

КЛИНИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ ПАЛИПЕРИДОНОМ ПАЛЬМИТАТОМ (КСЕПЛИОНОМ)

Е.Б. Любов¹, Н.М. Потешкин², С.В. Алексеев³, А.В. Басенко⁴,
Н.А. Викина⁵, Р.Ф. Искандярова⁶, Н.А. Шинкаренко⁷, И.Н. Чингаева⁸,
С.А. Чапурин⁹, Ю.Ю. Чурилин⁹

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «ФМИЦПН» МЗ РФ,

²Пермская краевая клиническая психиатрическая больница,

³Психиатрическая больница №13 г.Клин,

⁴Центральная городская больница г.Электросталь,

⁵Городская больница №1, г.Королев,

⁶Московская областная психиатрическая больница №23,

⁷Психиатрическая больница №8 г Орехово-Зуево,

⁸Балашихинский психоневрологический диспансер,

⁹Независимые эксперты по фармакоэкономике

Актуальность темы. В контрасте с многочисленными рандомизированными клиническими испытаниями (РКИ) безопасности и действенности (efficacy) палиперидона пальмитата (ПП) [9, 11, 12] скудны и разрознены натуралистические (наблюдательные) исследования клинической эффективности (effectiveness) препарата [17]. Отечественные данные ограничены сериями (суммарно – 98) случаев [6, 16]. Натуралистические исследования обычно касаются долгосрочных (не менее года) разнообразных результатов лечения в повседневной клинической практике в неоднородной (интолерантные, «миксты», пациенты с соматической и психической коморбидностью) выборке больных и потому несколько «остужают» терапевтический оптимизм, сопутствующий новым препаратам на фармацевтическом рынке, хотя выявляют сходные результаты лечения. Однако преимущества инъекционных препаратов длительного действия (ИПДД) обычно особенно очевидны в повседневной практике. Результаты данных исследований позволят определить место препарата в биопсихосоциальной парадигме ведения больных шизофренией (БШ), а также обосновать включение в формулярные списки, реформируемые в условиях хронического дефицита медицинских ресурсов психиатрических учреждений.

Цель исследования: клиническая и социальная результативность ПП при лечении шизофрении и расстройств шизофренического спектра (МКБ-10).

Задачи исследования: 1) изучение процесса выбора и применения ПП; 2) изучение безопасности (нежелательных действий), а также клинической (противорецидивной) эффективности ПП по сравнению с типовой терапией (ТТ); 3) изучение паттернов сопутствующей психофармакотерапии и изменения ТТ на фоне ПП; 4) изучение приверженности БШ к терапии ПП и оснований «отсева»; 5) оценка динамики социального (трудового) восстановления БШ; 6) выработка гибких (в связи с возможностями местной психиатрической службы) клинико-социальных критериев рационального выбора ПП.

Материалы и методы

Ретроспективно невыборочно, по оригинальной статистической карте, включивший блок структурированного опроса врачей, изучена медицинская документация взрослых (≥ 18 лет) БШ, получавших не менее одной инъекции ПП в течение 2–18 месяцев на базах семи психиатрических ЛПУ Московской области (МО) и Пермского края (ПК). Эпидемиологический подход определил репрезентативность выборок. Регионы сходны по экономическому развитию (валовый региональный продукт на душу населения МО и ПК занимает 17 и 19 строчки рейтинга из 80 субъектов РФ), развитости психиатрических служб. Изучены данные 152 БШ: 97 в МО и 55 в ПК соответственно. Пациенты сходны по основ-

ным социально-демографическим и клиническим характеристикам, в связи с чем приведены суммарные данные (табл. 1).

Для сравнительной оценки безопасности и эффективности ТТ и ПП использован зеркальный («до»/«после» назначения ПП) анализ, для оценки моделей ТТ и ПП – количественный фармакоэпидемиологический анализ [3].

Статистический анализ. Использованы методы описательной статистики. Рассчитаны средние значения и границы 95% доверительного интервала, медиана, значения доли, соответствующих выбранным категориям, для качественных признаков. Расчеты проведены с использованием программ MS Excel 2010, Statistica for Windows 6.0. При сравнении значений непрерывных величин использован критерий Стьюдента (для независимых или повторных измерений). Для проверки формы распределения использованы методы описательной статистики, тест Колмогорова-Смирнова. Применены критерии непараметрической статистики, при сравнении долей – Z-статистика или критерий χ^2 для таблиц сопряженности признаков. Проверка гипотез проведена при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение

Причины выбора ПП косвенно отражены в характеристиках объединенной когорты (табл. 1). Натуралистическое (наблюдательное) исследование не предполагает жестких критериев включения и формализованных критериев выбора терапии. Широкий разброс возрастов БШ указывает, что возраст не был дискриминирующим фактором назначения ПП в группе пожилых с прогнозируемо низкой переносимостью лечения. Большая часть пациентов была инвалидами без права на дополнительную работу при трудоспособном возрасте и высоком – выше, чем в населении РФ в целом – 22,7% (www.gks.ru) образовательном цензе. Единичные БШ работали в ЛТМ, причем лишь во время госпитализации, никто не занят волонтерской деятельностью, распространенной среди здоровых и БШ за рубежом [7]. Обычно БШ жили в семье (чаще родительской), обеспечивающей неформальную поддержку. Обращает внимание большая доля относительно недавно больных: в 1,5 раза больше, чем на участках ПНД [3], что указывает на социальный потенциал пациента. Шизофрения параноидная отмечена у большинства пациентов: в повседневной практике распространены гипо-

