную негативную мыслительную активность в отношении препаратов, а также усилить при помощи целенаправленного поиска убежденность больных в том, что прием лекарственных средств ассоциируется с поддержанием благополучного состояния и достижением цели (36,50).

Мотивационное интервью – полудирективный, пациент-центрированный стиль консультирования, нацеленный на облегчение изменений поведения путем изучения и разрешения амбивалентности (51). Эта техника, первоначально разработанная для лечения зависимости, нашла применение у широкого круга пациентов для оценки уровня их мотивации к принятию необходимости правильно выполнять врачебные предписания. При мотивационном интервьюировании клиницист выражает вмешательство в соответствии с текущим уровнем мотивации пациента. Клиницисты пытаются лучше понять взгляд пациента посредством выражения эмпатии, поддерживая безусловную веру в свои силы, подчеркивая несоответствия между текущим отношением больного к здоровью и основными ценностями, и работая с сопротивлением. Как результат, пациенты учатся лучше находить собственное решение проблем, возникающих на пути достижения комплаенса. Процесс включает в себя пять фаз: предварительное рассмотрение, рассмотрение, подготовка, действие и поддержание (52).

Кроме того, были разработаны и изучены на предмет эффективности различные подходы, комбинирующие упомянутые выше компоненты. Комплаенс-терапия – это форма КПТ, соединившая мотивационное интервью и психообразование, и нацеленная на помощь больным в понимании связи между обострением и несоблюдением режима приема препаратов (53). При этом, в одних исследованиях была показана эффективность комплаенс-терапии в вопросах повышения критики, принятия лечения, формирования приверженности (54-56), тогда как в других – нет (57-58).

Положительные результаты были получены также в отношении стратегии комплаенс-копинг-образование (ККО, adherence-coping-education (ACE)) (59), интерперсональной терапии и терапии социальных ритмов (interpersonal and social rhythm therapy) (60), тренинга по когнитивной адаптации (ТКА, cognitive adaptation training (CAT)) (36). ТКА представляет собой подход, который предоставляет персонализированную стороннюю поддержку – списки симптомов, контрольные опросники и электронные устройства, чтобы сориентировать домашнее окружение пациента и помочь компенсировать когнитивный дефицит. У больных шизофренией ТКА достоверно улучшает комплаенс и снижает вероятность обострений в сравнении с обычным лечением (36). Безусловно, подобные меры могут помочь пациентам поддерживать приверженность терапии, но эффективны также и программируемые интервенции, такие, как ассертивная общественная терапия (АОТ) и интенсивное социальное сопровожде-

ние (ИСС, intense case management (ICM)). Так, в мета-анализе, сравнивающем АОТ и ИСС, было показано, что каждое из них позволяло пациентам лучше сохранять контакт с медицинскими службами и предотвращать госпитализации по сравнению с обычным объемом амбулаторной помощи (61,62).

Таким образом, в исследованиях изучались различные психотерапевтические интервенции, в т.ч. отчасти схожие или сочетающие в себе комбинированные подходы. Полученные результаты неоднозначны, однако вмешательства, специально разработанные для улучшения приверженности, характеризующиеся более интенсивным и направленным воздействием, а также вмешательства, объединяющие в себе несколько стратегий – КПТ, семейный и общественный подходы – более стабильно демонстрировали благоприятные результаты (45).

Фармакологические вмешательства

Лекарственная терапия всегда должна проводиться с оглядкой на баланс между эффективностью и нежелательными эффектами. Клиницисты должны оптимизировать свои рекомендации с учетом прошлого лечения, ответа на него, наличия или отсутствия коморбидных расстройств, побочных эффектов и прочего. Всегда, когда это возможно, следует избегать возникновения побочных эффектов путем подбора препаратов или доз, но возможно добавлять препараты других групп, например, антихолинергические препараты для коррекции экстрапирамидных побочных эффектов. И что важнее всего, пациентам следует предоставить всю необходимую информацию о препаратах и дать им возможность участвовать в процессе принятия решения (63).

