

Прогресс в изучении комплаентности и влиянии на нее: комментарий

Robert Rosenheck

VA New England Mental Illness, Research, Education and Clinical Center and Yale Department of Psychiatry, West Haven, CT, USA (США)

Перевод: Сюняков Т.С.
Редактура: Алфимов П.В.

Низкая комплаентность или адгерентность к приему антипсихотических препаратов считается одной из наиболее важных проблем для осуществления эффективной антипсихотической фармакотерапии и, возможно также, что эта проблема является одной из самых легко решаемых.

Во всестороннем обзоре Kane и соавт. обобщены данные о том, что несмотря на то, что большинство специалистов согласно с тем, что некомплаентность представляет собой основную проблему при проведении антипсихотической фармакотерапии, ее определения и методы оценки сильно различаются. И это приводит к тому, что при сравнении с непсихотропными препаратами в одних исследованиях указывается на значительно более низкую, а в других на сопоставимую или даже более высокую приверженность схеме назначения антипсихотиков.

Такой серьезный разброс данных о комплаентности к антипсихотикам обусловлен, прежде всего, использованием разных подходов и ненадежностью методов ее оценки, а также различиями в изучаемых популяциях и в тех условиях, в рамках которых проводились исследования – было ли это клиническое исследование или реальная клиническая практика.

Вероятно, наиболее знаковым достижением, о котором говорится в работе Kane и соавт., является последняя разработка “маркеров проглатывания”, то есть крошечных «чипов», установленных в стенке капсулы, содержащей антипсихотическое вещество, продуцирующих электронный сигнал при контакте с кислотой желудка, который в обезличенной форме передается на дистанционное устройство, регистрирующее точное время приема препарата. Данная технология, впервые в истории позволит точно и полностью документировать комплаентность к лекарственным средствам и может служить для оценки любого вида комплаентно-

сти, вне зависимости от используемых определений, и сравнивать их друг с другом.

И, что еще более важно, такое решение хорошо переносилось больными с психотическими состояниями и не приводило к обострению у них бреда воздействия, хотя первоначально в этом действительно могли возникать сомнения, связанные с тем, что многие больные убеждены в наличии в организме устройств слежения, внедренных вражескими агентами. Таким образом проблема количественной оценки в вопросах комплаентности может быть решена, и мы будем ждать лавинообразного роста высококачественных исследований приверженности. Возможно, для сегодняшнего дня данная технология является слишком дорогостоящей, чтобы использовать ее в общей клинической практике, однако она отражает существенный прогресс, поскольку у нее имеется почти неограниченный потенциал в качестве исследовательского инструмента, открывающего перспективы перехода психиатрии в цифровую век. Когда себестоимость метода снизится, а это рано или поздно происходит со всеми прорывными технологиями, “маркер проглатывания” станет весьма мощным клиническим инструментом.

В обзоре также приводится описание целого круга самых разных психосоциальных вмешательств, разработанных для повышения комплаентности, и многие из них были изучены в рандомизированных исследованиях и оказались эффективными для достижения этой цели. Несмотря на всю перспективность их применения, вклад в результаты терапии в целом (редукция симптоматики, улучшение качества жизни и возможность выздоровления при психотических расстройствах) продемонстрирован не был. Получается, что ни в одном из указанных исследований не изучался вопрос, приведет ли улучшение комплаентности к снижению тяжести заболевания или улучшению качества жизни, а эти вопросы настолько важны, что заслуживают изучения с использованием специальных статистических методов, например, методиче- структурного моделирования уравнений, с помощью которого можно проанализировать предполагаемые причинные механизмы. Сам факт того, что некомплаентность приво-

дит к ухудшению исходов болезни не обязательно должен означать обратное – что статистически достоверное повышение комплаенса приведет к улучшению прогноза. И, в целях подтверждения того, что процедуры, влияющие на приверженность терапии, могут нести клиническую выгоду, этот вопрос непременно должен быть изучен в исследованиях.

Вероятно, наиболее спорным в исследованиях комплаентности к антипсихотической фармакотерапии является вопрос эффективности инъекционных антипсихотиков пролонгированного действия (LAI). В последнее время было проведено 6 относительно крупных рандомизированных исследований, не обнаруживших преимуществ LAI (1–6), кроме одного, в котором указывается на статистически достоверное превосходство над пероральными лекарственными формами, хотя, в последнем пероральный препарат сравнения, кветиапин, возможно, применялся в недостаточно высоких дозах (протокол исследования допускал его максимальную дозу 400 мг в день) (7). В дополнение к процитированному Kane и соавт. мета-анализу (8), за последнее время был опубликован еще один, и в нем было зафиксировано небольшое преимущество LAI над плацебо и отсутствие такового над пероральными лекарственными формами при существенно более серьезных экстрапирамидных расстройствах (9).

Kane et al. взвешивают эти данные об отсутствии преимущества LAI над пероральными антипсихотиками с позиций двух типов обсервационных исследований. В национальном исследовании, выполненном в Финляндии, у пациентов, принимающих LAI, было продемонстрировано снижение риска регоспитализации (10), однако данное обсервационное исследование не контролировало потенциальные ошибки – смещение отбора по тяжести болезни или причинам назначения LAI и другие факторы, способные повлиять на результаты лечения. Kane и соавт. также цитируют мета-анализ исследований с зеркальным дизайном (11), который также выявил снижение риска госпитализации, однако исследования с таким дизайном глубоко дефектны, поскольку в них проводится регресс данных к средним значениям и отсутствует эквивалентная контрольная группа. При

этом было высказано предположение, что наблюдательные исследования имеют преимущество, поскольку в них не отбираются только пациенты в стабильном состоянии, однако, по крайней мере в одном из рандомизированных исследований (5), а возможно и в других, производился целенаправленный отбор нестабильных, находящихся в группе риска, недавно госпитализированных пациентов, и оно не выявило преимущества LAI.

Kane и соавт. признает, что “нерандомизированные открытые натуралистические исследования или зеркальные исследования могут иметь собственные ограничения – например, смещение, связанное с отбором, ожиданиями и эффектом времени”, но, несмотря на это, полагает, что эти недостатки могут быть уравновешены тем, что они “могут более точно отражать популяцию больных с нарушениями приверженности терапии, которым в условиях клинической практики с наибольшей вероятностью будут назначаться LAI”. В этой связи следует отметить, что ни для одного из рандомизированных исследований LAI не было продемонстрировано использование неподходящих популяций больных, хотя это надо сопоставить с еще двумя работами, посвященными оценкам репрезентативности выборки, в которых, в том числе, обсуждаются исследования LAI (12,13). Кроме того, возможность более широкого представления популяции больных не отменяет факта дефектности дизайна, заключающегося в неспособности в упомянутых выше работах продемонстрировать логичные выводы и ставящей под вопрос валидность одного весьма впечатляющего, но безрезультатного национального observationalного исследования Tiihonen и соавт. (10).

Многие клиницисты искренне полагают, что применение LAI особенно подходит для некомплаентных пациентов, поскольку дает уверенность, что пациенты, получившие инъекцию, по крайней мере, какое-то время будут находиться под действием лекарственного вещества. Возможно именно данное заблуждение, обусловленное справедливым ощущением более жесткого контроля за приемом пациентами препаратов, объясняет столь широко встречающуюся готовность отрицать результаты опубликованных клинических исследований. Однако, если причинно-следственные взаимосвязи между терапией и ее результатами все еще являются тем, что мы хотим знать об используемых нами препаратах, то клинические исследова-

ния по-прежнему остаются инструментом, позволяющим ответить на данный вопрос. А мы видим, что данные исследований свидетельствуют об отсутствии превосходства LAI над пероральными антипсихотиками даже в подгруппах нестабильных и некомплаентных пациентов (14).

Следует также отметить, что, хотя наблюдательные исследования ограничены по своей способности к обнаружению причинно-следственных связей, они превосходно позволяют изучать подходы к оказанию помощи в реальных условиях. В некоторых исследованиях указывается, что пациенты не очень долго продолжают принимать LAI, и таким образом, даже если за время их применения пациент получает выгоду, в долгосрочной перспективе эта выгода теряется. В одном из исследований нестабильных пациентов было показано, что только 51% из них продолжил прием рisperидона в пролонгированной инъекционной форме в течение шести месяцев (15). По данным исследования пациентов, прикрепленных к Калифорнийской системе Medicaid, выяснилось, что 6-месячный прием данного препарата завершило менее 10% (16). В двух крупных исследованиях пролонгированной инъекционной формы рisperидона, выполненных на пациентах, находящихся в стабильном состоянии, только 51% (17), и 65% (18) из них завершили 1 год лечения. Согласно данным Министерства по делам ветеранов США, прием этого препарата на протяжении 18 месяцев продолжило лишь 45% больных (19). Таким образом, даже с учетом того, что применение LAI действительно гарантирует поступление лекарственного вещества в течение нескольких недель после инъекции, прекращающие его прием пациенты получают лишь краткосрочную выгоду. Разумеется, можно считать, что комплаентность даже в краткосрочном периоде несет значимую пользу, даже если она не доказана в клинических исследованиях, но нельзя игнорировать тот факт, что стоимость LAI-форм антипсихотиков второго поколения крайне высока и в краткосрочном периоде не сможет уравновесить недоказанную в рандомизированных исследованиях пользу от их непрерывного приема.