Таблица 1

Социально-демографическая и клиническая характеристики пациентов (n=152)

Показатели	Значения
Половое распределение (муж./жен.); чел.	76/76
Возраст (полных лет)	36,33±1,76 (18–78)
Образование: среднее, среднее специальное; чел. (%)	75 (49,3)
Образование: незаконченное среднее; чел. (%)	11 (7,2)
Образование: высшее и незаконченное высшее; чел. (%)	66 (43,4)
Учащиеся; чел. (%)	11 (7,2)
Заняты на открытом рынке труда (оплачиваемый труд); чел. (%) / Со снижением квалификации (% от числа работающих)	60 (39,5)/17 (28,3)
Безработные; чел. (%)	42 (27,6)
Пенсионеры по возрасту; чел. (%)	7 (4,6)
Инвалиды в связи с психическим расстройством; чел. (%) / в том числе 2-я группа (% от числа инвалидов)	51 (33,6)/45 (88,2)
Холосты/не замужем; чел. (%)	87 (57,2)
Имеют свою семью; чел. (%)	38 (25,0)
Разведены; чел. (%)	23 (15,1)
Вдовцы/вдовы; чел. (%)	4 (2,6)
Живут в своей или родительской семье; чел. (%)	132 (86,8)
Длительность верифицированного диагноза (лет)	6,5±1,0 (1–31)
Недавно начавшаяся шизофрения: длительность диагноза ≤ 5 лет; чел. (%)	48 (31,6)
Шизофрения параноидная; чел. (%)	120 (78,9)
Шизофрения параноидная эпизодическая; чел., доля (%) от параноидных БШ	53 (44,1)
Шизоаффективное расстройство; чел. (%)	2 (1,3)
Злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ); чел. (%)	14 (9,2)
Часто госпитализирующиеся больные (не менее одного стационарирования за 3–5 лет наблюдения); чел. (%)	21 (13,8)
Не соблюдающие режим лечения: полное/частичное (<80% времени назначения лекарств); чел. (%) *	19 (16,2)/61 (52,1)

Примечания: * – данные о 117 БШ.

диагностика шизоаффективного расстройства и эпизодического течения шизофрении [3].

Итак, социально-демографическая и клиническая характеристики БШ типичны для популяции больных, охваченной психофармакотерапией в отечественных психиатрических ЛПУ [3]. Относительно малая (вдвое меньшая, чем на участках ПНД) доля БШ отнесена к «микстам», в том числе – злоупотребляющих корректорами экстрапирамидных расстройств (ЭПР) и транквилизаторами, то есть группе пациентов с высоким риском несоблюдения лекарственного режима [8]. Более половины БШ представили разнородную ресурсоемкую группу «молодых хроников», отличающихся высоким риском несоблюдения лекарственного режима, что влечет в связи с фармакозависимыми ремиссиями регоспитализации, социальными проблемами (одиночество, безработица, агрессивное и аутоагрессивное поведение) [3, 5]. Все пациенты госпитализированы, как правило, неоднократно.

ПП назначен в связи со следующими причинами (по убыванию частоты): недостаточная эффективность на фоне предыдущей терапии (93,4%), ведущий «дефицитарный синдром» (46,1%), некомплаентность (полная/частичная) пациента (44,7%), улучшение переносимости терапии в связи с ЭПР (27,6%) на фоне корректоров (иные меры коррекции ЭПР, такие как снижение дозы нейролептика не применялись), а также ожирение – увеличение доболлезненного веса не менее 10% (11,8%) и симптомы гиперпролактинемии (6,6%). Врачами учтены пожелания самого больного и/или его близких (38,1%).

Итак, самой частой причиной выбора ПП стало намерение врача повысить клиническую эффективность фармакотерапии, а именно, углубить и упрочить ремиссию, снизив уровень регоспитализации. В эту группу попали и больные с субоптимальным лечением и относящиеся к плохо выявляемой «серой зоне» частично некомплаентных БШ, самовольно временно прерывающих курс лечения («лекарственные каникулы») или чаще – занижающие дозы препаратов в связи с плохой переносимостью [8], решающие дилемму – прекратить ли мучительное лечение сегодня или попасть в ПБ завтра.

Назначение ПП позволило снизить потребность в пероральных (ПО) нейролептиках и облегчить процесс клинической оценки [9, 11]. Доля «полностью некомплаентных» БШ невелика по сравнению с диспансерной популяцией [3, 8]. Вместе с тем, при частичной некомплаентности [8] выбор ПП упрощает режим лечения и контроль его регулярности, облегчает клиническое суждение при ухудшении БШ. Следует положительно оценить внимание к безопасности терапии (не только к ЭПР), выступающей при выборе современного лечения на передний план, и к пожеланиям информированных пациентов, большей части работающих (удобство лечения). Вместе с тем показательно назначение ПП как «антидефицитарного» средства. Часть врачей пытались таким образом решить многогранную проблему, требующую не только оптимизации фармакотерапии, но и целевой психосоциальной работы. Однако в неоднородной «дефицитарной» группе, возможно, оказались страдающие атипичной депрессией (плохо выявляемой в повседневной практике) и ЭПР (псевдопаркинсонизм), и назначение ПП служило отчасти средством *ex juvantibus*, средством «психофармакологической диагностики».