Говоря о фармакологических стратегиях, приверженность можно повысить путем смены препарата, адаптации дозы, коррекции побочных эффектов, упрощения режима приема и использования инъекционных лекарственных форм с длительным действием. Упрощение схемы приема лекарств может оказаться особенно полезным для больных с когнитивными нарушениями. В изучавшем данный вопрос исследовании было показано, что снижение кратности приема препаратов позволяло больным быть более комплаентными.

Используя базу данных Министерства по делам ветеранов США, Pfeiffer et al (64) изучили индекс использования препарата (medication possession ratio, MPI) у больных шизофренией. У пациентов со снижением числа суточных приемов препаратов (N=1370) отмечалось небольшое, но достоверное увеличение данного показателя по сравнению с пациентами, у которых не производилось изменения кратности приема (N=2,740) ($p<0.001$). Однако, пациенты, уже стабильно принимающие лекарства по простым схемам, не получили выгоды в плане улучшения приверженности от дальнейшего упрощения терапевтических назначений. Достоверных различий между больными, получавшими лекарства один раз в день и более одного раза в день, не было обнаружено (64).

Разработка инъекционных лекарственных форм длительного действия (long-acting injectable medication, LAI) была нацелена на снижение вероятности пропусков приема препаратов. В основных руководствах (36,65-68) рекомендуется их использование, когда возникает проблема некомплаентности. Инъекционные депо-формы не только «гарантируют» поступление препарата, но и имеют другие преимущества, такие как простое информирование о несоблюдении режима терапии, отсутствие резкого падения концентрации препарата в случае пропуска инъекции, свобода от необходимости ежедневного приема и снижение вероятности внутрисемейных конфликтов и напряжения в связи с несоблюдением больным режима приема препаратов (69). Таким образом, они созданы для повыше-

ния приверженности терапии и снижения благодаря этому частоты обострений. Тем не менее, в недавно проведенных больших рандомизированных контролируемых исследованиях были получены неутешительные результаты. Rosenheck et al (70) при федеральной спонсорской поддержке провели исследование, в котором инъекционная депо-форма рисперидона оказалась не более эффективной при профилактике госпитализаций в сравнении с применением пероральных антипсихотических средств по выбору врачей. Сходные результаты в отношении данного препарата в сравнении с любыми другими пероральными антипсихотиками были получены группой Schooler et al (71). В одном из последних мета-анализов, в который было включено 21 рандомизированное контролируемое исследование (включая и два последних упомянутых) также подтвердилось, что длительно действующие инъекции не превосходили пероральные лекарственные формы ни при проведении первичного анализа, ни по результатам целого ряда вторичных изысканий ($N=4950$, соотношение рисков = 0,93, 95 % ДИ: 0,80-1,08, $p = 0,35$).

Однако результаты рандомизированных контролируемых исследований противоречат натуралистическим исследованиям. К примеру, Tiihonen et al (72) сообщали, что при изучении национальной финской когорты риск регоспитализации при применении пролонгированных инъекционных форм составлял одну треть от риска при применении пероральных лекарственных форм. Кроме того, для большинства пролонгированных инъекционных форм было показано превосходство в паре с пероральными лекарственными формами тех же самых лекарственных веществ по параметру исключения из исследования вне зависимости от причин.

Зеркальные исследования, в которых сопоставлялись периоды до и после начала терапии инъекционными депо-формами, представляют собой дополнительный способ оценки их эффективности. В мета-анализе Kishimoto et al (73), включившем 25 исследований с зеркальным дизайном ($N=5940$) LAI продемонстрировали существенное превосходство над пероральными формами в отношении профилактики госпитализаций (16 исследований, $N=4066$, соотношение рисков = 0,43, 95 % ДИ: 0,35-0,53, $p < 0,001$) и сокращения числа госпитализаций (15 исследований, 6396 человеко-лет, соотношение частот = 0,38, 95 % ДИ: 0,28-0,51, $p < 0,001$).