Публикация Kane и соавт. предоставляет нам сжатый и всесторонний обзор проблем, связанных с комплаентностью к антипсихотической фармакотерапии. Она знакомит широкую аудиторию профессионалов с компьютеризированной системой “маркера проглатывания”, и это, можно надеяться, подстегнет проведение иннова-

ционных исследований адгерентности терапии, для проведения которых ранее не было возможностей. Обзор обнажил множество областей, в которых наши знания являются неполноценными, противоречивыми и нуждающимися в проработке, среди которых ни одна не является более загадочной, чем неспособность на сегодняшний день получить в рамках рандомизированных исследований доказательств превосходства LAI над пероральными лекарственными формами.

Библиография

1. Chue P, Eerdeken M, Augustyns I et al. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15: 111-7.
2. Bai YM, Ting Chen T, Chen JY et al. Equivalent switching dose from oral risperidone to risperidone long-acting injection: a 48-week randomized, prospective, single-blind pharmacokinetic study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:18-25.
3. 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.
4. Macfadden W, Ma Y, Haskins JT et al. A prospective study comparing the longterm effectiveness of injectable risperidone long-acting therapy and oral aripiprazole in patients with schizophrenia. *Psychiatry* 2010; 7: 23-31.
5. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R et al. Risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* 2011;364:842-51.
6. 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.
7. 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.
8. 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).
9. Fusar-Poli P, Kempton M, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28:

- 57-66.
10. 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.
 11. 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.
 12. Barnett PG, Scott JY, Rosenheck RA. How do clinical trial participants compare to other patients with schizophrenia? *Schizophr Res* 2011;130:34-9.
 13. Hoblyn J, Rosenheck RA, Leatherman S et al. Veteran subjects willingness to participate in schizophrenia clinical trials. *Psychiatr Q* 2013;84:209-18.
 14. Leatherman S, Liang MH, Krystal JH et al. Differences in treatment effect among clinical subgroups in a randomized clinical trial of long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in unstable chronic schizophrenia. Submitted for publication.
 15. Taylor DM, Young CL, Mace S et al. Early clinical experience with risperidone long-acting injection: a prospective, 6- month follow-up of 100 patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1076-83.
 16. Olfson M, Marcus SC, Ascher-Svanum H. Treatment of schizophrenia with long-acting fluphenazine, haloperidol, or risperidone.

Совладание с неадгерентностью и три «В»: взаимодействие, вознаграждение и вынуждение (collaboration, cash and coercion)

Anthony S. David

Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK (Великобритания)

Перевод: Слюняков Т.С.
Редактура: Алфимов П.В.

Покойный независимый английский футбольный судья Брайан Клаф по поводу разногласий с игроками: “Я спрашиваю его, как, по его мнению, это должно быть сделано..., мы говорим об этом в течение 20 минут, а затем мы решаем, что я оказался прав”.

Обзор Kane и соавт. представляет собой красноречивую иллюстрацию того, сколько всего нового о приверженности и несоблюдении режима приема препаратов в медицине в целом и в психиатрии в частности мы узнали за последние несколько десятилетий. Совсем недавно, просматривая работы в данной области, я отметил, что по этому вопросу было опубликовано не больше и не меньше 38 систематических обзоров, которые, в свою очередь, стали предметом еще одного систематического обзора (1). Представленная здесь работа также затрагивает широкий круг подходов к решению проблемы, результаты которых оказались ниже ожидаемого. И именно в этом месте, я полагаю, мы и должны сосредоточить наши усилия.

Из существующей доказательной базы клиницист может почерпнуть множество более или менее здравых вещей, которые позволят улучшить прием терапии, начиная с упрощения схемы приема препаратов и уменьшения побочных эффектов и заканчивая использова-

нием напоминаний и запросов. Однако, когда мы сталкиваемся с длительно существующими хроническими состояниями, проделать все это бывает непросто, и особенно это касается психиатрии – области, которую можно назвать полем идеологической битвы с нашими пациентами, когда они говорят, что с ними все нормально и применять лекарства не за чем. И действительно (и об этом упоминают Kane и соавт.), отсутствие критики к болезни является наиболее мощным предиктором неадгерентности (см. 2).

Не вызывает сомнений необходимость отслеживать возникновения побочных эффектов терапии, особенно тех, которые с точки зрения пациентов особенно трудно переносимы. Однако, мне кажется, мы преувеличиваем их значимость для неадгерентности среди больных с психотическими расстройствами. И пациенты, и клиницисты в равной степени могут заблуждаться относительно восприятия и трактовки многих неприятных ощущений. Человек, скептически относящийся к важности конкретного препарата (или лекарств вообще), скорее всего будет крайне сильно заострять внимание на любом потенциальном нежелательном эффекте и найдет повод бросить лечение, однако реальной причиной этого поступка является скептицизм. С появлением антипсихотиков второго поколения, учитывая их низкую склонность вызывать экстрапирамидные расстройства, казалось, что вот-вот будет сделан существенный шаг вперед в вопросах повышения адгерентности. Но этого не произошло. Конечно, препараты второго поколения обладают собственным профилем

побочных эффектов, среди которых, например, в моей практике женщины чаще всего отмечают увеличение веса. Однако, если бы это являлось значимой причиной неадгерентности, то мы бы объективно наблюдали временную задержку (и гендерные различия по этому показателю) между началом применения атипичных антипсихотиков и серьезными фактами неадгерентности (не правда ли, интересная гипотеза?). Но на деле получается, что траектория развития неадгерентности больше походит на экспоненциальный закон распада, как полураспад изотопа. Грубо говоря, через 6 месяцев приема терапии мы наблюдаем только 50%-ное уменьшение адгерентности.

Возвращаясь к вопросу повышения приверженности терапии при психотических расстройствах, следует отметить, что в данной теме мы не испытываем дефицита в качественных и полноценных обзорах. Результаты первого рандомизированного контролируемого исследования терапии с элементами мотивационного интервьюирования, когнитивного-поведенческой терапии, психообразования и качественной клинической практики (“комплаенс-терапии”) было опубликовано в полном виде в 1998 году (3). При применении этих подходов гетерогенной группе пациентов с психотическими состояниями, поступившими из юго-восточного Лондона в Госпиталь Модсли, было отмечено, что ко времени выписки из больницы у больных улучшились как адгерентность, так и критика. Интересным представлялось то, что у них на протяжении последующих 12-18 месяцев не

снижалось общее функционирование, и существенно снизилась частота повторных госпитализаций. Предпринятая в Дублине попытка реплицировать данное исследование (4) потерпела неудачу, причиной которой могла быть низкая статистическая мощность исследования и недостаточный опыт в оказании помощи с применением данных методик. Поскольку в исследовании не регистрировались их краткосрочные эффекты, мы не можем сделать заключения о том, наблюдались ли в течение 1 года какие-либо положительные сдвиги или их не было вовсе.

Gray и соавт. (5) показал, что у подопечных пациентов психиатрических медсестер из социальных служб, случайным образом отобранных для прохождения тренинга по пакету навыков, связанных с выдачей препарата, улучшалась симптоматика и повышалась адгерентность в сравнении с пациентами, за которыми следили медсестры из контрольной группы. Однако крупное европейское рандомизированное клиническое исследование (N=327) адгерент-терапии (сходной по своей структуре с комплаенс-терапией) в сравнении с контролем (пропаганда общего здоровья) показало негативные результаты (6). Важное отличие данного исследования от оригинального заключалось в том, что в нем целенаправленно отбирались амбулаторные больные с нарушениями приема препаратов. Через 1 год в обеих группах отмечалось улучшение в функционировании и по показателям адгерентности, однако различий между группами выявить не удалось. Самое последнее исследование данного рода было проведено в Нидерландах (7). Амбулаторные больные были рандомизированы на вмешательство либо на обычную терапию, и специалисты, оценивавшие больных, не знали о распределении. Данное исследование представляло собой новацию в виде попытки адресовать вмешательство (адгерент-терапию) конкретно к наиболее вероятной причине плохой адгерентности каждого участника, хотя в большинстве случаев ее причиной являлись неверные взгляды на заболевание. Вмешательство осуществляли прошедшие специальные недельные курсы медицинские сестры. Как результат, и в краткосрочном периоде и через 6 месяцев комплаентность больных повысилась, но не отмечалось улучшения общих показателей и симптоматики.