Дозы ПП. Большинство БШ в МО (79,4%), но лишь немногим более половины (54,5%) в ПК начали лечение с регламентированной инъекции 150 мг в плечо. Вторую насыщающую дозу (100 мг), рекомендованную по инструкции по медицинскому применению ПП, получили менее 80% БШ в каждой группе. Средняя поддерживающая доза ПП (1 инъекция в 4 недели) в МО составила $82 \pm 1,25$ мг (медиана 75). К завершению наблюдения средняя доза ПП ниже ($p=0,025$) в МО 79,9 (76,4–83,4) мг, чем в ПК – 83,6 (78,1–89,2), причем большинство пациентов МО (87,6%) и ПК (85,4%) получали ПП в дозе 75–100 мг, согласно предполагаемому среднему уровню поддерживающей терапии ПП для «усредненного» БШ, исходя из того, что большинство БШ стабилизировано на 50 мг risp-лепта конста (РК) и 6 мг перорального (ПО) палиперидона (инвега®) [9, 10]. Но каждый пятый БШ принимал дополнительно и ПО нейролептики (рис. 1). Более показательны данные о дозах ПП в пересчете на 43 пациентов МО, леченых не менее года. Средняя

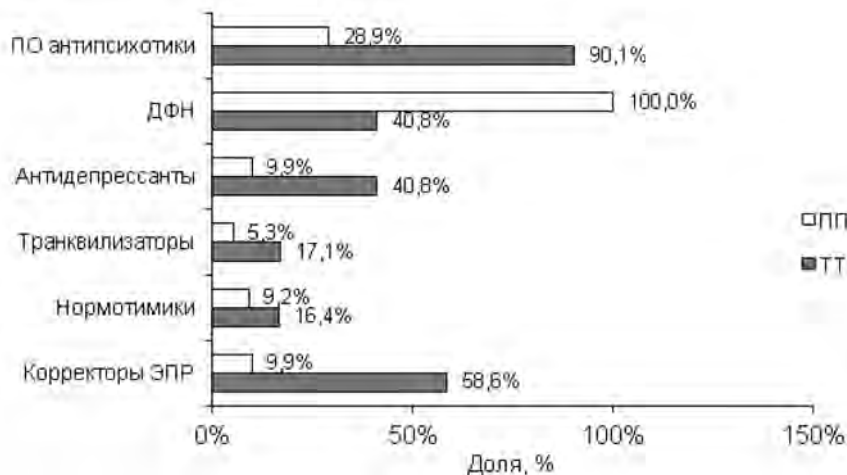


Рис. 1. Изменение назначения психотропных препаратов на фоне ПП (объединенная когорта)

доза ПП 77,9 (75,2–80,6) мг, подавляющее большинство (90,6%) БШ получало ПП в ранжире 75–100 мг, причем 75 мг получали 69,8%, 100 мг – 20,9%.

Длительность лечения ПП составила в МО 10,2 (9,2–11,1) мес., в ПК – 7,1 (6,2–7,9) мес. (<0,001), минимальная – 2, максимальная – 18 и 16 месяцев соответственно. Пациентам МО и ПК сделано 1 061 и 385 инъекций соответственно.

Удержание на терапии ПП, по данным РКИ, выше, чем при применении пероральных типичных нейролептиков (ПО ТН) за то же время [9] и зарубежного натуралистического исследования ремитированных БШ с мотивацией к лечению [17], что косвенно указывает на качество терапевтической связи врач–больной–его близкие, хорошие переносимость и эффективность лечения. Лишь три БШ в объединенной когорте прекратили лечение в «критические» первые три месяца лечения ПП, что ниже, чем в РКИ с «особым отбором» пациентов [9]. Пять (5,2%) пациентов в МО и 6 (11%) в ПК самостоятельно прерывали лечение (не соблюдали режим лечения и на прежней терапии депонированными формами нейролептиков – ДФН) или 7,2% в объединенной когорте. Мотивы самостоятельного прекращения лечения и мероприятия врача по ее предупреждению требуют особого анализа. ПП отменен решением врачей четверем пациентам (4,1%) в МО и 5 (9,1%) в ПК или 5,9% в объединенной когорте. Анализ решения врача показал следующее. «Неэффективной» терапия (регоспитализация не позже четырех месяцев лечения ПП) признана на фоне ПП 100 мг (ниже максимально рекомендованной), но без попытки повышения до максимальной рекомендованной (150 мг) и анализа причин рецидива (обострения), не обязательно сводящегося к недостаточности поддерживающей дозы, но и чрезмерно выражаемым эмоциям в семье, требующим семейной терапии. Неэффективность терапии можно объяснить и нарушением рекомендованной практики (инструкции по применению ПП). Все прекратившие лечение ПП переведены на «прежнее» лечение, эффект которого неизвестен.