Учитывая такое несоответствие результатов между рандомизированными контролируемыми исследованиями, общенациональными когортными исследованиями и исследованиями с зеркальным дизайном, возникает вопрос относительно того, какой из способов позволяет лучше сравнивать эффективность пролонгированных инъекционных и пероральных лекарственных форм. Ранее уже упоминалось, что в клинических исследованиях априори могут преобладать больные с высокой комплаентностью, более легким течением и высокими уровнями когнитивного функционирования. И еще более важным представляется то, что само по себе участие в клиническом исследовании может существенным образом сказываться на приверженности терапии. С другой стороны, нерандомизированные открытые натуралистические исследования или зеркальные исследования могут иметь собственные ограничения – например, смещение, связанное с отбором, ожиданиями и эффектом времени. В связи с этим мы должны задуматься над тем, как наилучшим образом использовать поступающие из исследований с различными типами дизайна свидетельства и как применять их для оценки приверженности терапии и связанных с некомплаентностью исходов болезни. С этих позиций возможность распространить результаты на клиническую реальность будет являться одной из наиболее важных задач. Исследования с дизайном, отличающимся от рандомизированных контролируемых

исследований, могут более точно отражать популяцию больных с проблемами комплаенса, которым в условиях клинической практики с наибольшей вероятностью будет назначаться LAI.

ВЫВОДЫ

Проблема несоблюдения режима предписанных назначений является общей для всей медицины. Однако большие психотическими расстройствами имеют особенности, которые увеличивают риск и частоту некомплаентности. Несмотря на то, что некомплаентность чрезвычайно сильно сказывается на эффективности терапии, со стороны клиницистов обычно уделяется слишком мало времени обсуждению данных вопросов и мерам противодействия некомплаентности. Немаловажно, что результаты изучения приверженности терапии очень сильно зависят от методик ее оценки, и наиболее часто используемые методы в виде опроса больных или косвенного суждения о комплаенсе на основании эффективности и переносимости лечения имеют низкую валидность. В настоящее время разрабатываются новые технологические приемы прямой оценки комплаенса, которые также позволяют врачам получать информацию в режиме реального времени и будут служить мерой противодействия при некомплаентности больных.

В настоящее время разработано и изучено много терапевтических стратегий, которые могут повысить приверженность терапии. Среди психосоциальных стратегий наибольшую эффективность продемонстрировали те, которые сочетают в себе несколько подходов и воздействуют сразу по нескольким направлениям. Несмотря на то, что пролонгированные инъекционные формы антипсихотических препаратов теоретически являются мощным инструментом, гарантирующим комплаенс и сигнализирующим о несоблюдении режима терапии, в последних рандомизированных контролируемых исследованиях не получилось доказать их превосходство над пероральными лекарственными формами. Эти данные противоречат национальным когортным исследованиям и исследованиям с зеркальным дизайном, в которые вошли обыкновенные больные, которым врачи назначают длительно действующие антипсихотики в реальной практике. Обнаруженные несоответствия свидетельствуют о том, что рандомизированные клинические исследования не обязательно являются наилучшим способом изучения терапевтических интервенций, действующих путем уменьшения некомплаентности. Видимо, необходимо проводить большие простые рандомизированные исследования, и для них следует отбирать репрезентативные популяции больных, которым в клинических условиях наиболее вероятно назначаются пролонгированные инъекционные формы, кроме того, возможно, необходимо изменить подход к предоставлению лечения со снижением частоты контактов больных с врачами до уровня, наблюдаемого в реальной практике.

Очевидно, что феномен отказа от надлежащего приема лечения остается глобальной общественной и медицинской проблемой, несмотря на достижения в области терапии. Как бы то ни было, клинический и исследовательский акцент должен сместиться в сторону обнаружения более качественных решений вопросов выявления и противодействия нарушениям схемы терапевтических назначений, что особенно важно при лечении больных психотическими расстройствами.

Библиография

1. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
2. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication non-compliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150: 841-5.