Подобная стимуляция в сочетании с приемом антипсихотиков при шизофрении поднимает важный этический вопрос. Когда разумное поощрение переходит границы

разума? Не превратится ли это в эксплуатацию бедных и уязвимых лиц? И что делать, если они начнут повышать цены? Только что завершилось и скоро будет опубликовано проводившееся в Лондоне профессором Priebe кластерное рандомизированное клиническое исследование небольшого финансового вознаграждения после введения инъекций антипсихотиков пролонгированного действия больным, не полностью следующим терапевтическим назначениям, наблюдаемым командой специалистов в амбулаторных условиях (8). Предварительные результаты представляются весьма перспективными.

Депонированные или инъекционные лекарственные формы пролонгированного действия, как об этом сказали Kane и соавт., на протяжении длительного времени считались страховкой против некомплаентности. Но позволяя легче контролировать приверженность и устрояя потребность в том, чтобы дезорганизованный пациент из раза в раз правильно принимал препараты, сами по себе они не нацелены на решение многих указанных ранее факторов, ассоциирующихся с неадгерентностью. И хотя многие больные, первый раз попробовав депонированные формы, находят их весьма удобными (9) или по крайней мере столь же приемлемыми как и таблетированные, многие другие считают это своего рода принудительным лечением (10). Возможно, это некоторым образом связано с культуральными воззрениями или с прошлым опытом, сформировавшим такое отношение. В любом случае, если мы хотим работать совместно с нашими пациентами и использовать LAI, необходимо проделать большую работу, направленную на коррекцию такого образа.

Хотя взаимодействие и совместное принятие решений как воздух необходимо при оказании медицинской помощи, в психиатрии через всю ее историю сквозит невозможность отойти от практики, когда в некоторых случаях помощь оказывается недобровольно, хотя в настоящие дни это выглядит как санаторий с удобными мерами безопасности. Таким образом, к сожалению, в свете происходящей дискуссии относительно негативного восприятия LAI следует констатировать, что сформировалась связь между этими препаратами и обоснованным с точки зрения закона принуждением. В Великобритании, как показывает наш опыт, большая часть пациентов, помещенных в условия современного амбулаторного наблюдения в попытке сократить их пребывание в ограничивающих условиях пси-

хиатрической больницы, получают пролонгированные инъекционные лекарственные формы (11). Оценка исходов заболевания, проводимая на нынешних ранних стадиях наблюдения, свидетельствует о низком уровне обострений и госпитализаций, однако пока что не следует превозносить результаты, полученные при обсервации больных, находящихся в данных условиях.

В завершение хочется сказать, что наши подходы к неадгерентности напоминают философию упомянутого в начале Брайана Клафа. Возможно, в том и состоит природа трудностей, которые перед нами ставит проблема неадгерентности, что мы стараемся использовать партнерский подход в той же мере, что и принудительный.

Библиография

1. Dulmen SV, Sluijs E, Dijk LV et al. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Services Research* 2007;7:55.
2. David AS. The clinical importance of insight: an overview. In: Amador XF, David AS (eds). *Insight and psychosis: awareness of illness in schizophrenia and related disorders*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2004:359-92.
3. 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.
4. O'Donnell C, Donohoe G, Sharkey L et al. Compliance therapy: a randomised controlled trial in schizophrenia. *BMJ* 2003;327:834-6.
5. Gray R, Wykes T, Edmonds M et al. Effect of a medication management training package for nurses on clinical outcomes for patients with schizophrenia: cluster randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004;185:157-62.
6. 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.
7. Staring ABP, van der Gaag M, Koopmans GT et al. Treatment adherence therapy in people with psychotic disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2010;197:448-55.
8. Priebe S, Burton A, Ashby D et al. Financial incentives to improve adherence to anti-psychotic maintenance medication in non-adherent patients - cluster randomised controlled trial (FIAT). *BMC Psychiatry* 2009;9:61.
9. Patel MX, deZoysa N, Bernadt M et al. Are depot antipsychotics more coercive than tablets? The patient's perspective. *J Psychopharmacol* 2010;24:1483-9.
10. Patel MX, De Zoysa N, Bernadt M et al. Depot and oral antipsychotics: patient preferences and attitudes are not the same thing. *J Psychopharmacol* 2009;23: 789-96.
11. Patel MX, Matonhodze J, Baig MK et al. Increased use of antipsychotic long acting injections with community treatment orders. *Ther Adv Psychopharmacol* 2011; 1:37-45.

DOI 10.1002/wps.20061

Рассуждая об адгерентности

Rose McCabe

University of Exeter Medical School, Exeter, UK
(Великобритания)

Перевод: Сюняков Т.С.
Редактура: Алфимов П.В.

Капе и соавт. выступают в роли защитников индивидуального подхода к вопросам адгерентности к лекарственным препаратам. Они отмечают: "...врачи обычно уделяют слишком мало внимания ее оценке, а, следовательно, прилагают недостаточно усилий для улучшения отношения больных к необходимости соблюдения предписаний на понятийном и поведенческом уровнях." То, что клиницисты в своей повседневной работе отводят на данные вопросы слишком мало времени имеет значение, поскольку качество взаимоотношений врач-пациент, как известно, влияет на приверженность терапии. В недавно опубликованном мета-анализе указывалось, что соотношения шансов того, что пациент привержен терапии, в 2,16 раза выше при условии хороших отношений между врачом и пациентом (1). Подобная ассоциация была обнаружена для психиатрии в целом (2) и особенно при терапии психотических состояний (3). Однако, на сегодняшний день меры улучшения адгерентности не направлены на улучшение терапевтического альянса между лечащим врачом и пациентом.

Взаимоотношения между врачом и пациентом отражаются на общении клинициста и больного. И центральное место в этих взаимоотношениях занимает подход совместного принятия решений, к которому приковано внимание медицины. Его значимость широко освещена в медицинской литературе, и хотя доказательная база его результативности в психиатрии пока еще не столь велика, она постоянно растет. При терапии шизофрении совместное принятие решений позволяет пациентам чувствовать себя более информированными о своей болезни и процессе ее лечения, быть более удовлетворенными терапией (4) и снизить частоту госпитализаций (5). Однако, в отношении использования совместного принятия решений при психотических состояниях проведено мало наблюдательных исследований.

Из видеозаписей амбулаторных визитов психически больных следует, что на каждом визите в сред-

нем принимается решение об одном терапевтическом назначении, и этот процесс занимает около 2 минут (6). Следовательно, эти 2 минуты и являются центральным звеном рутинной практики, когда врач и пациент могут вести переговоры, обоюдно влиять на мнение друг друга и найти решение, которому пациент в той или иной мере будет следовать, покинув кабинет врача. И то, что на эти решения тратится всего лишь 2 минуты, свидетельствует о том, как мало времени отводится на данный ключевой элемент оказания помощи. При этом, пациенты, и половина из них с диагнозом шизофрении, во время своих катamnестических визитов не были сильно вовлечены в процесс принятия решения: средний балл 12,5 % (т.е., 6 баллов из возможных 48). Несмотря на то, что во время первых визитов этот показатель несколько выше (7, 8), различные психиатры существенно различаются по степени, в которой они позволяют пациентам участвовать в выборе препаратов. Для того, чтобы определить, что стоит за такой серьезной вариативностью и как можно повлиять на то, чтобы врачи чаще применяли совместное принятие решений необходимы дальнейшие исследования.

Проблемы, связанные с адгерентностью и польза, которую можно получить от ее улучшения хорошо задокументированы. Также стоит брать паузу и посмотреть на лечение с позиции пациента, какую выгоду может принести неадгерентность. Несоблюдение режима приема препаратов не является всегда иррациональным решением, поскольку существуют наблюдения, что некоторые пациенты вполне спокойно живут и без поддерживающей терапии. Все больше и больше людей начинает испытывать беспокойство в связи с тем, что от других они слышат о том, что будут принимать антипсихотики всю жизнь. В связи с увеличением борьбы потребителей за свои права, люди хотят брать больше ответственности за свое здоровье. Они поднимают вопросы о длительности существующих побочных эффектах лекарственных средств, о том, как эти эффекты будут влиять на их способность выполнять свои социальные роли, и о том, какие риски в отношении их физического здоровья сопряжены с долгосрочным применением антипсихотиков.