Переносимость терапии. В табл. 2 зеркальным образом сравнена частота нежелательных явлений (НЯ) на фоне «типовой терапии» (ТТ), то есть получаемой пациентами до ПП и на его фоне.

На фоне ПП снизилась частота суммарных НЯ ($p < 0,003$), в частности и ожидаемо ЭПР и гиперпролактинемии (дозозависимые НЯ). В объединенной когорте на фоне ПП вес повышен с $74,1 \pm 2,4$ кг до $75,0 \pm 2,5$ кг ($p = 0,001$), но медиана неизменна (73,5 кг). При этом у более трети (34,6%) БШ вес остался неизменным, а у 16,2% – снижен. В ряд НЯ врачи отнесли апатию и вялость, бессонницу как распространенные симптомы атипичной депрессии, хотя психофизическая индифферентность как НЯ психофармакотерапии возможна. Симптомы болезни и НЯ часто смешаны и врачами, и их пациентами [1, 13]. Вместе с тем снижение частоты указанных симптомов можно объяснить оптимизацией терапии за счет ее большей безопасности и эффективности (так, часть симптомов депрессии связана с психотической симптоматикой и редуцируется с ней же).

Образцы психофармакотерапии (рис. 1). Значительные и принципиальные изменения сопутствующей психофармакотерапии обнаружены при переводе пациентов на ПП (рис. 1).

Схемы психофармакотерапии в регионах сходны, но в связи с лучшим обеспечением БШ в МО получали более широкий спектр нейролептиков и антидепрессантов (ряд из 22 нейролептиков, среди которых семь атипичных антипсихотиков, шире в 2,5 раза, чем в ПК). В ущерб последовательности терапии («фармакологическая рулетка» – не менее 3–4 перемен препаратов на пациента, возможно, и в связи с организационными проблемами обеспечения фармакотерапии). Все БШ (без учета не соблюдающих режим лечения) получали антипсихотики в терапевтических дозах (ближе к верхнему, рекомендованному фармакопеей, полюсу). До назначения ПП большинство (88% в МО и 95% в ПК) БШ, как и в диспансерной популяции [3, 14], получало ПО нейролептики, причем атипичные антипсихотики (помимо клозапина) – около 30%, в 2–3 раза чаще, чем в диспансерной популяции БШ в РФ [3, 15], возможно, в связи с плохой переносимостью и недостаточным терапевтическим ответом типичных нейролептиков. Каждый пятый/четвертый (17% в МО и 24% в ПК) получал до ПП клозапин до 100 мг как излюбленное российскими клиницистами «снотворное», однако ни один БШ – на фоне ПП. Можно предполо-

Таблица 2

Нежелательные действия на фоне ТТ и ПП

Нежелательные явления	МО	ПК
	ТТ/ПП; чел. (%)	ТТ/ПП; чел. (%)
ЭПР	36 (37,1)/8 (8,3)	10 (18,2)/4 (7,3)
Гиперпролактинемия (симптомы)	3 (3,1)/1 (1,0)	6 (10,9)
Повышение веса*	9 (9,3)/5 (5,2)	7 (12,7)/5 (9,1)
Апатия, вялость, слабость	39 (40,2)/11 (11,3)	29 (52,7)/3 (5,5)
Бессонница	17 (17,5)/9 (9,3)	15 (27,3)/3 (5,5)
Хотя бы одно из вышеуказанных	64 (66,0)/24 (24,7)	32 (58,2)/16 (29,1)

Примечания * – данные о 124 БШ.

жить психотическую природу «бессонницы», купированной при углублении ремиссии. Более точны данные о годичном лечении ПП (n=43, МО). Показательно, что около 40% БШ (37% в МО и 47% в ПК) в 3–4 раза чаще, чем в отечественной диспансерной популяции, получали до ПП хотя бы однократно иные ДФН (клопиксол, галоперидол) или РК, чаще в «средней» дозе 37,5 мг (11% от получающих ДФН в МО и 18% в ПК), видимо, в связи с пониманием врачами проблемы комплаенса. Большинство БШ при этом получало и ПО антипсихотики. Так, ПО палиперидон в дозе 6 мг получали в МО и ПК 18% и 7% БШ соответственно. Снижение вчетверо потребления антидепрессантов можно объяснить косвенным антидепрессивным действием ПП и углублением ремиссии; ожидаемо снижение потребления бензодиазепинов и корректоров ЭПР (все $p < 0,001$), а доля БШ на монотерапии возросла ($p < 0,001$). Так, до выбора ПП на БШ приходилось 2,2 назначения ПО антипсихотиков, но затем все получали монотерапию ПП. Для паттернов ТТ диспансерной популяции и БШ данных когорт характерно широкое (>80% в когортах) на постоянной основе применение транквилизаторов и корректоров ЭПР (>70% получали морально устаревший и небезопасный тригексифенидил). Отдельного анализа требует рост вдвое назначений нормотимиков (использованы лишь в МО) на фоне ПП, возможно, в связи с выявленной биполярностью в рамках шизоаффективной структуры приступа. Уменьшение назначений бензодиазепинов и корректоров важно в связи с потенциалом зависимости и усугублением когнитивных расстройств БШ. Снижение доли антидепрессантов, возможно, указывает на не прямой антидепрессивный эффект ПП при «очищении ремиссии» от подострых (субпсихотических) расстройств, с которыми часто тесно связаны аффективные нарушения, или на недостаточное выявление депрессивных расстройств. Произошла гармонизация более последовательной терапии, согласно рекомендованным образцам, на фоне ПП, а также «очищение» и стабилизация ремиссии по аналогии с длительным лечением РК в рамках натуралистического исследования [10].