3. Hershman DL, Shao T, Kushi LH et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:529-37.
4. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
5. New England Health Institute. Research brief: thinking outside the pillbox. Cambridge: New England Health Institute, 2009.
6. Byerly M, Fisher R, Whatley K et al. A comparison of electronic monitoring vs clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005;133:129-33.
7. Tarn DM, Paterniti DA, Kravitz RL et al. How much time does it take to prescribe a new medication? *Patient Educ Couns* 2008;72:311-9.
8. Makoul G, Arnston P, Schofield T. Health promotion in primary care: physician- patient communication and decision making about prescription medications. *Soc SciMed* 1995;41:1241-54.
9. Cramer JA, Roy A, Burrell A et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2009;11:44-7.
10. Davies S, Asghar S, Cooper V et al. Does feedback of medication execution using MEMS caps aid adherence to HAART; The MEMRI study (MEMS as Realistic Intervention). *J Int AIDS Soc* 2010; 13 (Suppl. 4):120.
11. Bangsberg DR. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis* 2008;197(Suppl. 3):272-8.
12. Kane JM, Perlis RH, DiCarlo LA et al. First experience with a wireless system incorporating physiologic assessments and direct confirmation of digital tablet ingestions in ambulatory patients with schizophrenia and bipolar disorder. Submitted for publication.
13. Hess LM, Raebel MA, Conner DA et al. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* 2006;40:1280-8.
14. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004;42:200-9.
15. Jonsdottir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB et al. Medication adherence in outpatients with severe mental disorders: relation between self-reports and serum level. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30: 169-75.
16. Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L et al. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2012;12:20.
17. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63:892- 909.
18. Adelufosi AO, Adebowale TO, Abayomi O et al. Medication adherence and quality of life among Nigerian outpatients with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:72-9.
19. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:692-9.
20. Valenstein M, Blow FC, Copeland LA et al. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. *Schizophr Bull* 2004; 30:255-64.
21. Perkins DO, Gu H, Weiden PJ et al. Comparison of atypicals in first episode study group. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible- dose, multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:106-13.
22. Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF et al. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1542-50.
23. Dassa D, Boyer L, Benoit M et al. Factors associated with medication non-adherence in patients suffering from schizophrenia: a cross-sectional study in a universal coverage health-care system. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:921-8.
24. Nose M, Barbui C, Tansella M. How often do patients with psychosis fail to adhere to treatment programmes? A systematic review. *Psychol Med* 2003;33: 1149-60.
25. Waterreus A, Morgan VA, Castle D et al. Medication for psychosis - consumption and consequences: the second Australian national survey of psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46:762-73.
26. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371: 1085-97.
27. Gaebel W, Riesbeck M, Wolwer W et al. Maintenance treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first-episode schizophrenia: 1-year results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1763-74.
28. Keks NA, Ingham M, Khan A et al. Long- acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised, controlled, open-label study. *Br J Psychiatry* 2007; 191:131-9.
29. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and halo- peridol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002;346:16-22.
30. Gaebel W, Schreiner A, Bergmans P et al. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine: results of a long-term, open-label, randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2367-77.
31. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:325-37.
32. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005;162: 947-53.
33. Velligan DI, Wang M, Diamond P et al. Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. *Psychiatr Serv* 2007;58:1187-92.
34. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998; 49:196-201.
35. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C et al. Long-acting injectable vs. oral anti- psychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* (in press).
36. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 2009;70(Suppl. 4):1-46.
37. Stillely C, Sereika S, Muldoon MF et al. Psychological and cognitive function: predictors of adherence with cholesterol lowering treatment. *Ann Behav Med* 2004;27:117-24.
38. Okuno J, Yanagi H, Tomura S. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:589-94.
39. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM et al. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2002;57:209-19.
40. Weiden PJ, Mann JJ, Haas G et al. Clinical nonrecognition of neuroleptic induced movement disorders: a cautionary study. *Am J Psychiatry* 1987;144:1148-53.
41. Liu-Seifert H, Adams DH, Kinon BJ. Discontinuation of treatment of schizophrenic patients is driven by poor symptom response: a pooled post-hoc analysis of four atypical antipsychotic drugs. *BMC Med* 2005;3:21.