Если пациенты действительно хотят обсуждать снижение числа или доз препаратов или даже отме-

ну терапии совсем, то это может обнажить ряд проблем. Согласно исследованию, среди отказывающихся от антипсихотической терапии пациентов 38% испытывали неловкость, боялись сообщить об этом своему врачу и отменяли лекарства, не информируя его (9). При этом в отношении намерений отменить антипсихотики, если сравнить с антидепрессантами, нежелание рассказывать об этом своим врачам отмечалось у большего числа пациентов. И это представляет собой более опасный сценарий, чем тот, когда пациенты делятся этой информацией и поддерживают контакт со специалистами, которые могут отслеживать динамику их состояния. Это подчеркивает значимость совместного обсуждения рисков и пользы соблюдения или несоблюдения предписаний с каждым пациентом с последующим согласованием дальнейших действий. Более того, это обсуждение должно продолжаться, поскольку психическое здоровье человека и обстоятельства жизни со временем меняются. В зависимости от культуры оказания услуг, сложность данного обсуждения может варьировать. На психиатров оказывается существенное давление с тем, чтобы они стали действовать с осторожностью и пытались решить в пользу подопечных трудную для себя дилемму о предоставлении пациентам тестового периода без препаратов. Для некоторых это слишком опасно.

При изучении коммуницирования "врач-психиатр - пациент" и адгерентности при терапии шизофрении, участие больных в обсуждении в виде озвучивания вопросов и требования разъяснений ассоциировалось с повышением приверженности к терапевтическим назначениям через 6 месяцев (10). Как и в случае с совместным принятием решений в отношении психиатров, в данной ситуации в отношении пациентов отмечалась существенная вариативность запросов на разъяснения. Таким образом, между докторами и больными существует практика с хорошим и низким качеством коммуницирования, и это сказывается на адгерентности. Тем не менее, не ясно, какие конкретные навыки коммуникации должны разрабатываться в процессе тренингов и врачебной супервизии.

Различные препараты и их дозировки могут оказывать различное действие на разных людей. Это находит отражение в обсуждении

между врачами-психиатрами и пациентами субъективного опыта последних, касающегося применения лекарственных средств, и которое может являться источником информации для принятия решения о назначении того или иного типа лекарственного средства и его дозировке. Kane et al. указывают на значение новых технологических решений, в частности, цифровых систем регистрации времени приема препаратов, в качестве инструмента прямого отслеживания адекватности и меры для ее улучшения. Такие технологии часто предлагают нам небывалые возможности, позволяющие использовать получаемую информацию для осуществления индивидуального подбора типа, дозы и частоты приема препарата и обнаружения наиболее оптимального соотношения между эффективностью и переносимостью лечения. Учитывая побочные эффекты антипсихотиков, достижение такого прорыва было бы крайне желательным.

На приверженность терапии влияет множество факторов. На большинство из них воздейство-

вать не представляется возможным. При этих обстоятельствах характер коммуникационного альянса между врачами и пациентами следует не только наблюдать, но и улучшать. Однако, при формировании адекватности основное внимание должно уделяться объединению усилий с целью выработки решений, способствующих улучшению лечебного процесса с обеих сторон, а не приверженности терапии как таковой.

Библиография

1. Zolnierек KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care* 2009; 47:826-34.
2. Thompson L, McCabe R. The effect of clinician-patient alliance and communication on treatment adherence in mental health care: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2012;12:87.
3. McCabe R, Bullenkamp J, Hansson L et al. The therapeutic relationship and adherence to antipsychotic medication in schizophrenia. *PLoS One* 2012;7:e36080.
4. Hamann J, Langer B, Winkler V et al. Shared decision-making for in-

patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:265-73.

5. Hamann J, Cohen R, Leucht S et al. Shared decision-making and long-term outcome in schizophrenia treatment. *J Clin Psychiatry* 2007;68:992-7.
6. McCabe R, Khanom H, Bailey P et al. Shared decision-making in ongoing outpatient psychiatric treatment. *Patient Educ Couns* 2013;91:326-8.
7. Goss C, Moretti F, Mazzi MA et al. Involving patients in decisions during psychiatric visits. *Br J Psychiatry* 2008; 193:416-21.
8. Goossensen A, Zijlstra P, Koopmanschap M. Measuring shared decision-making process in psychiatry: skills versus patient satisfaction. *Patient Educ Couns* 2007; 67:50-6.
9. Read J. Coping with coming off: mind's research into the experience of people trying to come off psychiatric drugs. London: Mind Publications, 2005.
10. McCabe R, Khanom H, Bailey P et al. Shared decision-making in ongoing outpatient psychiatric treatment. *Pat Educ Couns* 2013;91:326-8.

DOI 10.1002/wps.20064

Приверженность лечению/комплаентность: многогранная проблема

W. WOLFGANG

FLEISCHHACKER

Division of Biological Psychiatry, Medical University Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Austria (Австрия)

Перевод: Сюняков Т.С.
Редактура: Карпенко О.

Приверженность лечению или комплаентность, в зависимости от личных терминологических предпочтений, ставит перед медициной целый ряд проблем, в полной мере отраженных в обзоре Kane et al. Между строк читается, хотя прямых указаний на это нет, что поведение, связанное с приверженностью терапии, тяжело изучать. Помимо назначения депонированных форм антипсихотиков, являющееся по факту единственным надежным способом отслеживать комплаентность, все остальные подходы к ее измерению имеют те или иные недостатки. Подобная нехватка методологических решений объясняет, почему за последние десятилетия не было достигнуто сколько-либо значимого прогресса в изучении основ комплаентного поведения, признаков его нарушения и в

проведении на основе этих данных клинических исследований, которые бы позволили пролить свет на значимость интервенций по повышению комплаентности.

Поскольку большая часть свидетельств этого уже обобщены в работе Kane et al, мне остается добавить и подчеркнуть только несколько моментов. Во-первых, что касается факторов, снижающих комплаентность, внимания заслуживают некоторые соображения об отношении больных к терапии. Не подлежит сомнению, что отношение пациентов может существенным образом сказываться на соблюдении терапевтических назначений, но необходимо также принимать во внимание мнение их социального окружения, в том числе родственников, друзей и других пациентов. Так, другие пациенты, например, транслируют свой личный опыт в отношении тех или иных терапевтических опций и формируют таким образом не только отношение к этому вопросу, но и комплаентность. Вовлеченные в жизнь пациента родственники, изучающие интернет-источники (часто сомнительной надежности), вероятно, также будут оказывать влия-

ние на мнение пациента. Важной и особенной проблемой в контексте формирования комплаенса, и зачастую на это не обращают внимание, является участие в терапевтическом процессе многопрофильной команды, и если у команды нет согласованности действий, то специалисты могут непреднамеренно сообщать разнородную информацию, что может влиять на выработку приоритетов в лечении у пациента. Например, социальный работник будет упираться на повышение/сохранение профессиональной активности, психотерапевт – на выработку навыков совладания, медсестра – на регулярность приема препаратов. Таким образом, пациент столкнется с необходимостью выполнять рекомендации по трем разным приоритетным направлениям, и может сложиться такая ситуация, когда в представлениях пациента одно направление займет более приоритетную позицию за счет игнорирования других. Но представленная модель является несколько утрированной, в реальности же все эти подходы сопоставлены, и это должно учитываться всеми работниками терапевтической команды.

На взгляды пациентов могут влиять как рациональные, так и иррациональные факторы. Примерами рациональных могут являться предшествующий опыт приема антипсихотиков и почерпнутая из различных источников информация. В качестве иррациональных могут выступать, например, форма или цвет таблеток или уверенность в том, что антипсихотики, применяемые в дозах 5 или 10 мг / день, должны быть "менее сильными" или "менее опасными", чем те, которые применяются в суточных дозах 600 или 800 мг.

Признание необходимости регулярного приема препаратов зависит также от тяжести заболевания, а пациентам с шизофренией свойственно воспринимать свою болезнь более легкомысленно, по сравнению со страдающими диабетом или гипертонией (1). Более того, любой антипсихотик блокирует дофаминергическую систему внутреннего вознаграждения, что способствует усилению отрицательной обратной связи.

Как это ни парадоксально, некоторые побочные эффекты могут

способствовать улучшению комплаентности.

Так, повышенное внимание, уделяемое больным, сообщаящим о нежелательных явлениях, может способствовать продлению контакта между врачом и пациентом, позитивно сказываясь на качестве терапевтического альянса.

И это является ключом к пониманию того, что комплаентность представляет собой динамическую характеристику терапии. Приверженность лечению меняется с течением времени и зависит от обстоятельств терапевтического процесса. Именно поэтому, отслеживание комплаентности должно быть непрерывным. Поскольку пациенты быстро учатся давать ожидаемые и приемлемые для врачей ответы на вопросы из разряда: "Регулярно ли вы принимаете назначения?", были предложены альтернативные подходы оценки комплаенса. Среди прочих вопросов, включаются такие как: "что Вы делаете, если забываете принять лекарство?" или "Считаете ли Вы, что прием препарата в

течение долгого времени несет потенциальный вред?" (2).

Все указанные здесь проблемы, и круг вопросов, рассмотренных Kane et al, подчеркивают ключевое положение двух факторов для обеспечения оптимального комплаенса. И оба они связаны с коммуникативными стратегиями: хорошие взаимоотношения между врачом и пациентом и предоставление вербальной информации. Оба фактора должны быть постоянными компонентами терапии пациентов, страдающих серьезными психическими расстройствами.