Антирецидивный эффект ПП (табл. 3, рис. 3). На фоне ПП значительно уменьшилась доля БШ, пере-

несших рецидивы или обострения (далее – рецидивы), и уровень регоспитализаций ($p < 0,001$). В МО и ПК снижены общее число рецидивов в 7,5 и 13 раз, суммарная длительность лечения в ПБ и дневном стационаре (ДС) в 4,6 и 7,5 раза соответственно. Меньшая часть (21,7% в МО и 18,2% в ПК или 1,9 и 1,4 эпизодов лечения/пациент) до выбора ПП лечилась в ДС. На фоне ПП число эпизодов лечения в ДС уменьшено существенно при незначительном сокращении длительности лечения. На фоне ПП существенно уменьшены частота и длительность рецидивов в когортах при увеличении частоты амбулаторного наблюдения: визиты в ПНД обычно приурочены к очередной инъекции, косвенно указывая на большую приверженность к терапии, позволяющей ранее выявление «тревожащих знаков» очередного ухудшения.

Вызовы скорой психиатрической помощи. 15 (15,5%) пациентам МО и 6 (10,9%) в ПК ($p = 0,96$) до назначения ПП потребовались 24 и 6 вызовов соответственно. На фоне ПП дежурный психиатр вызван пациенту МО однократно. Динамика вызовов также указывает на облегчение и стабилизацию клинического состояния большинства БШ.

Частота госпитализаций в год до назначения ПП нетипична для пациентов ПНД, указывая на клиническую тяжесть объединенной когорты. Длительность эпизода больничного лечения (основания отмены

Таблица 3

Эффект поддерживающей терапии ПП

Показатели	МО	ПК
	ТТ/ПП	ТТ/ПП
Число госпитализаций в расчете на пациента в год	2,1/0,03	1,6/0,1
2 и более госпитализации	49/0	10/0
Число эпизодов лечения в ДС в расчете на пациента	0,4/0,3	0,3/0,04
Число амбулаторных рецидивов в расчете на пациента	1,7/0,2	0,2/0,02
Суммарное число рецидивов в расчете на пациента	3,7/0,5	1,4/0,1
«Дни без болезни» в расчете на пациента	239,2/338,1	295,4/355,8

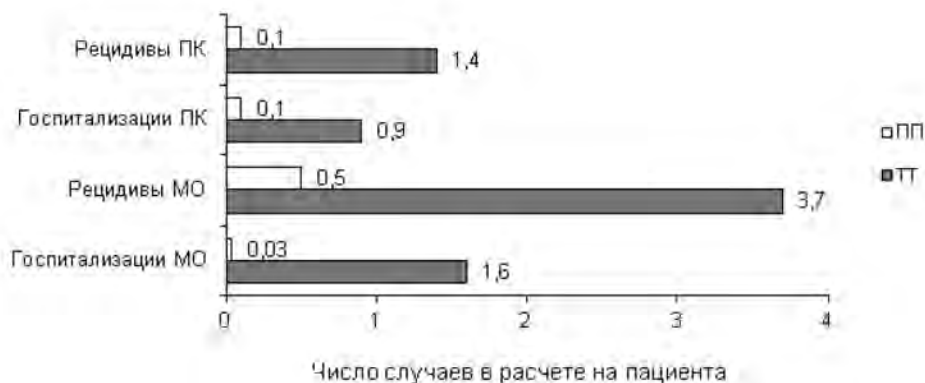


Рис. 2. Динамика уровней рецидивов и регоспитализаций при лечении ПП в МО и ПК

ПП) существенно уменьшена лишь в МО. Исходные данные (табл. 3) показывают, что когорты МО и ПК отличны по уровням госпитализаций, и особо – по частоте рецидивов амбулаторного уровня (возможно, в ПК они недостаточно фиксированы и перенесены БШ «на ногах») при разной длительности (большей в ПК) лечения в ДС и ПБ. В результате в МК дни стабилизированного состояния в МО выросли почти в 1,5 раза, в ПК – в 1,2 раза.

Более выразителен антирецидивный эффект ПП в подгруппе часто госпитализирующихся БШ и леченых не менее года (табл. 4).

Суммарное число рецидивов на фоне годового лечения ПП снижено в 5,1 раз, госпитализаций – в 28 раз. Длительность стабилизированного состояния увеличена в 1,5 раза. На группу часто госпитализированных БШ пришлось и все регоспитализации на фоне ПП в когорте МО. При этом на фоне «идеального» поддерживающего лечения РКИ уровень рецидивов не менее 20% [3, 11].

Эпизоды физической агрессии уменьшены: с 11 (у 6 пациентов) до 2 (у двух БШ) на фоне ПП в МК.