42. Barry MJ, Edjman-Levitan S. Shared decision making - The pinnacle of patient centered care. *N Engl J Med* 2012;366: 780-1.
43. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A et al. Patient non-adherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1535-44.
44. Hudson TJ, Owen RR, Thrush CR et al. A pilot study of barriers to medication adherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65:211-6.
45. Barkhof E, Meijer CJ, de Sonnevile LM et al. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia - a review of the past decade. *Eur Psychiatry* 2012;27:9-18.
46. Dolder CR, Lacro JP, Leckband S et al. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:389-99.
47. Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA et al. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1653-64.
48. Lincoln TM, Wilhelm K, Nestoriuc Y. Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2007;96: 232-45.
49. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD002831.
50. Scott J. Cognitive and behavioral approaches to medication adherence. *Adv Psychiatr Treatment* 1999;5:338-47.
51. Rollnick S, Miller WR. What is motivational interviewing? *Behav Cogn Psych* 1995;23:325-34.
52. Julius RJ, Novitsky MA Jr, Dubin WR. Medication adherence: a review of the literature and implications for clinical practice. *J Psychiatr Pract* 2009;15:34-44.
53. Merinder LB, Viuff AG, Laugesen HD et al. Patient and relative education in community psychiatry: a randomized controlled trial regarding its effectiveness. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34:287-94.
54. Kemp R, Hayward P, Applewhaite G et al. Compliance therapy in psychotic patients: randomized controlled trial. *BMJ* 1996;312:345-9.
55. Kemp R, Kirov G, Everitt B et al. Randomised controlled trial of compliance therapy: 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 1998;172:413-9.
56. Maneesakorn S, Robson D, Gournay K et al. An RCT of adherence therapy for people with schizophrenia in Chiang Mai, Thailand. *J Clin Nurs* 2007;16:1302-12.
57. Gray R, Leese M, Bindman J et al. Adherence therapy for people with schizophrenia. *European multicentre randomised controlled trial. Br J Psychiatry* 2006;189: 508-14.
58. O'Donnell C, Donohoe G, Sharkey L et al. Compliance therapy: a randomized controlled trial in schizophrenia. *BMJ* 2003;327:834.
59. Uzenoff SR, Perkins DO, Hamer RM et al. A preliminary trial of adherence- coping-education (ACE) therapy for early psychosis. *J Nerv Ment Dis* 2008;196: 572-5.
60. Sajatovic M, Davies M, Hrouda DR. Enhancement of treatment adherence among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2004;55:264-9.
61. Dieterich M, Irving CB, Park B et al. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD007906.
62. Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001089.
63. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision making in the medical encounter: what does it mean? (Or, it takes at least two to tango). *SocSciMed* 1997;44: 681-92.
64. Pfeiffer PN, Ganoczy D, Valenstein M. Dosing frequency and adherence to antipsychotic medications. *Psychiatr Serv* 2008;59:1207-10.
65. Argo TR, Crismon ML, Miller AL et al. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual: schizophrenia algorithm. Austin: Texas Department of State Health Services, 2008.
66. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
67. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd ed. *AmJ Psychiatry* 2004;161:1-56.
68. National Collaborating Centre for Mental Health. The NICE guidelines on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update edition). Leicester, London: British Psychological Society and Royal College of Psychiatrists, 2010.
69. Kane JM, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry* 2009; 195(Suppl. 52):S63-7.
70. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* 2011;364:842-51.
71. Schooler NR, Buckley PF, Mintz J et al. PROACTIVE: Initial results of an RCT comparing long-acting injectable risperidone to 2nd generation oral antipsychotics. Presented at the 50th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Kona, December 2011.
72. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168:603-9.
73. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M et al. Long acting injectable vs. oral anti-psychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. Presented at the 51st Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Hollywood, December 2012.

DOI 10.1002/wps.20060