Библиография

1. Rettenbacher MA, Burns T, Kemmler G et al. Schizophrenia: attitudes of patients and professional carers towards the illness and antipsychotic medication. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:103-9.
2. Fleischhacker WW, Hofer A, Hummer M. Managing schizophrenia: the compliance challenge, 2nd ed. London: Current Medicine Group, 2007.

DOI 10.1002/wps.20063

Практические подходы к повышению приверженности медикаментозной терапии и улучшению прогноза заболевания

DAWN I. VELLIGAN¹,

MARTNA SAJATOVIC²

¹ Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX (США);

² Neurological Outcomes Center, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, OH, USA (США)

Перевод: Войнова Н.А.

Редактура: Буховец И.И.

Kane et al в своем обзоре рассматривают различные причины некомплаентности и описывают возможные способы ее преодоления. Как бы то ни было, практические врачи и полипрофессиональные бригады не всегда имеют представление о том, каким образом лучше организовывать лечебный процесс. Очевидно, что каждое изменение в схеме терапии должно обсуждаться с пациентом и сопровождаться разъяснительной беседой для повышения его приверженности лечению. Некомплаентность является не исключением, а скорее, правилом в случае хронически протекающих психических рас-

стройств, при которых медикаменты принимаются для предотвращения рецидива (1). В этой заметке мы сфокусировали наше внимание на практических шагах, которые могут быть предприняты организаторами здравоохранения, лечащими врачами и самими пациентами для повышения приверженности к терапии и улучшения самочувствия больного.

Один из возможных подходов — увеличение частоты использования пролонгированных инъекционных антипсихотиков (long-acting injectable antipsychotic medications — LAI). Хотя влиять на комплаентность возможно не только с помощью медикаментозных средств, преимущества LAI в этом плане велики. Безусловно, врач не может назначить необходимый препарат в нужной дозировке в случае неуверенности в комплаентности пациента. Недавние исследования с участием амбулаторных пациентов, страдающих шизофренией, показали, что и посещения пациентов специалистами на дому, и электронная система активного мониторинга приема поддерживающей терапии с напоминаниями ощутимо повы-

шают приверженность лечению, однако симптоматика и прогноз заболевания существенно не меняются (2). Эти результаты имеют разные интерпретации, кроме одного, самого неутешительного. Не зная наверняка, что пациенты на самом деле делают с получаемыми на руки таблетками, мы можем совершать терапевтические ошибки, включая нецелесообразное повышение доз, назначение дополнительных медикаментозных средств и смену препаратов. Например, повышение дозировки может оказаться совершенно ненужным в случае, если пациент в 30% случаев пропускал прием лекарств на протяжении недели перед визитом к врачу.

LAI могут использоваться для решения проблемы низкой эффективности терапии из-за некомплаентности, если пациенты плохо отвечают на лечение (3). Значимость LAI недооценивается, в частности в США, где назначение LAI составляет менее 10% от всех выписываемых антипсихотических препаратов (4). Исследования с зеркальным дизайном (Mirror image, неконтролируемое — прим.перев.)

демонстрируют существенное улучшение исходов заболеваний и снижение затрат на стационарное лечение благодаря использованию инъекционных лекарственных форм (5). В статье Kane et al подробно объясняется, почему такие впечатляющие показатели невозможно получить в рандомизированных контролируемых исследованиях. Поскольку мы вступаем в новую эру в лечении психических заболеваний, где акцент делается на эффективности и стоимости медицинской помощи с необходимостью улучшения показателей ее результативности, могут возникнуть предпосылки для более частого назначения LAI больным шизофренией. Подобные изменения могут включать пересмотр существующих позиций и принятие мер системой здравоохранения по облегчению доступа к LAI.

Существует много причин, приводящих к редкому использованию LAI, но наиболее распространенная из них — неловкость, возникающая у части врачей при предложении такого вида поддерживающей терапии (6,7). Лингвистический анализ предложений по использованию LAI в центрах оказания психиатрической помощи продемонстрировал недостаточную беглость речи и другие признаки дискомфорта у некоторых практикующих врачей с тенденцией начинать подобное предложение, апеллируя к форме приема препарата (разовые инъекции), а не к потенциально большей эффективности лечения (7). Необходимо обучение врачей правильной презентации LAI пациентам — такой, которая бы укрепила терапевтический альянс и способствовала совместному принятию правильных решений. Опросы среди врачей показывают, что многие считают обоснованным применение LAI у больных с плохим комплаенсом. К сожалению, в медицинских центрах некомплаентными признаются только те пациенты, которые отказываются принимать лекарства. В реальности же, отказывающиеся от приема лекарств больные, не желающие принимать ни пероральные, ни пролонгированные формы, представляют меньшинство, и их нетрудно выявить.

Многие пациенты хотят принимать лекарства, но не делают этого регулярно вследствие рассеянности, забывчивости, неустойчивой критики и когнитивных нарушений. Таких пациентов нужно выявлять и предлагать им пролонгированные препараты. Простой опросник для выявления признаков

недостаточной эффективности лечения пероральными препаратами может помочь врачу выявить пациентов, которым лучше подошла бы терапия LAI. Существуют и другие причины неблагоприятного течения заболевания помимо низкой приверженности к медикаментозной терапии, но этот опросник может, по крайней мере, дать врачу возможность подумать, является ли предложение LAI приемлемым для данного больного. Подобную идентификационную систему стоило бы взять на вооружение организациям здравоохранения.

Многие пациенты не знают о возможности лечения LAI, и им никогда не предлагали подобный вариант. Пациентам необходимо предоставлять понятную информацию о преимуществах и недостатках лечения LAI в сравнении с пероральными лекарственными формами. Доступная помощь по этому вопросу может оказываться медицинскими сотрудниками и другими пациентами, уже имеющими подобный опыт. Такие советы, получаемые еще до визита к врачу, могут помочь в дальнейшем более продуктивном сотрудничестве между пациентом и психиатром.

В отношении психологической помощи, повышающей комплаенс, наиболее обещающей кажется поддержка ближайшего окружения пациента в отношении приема лекарств и выработки привычки делать это регулярно. Мы в своих исследованиях смогли неоднократно продемонстрировать повышение приверженности к терапии и улучшение прогноза заболевания при использовании адаптационного когнитивного тренинга (2,8). Эта методика включала еженедельные домашние визиты для установки индивидуальных таймеров, выдачи проверочных листков и помощи в выработке привычки регулярного приема препаратов. Мы также показали, что напоминания можно доставлять до пациентов в электронном виде, благодаря чему исключается необходимость домашних визитов (2). Результаты подсчета числа таблеток, совершившихся во время домашних визитов, нанесенных без предупреждения, в значительной степени соответствовали результатам самоотчетов пациентов о соблюдении ими режима лечения, при условии, что самоотчеты учитывали дозу («Приняли ли Вы свои лекарства сейчас?»; «Принимали ли Вы свои лекарства сегодня?»). Простые программные приложения для мобильных телефонов могут использоваться для

ежедневного контроля за приемом препаратов, при этом стоимость такого метода весьма невелика.

Таким образом, существуют простые практические методы для определения возможных проблем с комплаенсом и способы их решения, которые могут применяться в общемедицинской сети.

Библиография

1. 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.
2. Velligan D, Mintz J, Maples N et al. A randomized trial comparing in-person and electronic interventions for improving adherence to oral medication in schizophrenia. *Schizophr Bull* (in press).
3. Weiden PJ, Solari H, Kim S et al. Long-acting injectable antipsychotics and the management of non-adherence. *Psychiatr Ann* 2011;41:271-8.
4. Velligan DI, Medellin E, Draper M et al. Barriers to and solutions for starting a long-acting injection clinic in a community mental health center. *Commun Ment Health J* 2011;47:654-9.
5. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M et al. Long acting injectable vs. oral antipsychotics 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.
6. Weiden P, Velligan DI, Roma RS et al. Getting to “no”: how the perceived threat to the therapeutic alliance posed by longacting injectable antipsychotic therapy negatively influences therapist recommendations. Presented at the 24th Annual US Psychiatric and Mental Health Congress, Las Vegas, November 2011.
7. Roma RS, Velligan DI, Weiden et al. When the patient’s “Yes” is not enough: ethnographic observation of physician resistance when recommending antipsychotic long-acting therapy. Presented at the 24th Annual US Psychiatric and Mental Health Congress, Las Vegas, November 2011.
8. Velligan DI, Diamond PM, Mintz J et al. The use of individually tailored environmental supports to improve medication adherence and outcomes in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:483-93.

DOI 10.1002/wps.20065

Некомплаентность и ее последствия: к пониманию природы рецидива

ROBIN EMSLEY

Department of Psychiatry, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Tygerberg 7505, Cape Town, South Africa (ЮАП)

Перевод: Войнова Н.А.
Редактура: Буховец И.И.