Социальная эффективность терапии и психосоциальная работа. На фоне ПП снижена длительность временной нетрудоспособности с 308 (пять пациентов) до 45 (два пациента) дней в МО. Увеличены доли работающих и учащихся в МО (с 41,2 до 57,7%) и в ПК (с 54,5 до 61,8%). Лишь малая часть (18,5% в МО и 7,3% в ПК) пациентов и их близких (13,4 и 1,8%) вовлечена в индивидуальную или групповую психосоциальную работу, причем лишь один БШ (МО) был членом ОООИ «Новые возможности». Индивидуальная реабилитационная программа отмечена лишь у двух пациентов МО. На фоне лечения ПП отме-

чено некоторое увеличение доли близких пациентов, вовлеченных в психосоциальную работу (психообразование): 35% в МО и 5,5% в ПК, косвенно указывающее на большую вовлеченность семьи в терапевтический процесс и заинтересованность в его результате. Важно социальное содержание дополнительного дня «без болезни». Социально-трудовое восстановление БШ на фоне ПП спонтанно – за счет упрочения ремиссии и, возможно, дополнительно стигматизирующих и снижающих функционирование НЯ.

Умозрительно каждый приступивший к работе БШ вкладом в валовый региональный продукт МО или ПК окупает с лихвой лечение ПП в дозе 100 мг в течение года, а пять восстановивших работоспособность пациентов обеспечивают еще одного, пока нетрудоспособного. Социальный эффект своевременно начатой оптимизированной фармакотерапии (ПП) в сочетании с психосоциальной работой – в снижении риска инвалидности [2], приводящей к наибольшим социальным потерям при шизофрении [15]. Так, усиление социального эффекта возможно при привлечении реабилитационного подхода – поддерживаемого трудоустройства [7].

Заключение

Клиническая эффективность ПП при лечении когорты наиболее тяжелых БШ (преимущественно больничное лечение, выраженные функциональные расстройства) определена взаимосвязанными и частично пересекающимися областями результата [3, 21], превосходящего успехи предыдущей терапии: симптоматическим (углубление ремиссии, снижение риска и облегчение течения рецидивов) эффектом, большей безопасностью (смягчение «бремени лечения»), улучшение соблюдения режима долгосрочного лечения. Непрерывное гарантированное лечение с благоприятным соотношением безопасность/эффект играет ключевую роль в углублении и упрочении ремиссии (увеличении «дней без болезни») и улучшении прогноза протяжения, по E. Bleuler, а также стало доминантой выбора ПП в повседневной практике, как, впрочем, и первой инъекционной пролонгированной формы атипичного антипсихотика – РК [10].

ПП показал себя более безопасным и лучше переносимым, чем ТТ, на что косвенно указывает небольшое количество пациентов, завершивших терапию по причине НЯ. Вместе с тем отечественные БШ, обычно смирившиеся с НЯ [1, 13], с особой благодарностью и неким недоверием воспринимают гуманизированное лечение. Такой установкой и перспективой безальтернативного возвращения «обычной терапии» объясним самый низкий отсев в национальной когорте натуралистического международного исследования РК [10]. На фоне ПП, как и при длительном лечении РК [10], повседневная фармакотерапия оптимизирована, согласно современным клиническим рекомендациям решением самих лечащих врачей.

Таблица 4

Эффект поддерживающей терапии ПП в течение года (n=43)

Показатели	ТТ / ПП
Общее число рецидивов	183/36
Число госпитализаций	85/3
Число эпизодов лечения в ДС	28/25
Длительность рецидивов	6 668/2 137
Длительность госпитализаций (койко-дней)	3 201/77
Длительность лечения в ДС (дней)	1 897/1 951
Общее число рецидивов/пациент	4,26/0,84
Число госпитализаций/пациент	1,98/0,07
Количество пациентов с госпитализациями 2 и более раз	27/0
Число эпизодов лечения в ДС/пациент	0,65/0,58
Длительность рецидивов (дней)/пациент	155,1/49,7
Длительность госпитализаций (дней)/пациент	74,4/1,8
Длительность эпизодов лечения в ДС (дней)/пациент	44,1/45,4
«Дни без болезни» в расчете на пациента	210/315

Антирецидивный эффект ПП при ряде огрехов практики (в инициальном периоде, возможная неадекватность доз при излишней или недостаточной сопутствующей фармакотерапии) превосходит его действенность и будет более поддержан развитием стационарозамещающей помощи.

Клинический потенциал ПП проявлен в наибольшей мере, согласно принципам управляемой психиатрической помощи, при выборе ресурсоемких группмишенной БШ с сочетанными клинико-социальными проблемами [3, 5, 9] – как часто госпитализированные БШ. Назначение ПП перспективно в частично пересекающихся группах терапевтически резистентных (в связи с особенностями фармакодинамики) и пациентов, злоупотребляющих ПАВ, склонных к физической и вербальной агрессии, при амбулаторном принудительном лечении требующих особого подхода, но не «наказания» побочными действиями ТТ. ПП – не препарат «последнего выбора» для наиболее тяжелых БШ, так как показан после первого эпизода психоза [11, 14]. Клинические руководства [23] ведущим критерием выбора депо полагают пожелание БШ, ценящих удобство лечения, что учтено и отечественными врачами. Группы-мишени ПП будут сужены и расширены в связи с финансовыми возможностями психиатрического учреждения.