Статья Kane et al обращает наше внимание на масштаб проблемы комплаенса при лечении пациентов с психотическими симптомами и на необходимость разработки эффективных методов ее решения. Некомплаентность часто встречается при хронически протекающих заболеваниях - многие факторы, взаимодействуя, способствуют ее возникновению у пациентов. Уровни некомплаентности чрезвычайно высоки у больных с такими заболеваниями, при которых прерывание лечения не вызывает немедленного ухудшения состояния (1). Например, в одном исследовании было показано, что из пациентов с артериальной гипертензией, которым была назначена антигипертензивная терапия, только 50 % принимали ее в течение года (2). Есть риск, что в случае с шизофренией ситуация обстоит таким же образом, поскольку некоторые больные могут прерывать лечение на продолжительное время без негативных последствий. Тем не менее, в большинстве случаев происходит иначе. Показатели частоты рецидивов после прекращения приема терапии очень высоки, и во многих случаях обострение происходит спустя недели после ее отмены (3). Усугубляет ситуацию тот факт, что не существует надежных признаков, которые на первых этапах могли бы помочь пациентам, их опекунам или врачам распознать угрозу рецидива (4). Как показывает опыт, если в подобном случае рецидив возникает, симптоматика нарастает не постепенно, а возникает остро и быстро становится тяжелой (5). Другими словами, подход, подразумевающий тщательное наблюдение пациента, считающегося некомплаентным, с целью введения в схему купирующего средства при первых признаках обострения, едва ли будет эффективным в реальных условиях.

Цели лечения шизофрении и других психотических расстройств включают достижение ремиссии и возвращение к прежнему уровню

функционирования. Наряду с этим, необходимость поддерживать приверженность пациентов к терапии диктуется потенциальными дистрессом и ущербом для их здоровья вследствие развития рецидива. Существует мало исследований, которые проспективно оценивали бы последствия обострений, но, в целом, принято считать, что последствия эти могут быть весьма значимыми. Например, в международном опросе, проведенном Всемирной Федерацией Психического Здоровья (World Federation of Mental Health), приводятся следующие данные последствий рецидива: невозможность работать (72 %), госпитализация в стационар (69 %), попытка суицида (22 %) и лишение свободы (20 %). Родственники и опекуны пациентов также сообщали о существенном неблагополучии в их собственной жизни (61 %), ухудшении их душевного состояния (54%) и возникновении финансовых затруднений (26 %) (6). В дополнение к перечисленным психосоциальным последствиям стоит отметить также риск неблагоприятных биологических изменений, что может проявиться в развитии терапевтической резистентности у некоторых групп больных после очередного рецидива (7,8).

Все эти факторы, рассматриваемые в совокупности, обуславливают необходимость в новых, более эффективных стратегиях работы с некомплаентностью больных психотическими расстройствами. Как было показано Kane et al, для того, чтобы работа с проблемой некомплаентности при психотических расстройствах была эффективной, необходимо учитывать ряд моментов. Два из них заслуживают особого внимания. Первый касается нарушения критики, которое является одним из наиболее характерных признаков психотических расстройств (9). Одна из особенностей психотических расстройств — это нарушение способности индивидуума осознавать наличие у себя болезни и необходимость постоянной поддерживающей терапии, — факт, который врачи не всегда в достаточной мере понимают. Поэтому полностью возлагать ответственность за непрерывность приема терапии на самого больного было бы неверно. Второй момент затрагивает вопрос о частой коморбидности психотических заболеваний и злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ), играю-

щего важную роль в нарушении комплаенса (10).

Психосоциальные программы, направленные на достижение комплаентности у больных психотическими расстройствами, должны разрабатываться соответствующим образом, принимая во внимание и нарушения критики, и коморбидное злоупотребление ПАВ. Кроме того, следует выбирать такие психофармакологические средства, которые способствуют повышению приверженности к лечению, и более широко применять депонированные формы антипсихотических препаратов - в частности, на ранних стадиях заболевания, когда положительный эффект на фоне продолжительной терапии лучше всего прослеживается.

Признание значимости некомплаентности пока не трансформировалось в изменение клинических подходов на практике. В реальности в психиатрических клиниках по всему миру существует лишь небольшое количество формализованных мер психосоциального характера, направленных на формирование приверженности к лечению у пациентов, а пролонгированные антипсихотики применяются крайне редко, становясь препаратом выбора только спустя много лет после начала заболевания. В рамках современных терапевтических возможностей комбинация депонированных антипсихотиков с соответствующими психосоциальными интервенциями кажется наилучшим решением по преодолению некомплаентности у больных психотическими расстройствами.

Библиография

1. 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.
2. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336:1114-7.
3. Emsley R, Oosthuizen PP, Koen L et al. Symptom recurrence following intermittent treatment in first-episode schizophrenia successfully treated for 2 years: a 3-year open-label clinical study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:e541-7.
4. Gaebel W, Riesbeck M. Revisiting the relapse predictive validity of prodromal symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;95:19-29.

5. Emsley R, Chiliza B, Asmal L et al. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013;13:50.
6. World Federation of Mental Health. Keeping care complete: caregivers' perspectives on mental illness and wellness. An international survey. World Federation of Mental Health, 2006.
7. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ et al. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull* 1998;24:75-85.
8. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L et al. Comparison of treatment response in second-episode versus first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:80-3.
9. Drake RJ. Insight into illness: impact on diagnosis and outcome of nonaffective psychosis. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:210-6.
10. Winklbaur B, Ebner N, Sachs G et al. Substance abuse in patients with schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8:37-43.

DOI 10.1002/wps.20067

Проблема приверженности антипсихотической терапии

T. SCOTT STROUP,

LISA B. DIXON

Department of Psychiatry, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, and New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY 10025, USA (США)

Перевод: Войнова Н.А.
Редактура: Буховец И.И.

Kane et al в своей статье прекрасно осветили проблему некомплаентности к антипсихотической терапии у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Делая акцент на важности приверженности пациента к терапии, они, вместе с тем, признают существование больших пробелов в знаниях о том, каким образом лучше выявлять, предотвращать и преодолевать некомплаентность, и совершенно справедливо выступают за всестороннее рассмотрение данной проблемы. Лекарственный препарат должен выбираться в ходе совместного обсуждения врача и пациента, составляющих терапевтический альянс, и быть максимально подходящим для данного больного. Предпочтение должно отдаваться наиболее простым и эффективным схемам лечения, при которых побочные эффекты были бы минимальными или легко устранимыми.

Основное предположение, выдвигаемое в обзоре и составляющее предмет данной заметки, заключается в том, что антипсихотические препараты эффективны и поэтому приверженность к терапии является весьма желательной. Альтернативный взгляд состоит в том, что антипсихотики могут иметь разную эффективность и вызывать нежелательные эффекты, следовательно, решение избегать их может быть целесообразным. Приверженность к медикаментозной терапии часто помогает решить задачи, важные для пациен-

та, но для выздоровления также необходимы и другие условия.

Kane et al рассматривают большое количество методов оценки приверженности пациента к терапии и делают вывод, что методы, обычно используемые в клинической практике, являются ненадежными, а уровень некомплаентности недооценивается. Один из методов оценки комплаентности действительно заслуживает внимания: Краткий опросник по оценке приверженности к лечению (Brief Adherence Rating Scale - BARS) является валидизированным (1) и удобным для практического использования (2) инструментом, применяемым клиницистами для выявления и оценки некомплаентности. Для оценки по BARS врач, в первую очередь, выясняет, что пациент знает о принимаемом им/ей лекарственном препарате, расспрашивая его о предписанной схеме лечения. Далее врач спрашивает, сколько дней за прошедший месяц пациент пропускал прием лекарства и сколько дней принимал уменьшенную дозу. Ориентируясь на полученную информацию, клиницист делает общую оценку с использованием визуальной аналоговой шкалы, получая баллы, эквивалентные процентному количеству доз лекарственного препарата, принятых в течение прошедшего месяца. Метод BARS достаточно быстр и прост в использовании, что делает его подходящим для применения в повседневной практике. Опросник помогает выявлять людей со снижением комплаентности, т. е. тех, кому необходимо терапевтическое вмешательство на данном этапе.

В 2009 году Группа по изучению исходов шизофрении (Schizophrenia Patient Outcomes Research Team - PORT) сделала обзор рандомизированных контролируемых исследований (RCTs), в которых рассматривались психосоциальные подходы к некомплаентности в отношении антипсихотической терапии у

больных шизофренией, и не выявила в нем данных для того, чтобы рекомендовать какие-либо специфические вмешательства (3). Как бы то ни было, PORT считает поведенческую адаптацию и внешнюю поддержку (напоминания, проверочные листки и т.п.) пациента многообещающими средствами. В обзоре Cochrane 2011 года рассматривается большое количество психообразовательных подходов для больных шизофренией, включая те, которые не сфокусированы непосредственно на комплаентности пациента, например, семейное психообразование. При использовании подобных программ наблюдались более высокие уровни комплаентности к фармакотерапии.