Рекомендации по выбору и применению ПП [9], не догма, но руководство к действию, будут уточнены при изучении более широкого опыта повседневной практики: схемы перевода на ПП, сочетанное лечение, расширение показаний (как шизоаффективное расстройство). Предстоит обучение профессионалов рациональному выбору и применению ПП, исходя из гибких рабочих критериев. Целостное изучение клинической эффективности ПП на последовательных этапах психиатрической помощи подразумевает привлечение оценки и мнения пациентов и/или их близких [1, 13] в аспектах интегрального «чувства выздоровления» [20], объединяющего осознаваемый симптоматический эффект, контроль болезни и качество жизни; качественный анализ (структурированный опрос, рассказы пациентов и их близких) обратят внимание на внутреннюю картину болезни и выстраданные пути ее преодоления, удовлетворение лечением, облегчение бремени семьи [3].

Социальный эффект ПП (восстановление и поддержание трудоспособности) тесно связан с клинической стабилизацией БШ, в отличие от недавних представлений [18], и должен быть приумножен целевой психосоциальной работой с научно доказанной эффективностью (модули управления болезнью, поддерживаемого трудоустройства) по мере восстановления потребностей БШ и их близких [1, 13],

организованных местным обществом самопомощи (ОООИ «Новые возможности»).

Клинико-социальный эффект ПП важно объективизировать в аспекте ресурсосбережения посредством фармакоэкономических анализов в каждом психиатрическом ЛПУ (регионе), что важно в свете доминирующих социальных и больничных затрат в массиве суммарных и медицинских издержек [3, 15]. Так, «цена» регоспитализации БШ [13] определяет 30% суммарных медицинских затрат или почти 45% затрат на эпизоды больничного лечения. При 40% «вкладе» несоблюдения режима фармакотерапии в затраты на рецидив [24] можно предположить, что «цена нонкомплаенса» БШ – каждый десятый рубль медицинских потерь. Насилие и аутоагрессивное поведение, особенно у злоупотребляющих ПАВ и уклоняющихся от лечения, усугубляют бремя шизофрении [15, 21]. В этой связи перспективен выбор ПП при амбулаторном принудительном лечении.

Данные первого отечественного математического моделирования пятилетнего применения ПП в группе часто госпитализируемых БШ [14] обнадеживают, особенно в социальной перспективе. Можно ожидать изменение структуры медицинских затрат с характерным сдвигом к затратам на обеспечение ПП (80–90%) как условия «дней без болезни» и социального восстановления ремиттированного БШ.

Ресурсосберегающий потенциал ПП должен быть востребован психиатрической помощью, ориентированной на личностно-социальное восстановление БШ на фоне адекватной поддерживающей фармакотерапии.

Ограничения исследования вытекают из его дизайна. Так, ретроспективная оценка и отсутствие измерительных шкал, привлечения мнения БШ и их близких сужают параметры оценки. Относительно малое число наблюдений не позволяет детально изучить эффект ПП в отдельных группах БШ как острых, так и получавших до ПП – ДФН, РК или палиперидон (инвегу), отягощенных соматическими заболеваниями, «микстов», склонных к агрессивному или аутоагрессивному (суицидальному) поведению. Длительность наблюдения относительно мала (менее трети БШ прослежены менее года), что затрудняет детальный анализ кумуляции эффекта систематического лечения БШ. Распространенная в повседневной практике полифармация затрудняет оценку безопасности лечения ПП, клиническая обоснованность назначения тех или иных препаратов и их сочетаний не проведена. Малая длительность наблюдения не позволяет сделать вывод и о риске и возможном влиянии ПП на позднюю дискинезию, не выделяемую врачами в группе ЭПР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блжим И.А., Любов Е.Б. Пациенты и их близкие: оценка качества психиатрической помощи // Психическое здоровье. 2010. № 8 (51). С. 56–71.
2. Гурович И.Я. Сберегающая (превентивная) психосоциальная реабилитация // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17. Вып. 1. С. 5–9.
3. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М.: Медпрактика, 2003. 264 с.
4. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Сторожакова Я.А. Выздоровление при шизофрении: Концепция «recovery» // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, Вып. 2. С. 7–14.