Пролонгированные инъекционные антипсихотики (Long-acting injectable antipsychotics - LAIs) часто рассматриваются в качестве решения проблемы некомплаентности, но было показано, что эффективность такого подхода мала (5). Сторонники LAI считают, что основной причиной, по которой RCTs не выявляют преимуществ этой группы, является тенденция не включать в них по-настоящему некомплаентных больных. Основная проблема в изучении эффективности LAI в RCTs кроется в том, что пациенты, включаемые в исследование, должны дать согласие на прием антипсихотической терапии. Таким образом, пациенты, которые могли бы выиграть от назначения LAI, в связи с этим условием исключаются из исследования (6). Предполагается, что глобальное исследование по сравнению пероральных форм антипсихотиков и LAI сделало бы последние более используемыми и помогло бы показать их преимущества в ряде случаев, неясно, каким образом должен осуществляться отбор для него.

Приверженность к лечению может варьировать от абсолютной до ее полного отсутствия. При любых проблемах с комплаенсом улучшение его может улучшить и

прогноз заболевания, но наибольшую пользу от этого получают больные с изначально низким уровнем приверженности. Меры, приводящие к значимому повышению комплаентности, могут оказать заметную помощь в борьбе с психотическими расстройствами и улучшить жизнь многих пациентов. Различные меры должны приниматься в зависимости от уровня снижения комплаентности и с учетом причин его возникновения. К примеру, пациентам, эпизодически и неумышленно пропускающим прием препарата вследствие когнитивных или иных нарушений, может быть полезна методика поведенческой адаптации с использованием напоминаний и специальных знаков. Для пациентов, которые некомплаентны и амбивалентны в отношении необходимости приема терапии, полезно проведение мотивационных собеседований, применение LAI, или комбинация этих подходов. Большим, умышленно не принимающим медикаменты вследствие сниженной критики или избегания побочных эффектов, показан комплексный подход, включающий технику мотивационного собеседования, адаптированного под конкретные цели пациента, достижению которых способствовал бы прием медикаментозной терапии (7).

В то время как многие подходы по повышению комплаентности к лечению антипсихотиками явно ориентированы на изменение поведения пациентов с психотическими расстройствами, необходимость в изменении врачебного под-

хода к назначению психофармакотерапии также очевидна. Врач должен помнить, что главной целью лечения является выздоровление, а не приверженность пациента к лечению. Необходимо уважительно относиться к соображениям и предпочтениям пациента и назначать лечение в соответствии с доступными эмпирическими данными. Кроме того, врачу не следует забывать, что определенные нарушения комплаентности рациональны, когда необходима отсрочка и поддержка со стороны врача даже в контексте отсутствия приверженности к лечению.

В заключение стоит отметить, что врачи и пациенты переоценивают степень приверженности последних к фармакотерапии. Валидизированный, созданный для клинического использования инструмент, такой как BARS, может помочь выявить некомплаентных пациентов и выбрать подходящий способ решения этой проблемы. Методическое определение индивидуальных терапевтических задач может дополнять подобный способ оценки. В настоящее время индивидуализированный подход с использованием комбинаций психообразования, мотивационных собеседований, назначения простой и эффективной схемы лечения, семейной поддержки, поведенческих стимулов и пролонгированных форм лекарственных препаратов является наиболее эффективным для достижения комплаенса. Однако для достижения успеха в улучшении прогноза у больных шизофренией требуется комплексный подход,

направленный не только на достижение высокой приверженности к лечению.

Библиография

1. Byerly MJ, Nakonezny PA, Rush AJ. The Brief Adherence Rating Scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2008;100:60-9.
2. Goff D, Kreyenbuhl J. Assessing adherence to antipsychotic medications. In: Keefe R (ed). *Guide to assessment scales in schizophrenia*, 3rd ed. London: Springer, 2012:65-71.
3. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:48-70.
4. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(6).
5. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
6. Lehman AF, Steinwachs DM. Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull* 1998;24:1-10.
7. Amador X. I am not sick, I don't need help. How to help someone with mental illness accept treatment. Peconic: Vida Press, 2007.

DOI 10.1002/wps.20079

Нужно ли больше слушать и больше разговаривать с нашими пациентами?

DIETER NABER,

MARTIN LAMBERT

Department of Psychiatry and Psychotherapy,
Centre of Psychosocial Medicine, University Medical
Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246
Hamburg, Germany (Германия)

Перевод: Сюняков Т.С.
Редактура: Карпенко О.А.

Мы проводим много времени за изучением и обсуждением различий между отдельными антипсихотиками, при этом гораздо меньше уделяем внимания более насущным, а возможно самым важным в нашей практике, вопросам несоблюдения

режима лечения нашими пациентами. От 20 до 40% наших пациентов пропадают из поля зрения специалистов в течение 12 месяцев, более 40% прекращают прием препаратов сразу после первой госпитализации (1), почти 20% пациентов с первым психотическим эпизодом постоянно отказываются от приема препаратов, а у 50% отмечается хотя бы один эпизод несоблюдения режима лечения в течение 18 месяцев.

Некомплаентность действительно сложно не только оценить, но и справиться с ней. Причиной этому служит множество факторов, влияющих на отношение наших пациентов и готовность следовать нашим рекомендациям: эффективность и переносимость препаратов,

критическое отношение к болезни (при этом необходимо разделять неспособность осознать болезнь в связи когнитивными нарушениями и собственно отрицание болезни), опыт первого контакта с психиатрией, влияние членов семьи и медицинских работников и многие другие (2).

Надежда на то, что пероральные антипсихотики второго поколения, обладающие меньшей способностью вызывать экстрапирамидные расстройства, приведут к заметному улучшению приверженности лечению, не оправдались; большинство имеющих на этот счет данных не указывает на очевидное преимущество этих препаратов в плане показателей несо-

блюдения режима приема и времени до отмены терапии (3). Одной из причин этого может являться то, что мы не полностью используем различия между этими препаратами. Отчетливое разнообразие в профилях рецепторного связывания и побочных эффектах могли бы позволить в значительной мере персонализировать терапию в соответствии с жалобами и проблемами пациентов (какие побочные эффекты необходимо избегать, а какие допустимы у данного больного). Попытки вовлечь пациента в процесс принятия этих решений безусловно позволит улучшить терапевтические взаимоотношения, и это может являться одним из наиболее значимых факторов, влияющих на комплаентность (2). Другим элементом, потенциально позволяющим укрепить терапевтический альянс, является частота контактов с больным, даже если визиты требуются "только" из соображений безопасности. Необходимость периодически сдавать лабораторные анализы при терапии клозапином может являться одной из причин предельно высокой комплаентности пациентов, принимающих данный препарат (4). Регулярный контакт с терапевтической командой, помимо прямого указания на пропуск препарата, когда пациент не приходит на очередную инъекцию, может также являться одним из основных преимуществ пролонгированных лекарственных форм антипсихотиков. Вероятно, предубеждение против этих препаратов больше свойственно психиатрам, чем их пациентам (5).

Кроме того, вопросы относительно качества жизни и его изучение у больных при терапии антипсихотиками демонстрирует нашу готовность не только лечить симптомы болезни, но и ставить перед собой более широкие задачи. Не удивительно, что в многочисленных исследованиях выявляется взаимосвязь между субъективным ощущением благополучия пациентов и их

готовностью продолжить антипсихотическую терапию (6).

В большинстве рандомизированных контролируемых исследований не было выявлено превосходство антипсихотиков длительного действия над их пероральными формами. Тем не менее, это не удивительно, поскольку основные преимущества депонированных препаратов не могут быть обнаружены в двойных слепых или похожих на них по дизайну исследованиях, они раскрываются в натуралистических исследованиях (2,7).

Наконец, большое количество факторов влияющих на приверженность терапии, их взаимодействия между собой и изменчивость с течением времени подчеркивает необходимость формирования интегрированных систем по оказанию терапевтической помощи, нацеленных на пациентов с тяжелыми и персистирующими психическими заболеваниями, которые входят в группу риска по отказу от наблюдения или по несоблюдению лечебных предписаний (8). Такие системы обычно включают в себя модель интенсивного амбулаторного наблюдения или ассертивной амбулаторной терапии (9). По сравнению со стандартными условиями оказания помощи, в большинстве случаев при использовании данных подходов отмечалось уменьшение отказов от наблюдения и снижение уровня некомплаентности (8,10), улучшение результатов терапии по множеству показателей (8,10) и уменьшение затрат (8).

Библиография

1. Tiihonen J, Naukka 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.
2. Day JC, Bentall RP, Roberts C et al. Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:717-24.

3. Kreyenbuhl J, Slade EP, Medoff DR et al. Time to discontinuation of first- and second-generation antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 131: 127-32.
4. Mortimer AM, Singh P, Shepherd CJ et al. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2010; 4:49-55.
5. Heres S, Reichhart T, Hamann J et al. Psychiatrists' attitude to antipsychotic depot treatment in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2011;26:297-301.
6. Karow A, Czekalla J, Dittmann RW et al. Association of subjective well-being, symptoms, and side effects with compliance after 12 months of treatment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:75-80.
7. Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B et al. Does long acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the cohort study for the general study of schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 134:187-94.
8. Schottle D, Karow A, Schimmelmann BG et al. Integrated care in patients with schizophrenia: results of trials published between 2011 and 2013 focusing on effectiveness and efficiency. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26:384-408.
9. Norden T, Malm U, Norlander T. Resource group assertive community treatment (RACT) as a tool of empowerment for clients with severe mental illness: a metaanalysis. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2012;8:144-51.
10. Lambert M, Bock T, Schottle D et al. Assertive community treatment (ACT) as part of integrated care versus standard care: a 12-month trial in patients with first- and negatively selected multiple-episode schizophrenia-spectrum disorders treated with quetiapine IR. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1313-23.

DOI 10.1002/wps.20066

Общественное здоровье и стратегии для врачей по повышению приверженности лечению больных с психотическими расстройствами

Saeed Farooq

Staffordshire University, Black Country Partnership
NHS Foundation Trust, Wolverhampton, UK; Post-graduate Medical Institute, Peshawar, Pakistan (Пакистан)

Перевод: Сюняков Т.С.
Редактура: Карпенко О.А.

Увеличение эффективности мероприятий, направленных на повышение приверженности лечению, может оказать намного большее влияние на здоровье популяции, чем совершенствование любого из конкретных видов лечения (1). Однако, данные по приверженности терапии в психиатрии, как это видно из академического обзора Kane et al., сосредоточены на узком круге вопросов, связанных с пациентами и факторами, сопутствующими лечению. При этом структурные препятствия на пути повышения комплаентности остаются без внимания.

Я утверждаю, что необходимо принимать меры, влияющие на два важных аспекта, связанных с системой здравоохранения: а) обеспечение доступа к лечению приблизительно 40 миллионам человек, страдающих шизофренией и проживающих в странах с низким и средним доходом, и б) повышение комплаентности путем выполнения рекомендаций, основанных на доказательных данных по терапии шизофрении.

В экономически бедных странах от 70% до 90% больных шизофренией не получают лечения (2): средняя продолжительность нелеченного психоза в случае первого эпизода составляет 125.0 недель (3). Бедность на местах в этих странах, ассоциируется с низкой доступностью лечения и некомплаентностью, за исключением, возможно, наиболее острых случаев. При изучении продолжительности нелеченного психоза и взаимосвязи этого показателя с паритетом покупательской способности и валового внутреннего продукта (GDPppp), было показано, что в бедных странах каждая дополнительная тысяча долларов на душу населения приводила к снижению средней продолжительности нелеченного психоза на 10 недель (3).

Стратегия организации здравоохранения, гарантирующая свободный доступ к препаратам, успешно используется в других областях медицины. Во фтизиатрии, например, неполная приверженность терапии более опасна, чем отсутствие лечения, поскольку непостоянная терапия приводит к формированию терапевтической резистентности. Это означает, что если лечение начато, оно должно быть полностью завершено. В этой связи программы по борьбе с туберкулезом по всему миру используют стратегию DOTS (directly observed treatment, short course – краткие курсы непосредственно наблюдаемой терапии). Двумя необходимыми элементами для осуществления этой стратегии являются: а) регулярная бесперебойная поставка всех необходимых противотуберкулезных препаратов, входящих в регламентированный правительством перечень, и б) проводящаяся под наблюдением стандартная терапия. Программы DOTS позволили существенно снизить некомплаентность в большинстве развивающихся стран и являются одними из наиболее оптимальных по соотношению эффективности-затраты (4). Такие программы применяются не только в отношении инфекционных заболеваний, ассоциирующихся с высокой смертностью (туберкулез, ВИЧ), но и в отношении неинфекционных болезней (например, сахарного диабета).

Мы полагаем, что необходимо организовать глобальный фонд, который бы занимался предоставлением бесплатных лекарств в течение первых двух лет терапии шизофрении (3,5). Это позволило бы преодолеть проблему неадекватности к терапии в течение этого “критического периода” болезни, являющегося прогностически значимым в отношении ее отдаленных последствий и инвалидизации. Такое лечение могло бы предоставляться в рамках похожих DOTS-программ. Для шизофрении были адаптированы подходы, когда контроль и выдачу лекарств пациентам поручается их родственникам. Исследование, нацеленное на доказательство гипотезы, показало, что пациенты, получающие лечение по программе Контролируемого Лече-

ния Шизофрении в Амбулаторных Условиях (Supervised Treatment for Schizophrenia in Outpatients – STOPS), в значительно большей степени были привержены терапии по сравнению с контрольной группой больных ($p < 0.02$), и результаты терапии (симптоматика и функционирование через 1 год) у них оказались лучше (6).

Утяжеление симптомов при психотических расстройствах часто расценивается как следствие низкой комплаентности, однако получены четкие свидетельства обратного – пациенты часто прекращают лечение раньше времени в связи с недостаточной эффективностью в отношении симптомов заболевания (7). В одном из исследований указывалось на то, что вероятность отмены терапии вследствие низкой эффективности была в три раза выше, чем в связи с непереносимостью. У пациентов с первым психотическим эпизодом независимыми предикторами плохой комплаентности являются наличие депрессивных расстройств и недостаточность терапевтического ответа (8).

Существующие на сегодняшний день препараты имеют известные ограничения в отношении своей способности контролировать психотическую симптоматику. Однако, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что даже в лучших лечебных учреждениях несоблюдение врачами рекомендаций по терапии может являться существенным фактором, способствующим неспособности адекватно контролировать проявления болезни. Многоцентровое госпитальное исследование, включившее 508 человек в Германии, показало, что среди пациентов с постоянно сохраняющимися психотическими симптомами 73% получали недостаточную антипсихотическую терапию, а среди пациентов с депрессивными проявлениями приблизительно 58% не получали терапию согласно рекомендациям. При этом в отношении пациентов с более тяжелыми психотическими формами вероятность назначения несоответствующей рекомендациям терапии была выше (9). Степень, в которой такое неадекватное назначение препаратов влияет на некомплаентность больных в настоящее время

остаётся неизвестной. В этой связи, в той же мере, в какой пациенты должны достигнуть понимания необходимости следовать рекомендациям, врачи должны достигнуть понимания того, насколько правильно они назначают препараты.

За последние десятилетия развитие новых лекарственных средств для лечения шизофрении не происходит. Оптимизация приверженности терапии может гарантировать то, что доступные терапевтические опции будут использоваться с максимальной отдачей. Нелегко постоянно, на протяжении многих лет принимать препараты, вызывающие тяжелые побочные эффекты, для лечения заболевания, которое само по себе приводит к инвалидности и сопряжено с серьезной стигматизацией. Для того, чтобы справиться с данной проблемой необходимо применить системный подход на уровне организации здравоохранения, в рамках которого приверженность терапии будет рассматриваться как проблема самой системы и более широкого экономического контекста, а не вменяться в вину отдельному паци-

енту, отказывающемуся принимать препараты в связи с отсутствием критики.

Библиография

1. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; CD000011.
2. Lora A, Kohn R, Levav I et al. Service availability and utilization and treatment gap for schizophrenic disorders: a survey in 50 low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ* 2012; 90:47-54B.
3. Large M, Farooq S, Nielssen O. Duration of untreated psychosis in low and middle income economies: the relationship between GDP and DUP. *Br J Psychiatry* 2008;193: 272-8.
4. World Health Organization. Stop tuberculosis initiative. apps.who.int.
5. Farooq S. Early intervention for psychosis in low and middle income (LAMI) countries needs a public health approach. *Br J Psychiatry* 2013; 202:168-9.
6. Farooq S, Nazar Z, Irfan M et al. Schizophrenia treatment adherence in resource poor setting: randomised

controlled trial of Supervised Treatment in Outpatients for Schizophrenia (STOPS). *Br J Psychiatry* 2011; 199:467-72.

7. Kinon BJ, Liu-Seifert H, Adams DH et al. Differential rates of treatment discontinuation in clinical trials as a measure of treatment effectiveness for olanzapine and comparator atypical antipsychotics for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 632-7.
8. Perkins DO, Gu H, Weiden PJ et al. 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.
9. Weinmann S, Janssen B, Gaebel W. Guideline adherence in medication management of psychotic disorders: an observational multisite hospital study. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:18-25.

DOI 10.1002/wps.20068