5. Гурович И.Я., Шмуkler А.Б., Любов Е.Б. Проблемные группы больных шизофренией // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 485–490.
6. Коллоцкая Е.В., Смулевич А.Б. Палиперидон пальмитат (ксеплион) при поддерживающей терапии больных шизофренией: результаты натуралистического исследования // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2013. Т. 113, № 11. С. 50–53.
7. Левина Н.Б., Любов Е.Б., Русакова Г.А. Труд и тяжелое психическое расстройство // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, Вып. 1. С. 91–99.
8. Любов Е.Б. Проблема несоблюдения лекарственного режима в психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Т. 11, Вып. 1. С. 89–101.
9. Любов Е.Б. Палиперидон пальмитат – новая возможность фармакотерапии шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 21, Вып. 2. С. 43–50.
10. Любов Е.Б. Многосторонний анализ эффективности длительного лечения шизофрении рisperолептом конста в повседневной психиатрической практике (данные 12 месяцев лечения пациентов российской когорты международного исследования e-STAR) // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 21, Вып. 3. С. 66–73.
11. Любов Е.Б. Инъекционные антипсихотики длительного действия (депо) в первом эпизоде шизофрении: клиническая перспектива // Российский психиатрический журнал. 2013. № 6. С. 59–69.
12. Любов Е.Б. Фармакоэкономический анализ депонированных инъекционных форм атипичных антипсихотиков при лечении шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, Вып. 1. С. 101–105.
13. Любов Е.Б. и группа исследователей. Оценка больничными пациентами своих потребностей и удовлетворенности психиатрической помощью // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22, Вып. 4. С. 51–56.
14. Любов Е.Б., Фролов М.Ю., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономические аспекты длительного лечения палиперидоном пальмитатом больных с первым эпизодом шизофрении // Социальная клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, Вып. 3. С. 57–66.
15. Любов Е.Б., Ястребов В.С., Шевченко Л.С., Чапурин С.А. и др. Экономическое бремя шизофрении в России // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22, Вып. 3. С. 36–42.
16. Петрова Н.Н., Кучер Е.О. Препараты пролонгированного действия в поддерживающей терапии больных с первым психотическим эпизодом // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, Вып. 3. С. 67–72.
17. Attar A., Olofinjana O., Cornelius V., Curtis V., Taylor D. Paliperidone palmitate long-acting injection – prospective year-long follow-up of use in clinical practice // Acta Psychiatr. Scand. 2014. Vol. 130. P. 46–51.
18. Davidson L., McGlashan T.H. The varied outcomes of schizophrenia // Can. J. Psychiatry. 1997. Vol. 42. P. 34–43.
19. Eccles M., Mason J. How to develop cost-conscious guidelines // Health Technology Assessment. 2001. Vol. 5. P. 8.
20. Jenkins J.H., Strauss M.E., Carpenter E.A. et al. Subjective experience of recovery from schizophrenia-related disorders and atypical antipsychotics // Int. J. Soc. Psychiatry. 2005. Vol. 51. P. 211–227.
21. Kooyman I., Dean K. Outcomes of public concern in schizophrenia // Br. J. Psychiatry. 2007. Vol. 191. P. s29–s36.
22. Nasrallah H.A., Targum S.D., Tandon R. et al. Defining and measuring clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia // Psychiatr. Serv. 2005. Vol. 56. P. 273–282.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (Update), Final Version (NICE Clinical Guideline 82). London, UK: NICE, 2009. (<http://www.nice.org.uk/CG82>).
24. Weiden P.J., Oltson M. Cost of relapse in schizophrenia // Schizophr. Bull. 1995. Vol. 21. P. 419–429.

КЛИНИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ ПАЛИПЕРИДОНОМ ПАЛЬМИТАТОМ (КСЕПЛИОН)

Е.Б. Любов, Н.М. Потешкин, С.В. Алексеев, А.В. Басенко, Н.А. Викина, Р.Ф. Искандярова, Н.А. Шинкаренко, И.Н. Чингаева, С.А. Чапурин, Ю.Ю. Чурилин

В ходе многоцентрового натуралистического исследования (152 взрослых) показаны преимущества палиперидона пальмитата (ПП) по сравнению с «типовой терапией» в аспектах безопасности и антирецидивного эффекта, определяющих и ресурсосберегающий потенциал. Стабилизация ремиссии способствует социальному восстанов-

лению больных. Целевая психосоциальная работа с пациентами и их близкими из выделенных групп-мишеней повысят шанс социального восстановления больных шизофренией.

Ключевые слова: палиперидон пальмитат, шизофрения, клиническая, социальная эффективность.

CLINICAL AND SOCIAL EFFECTIVENESS OF PALIPERIDONE PALMITATE (XEPLION) FOR PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

E.B. Lyubov, N.M. Poteschkin, S.V. Alekseev, A.V. Basenko, N.A. Vikina, R.F. Iskandiyarova, N.A. Shinkarenko, I.N. Chingayeva, S.A. Chapurin, Y.Y. Churilin

Multicenter naturalistic study of 152 adult patients (≥18 years) provides valuable data on the prescribing habits and treatment outcomes associated with use of paliperidone palmitate (PP) vs. “typical treatment” (i.e., everyday psychopharmacotherapy) in the aspects of safety, antirecurrence effect, and cost-saving potential. PP was effective and well tolerated in this

naturalistic cohort. Remissions contribute to social rehabilitation of patients. Psychosocial work with patients and their relatives from target groups raise expectations about functional recovery in schizophrenia.

Key words: paliperidone palmitate, schizophrenia, clinical effectiveness, social effectiveness.

Любов Евгений Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом суицидологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: lyubov.evgeny@mail.ru

Потешкин Николай Михайлович – главный врач Пермской краевой клинической психиатрической больницы

Алексеев Сергей Валентинович – заведующий диспансерным отделением психиатрической больницы №13 г. Клин; e-mail: cholm.125@yandex.ru

Басенко Анна Вячеславовна – заведующая отделением Центральной городской больницы г. Электросталь; e-mail: ane4ka-1985@yandex.ru

Викина Надежда Аркадьевна – заведующая отделением Городской больницы №1, г. Королев; e-mail: anikiv@yandex.ru

Искандярова Роза Фатыховна – врач-психиатр Московской областной психиатрической больницы №23

Шинкаренко Наталья Абдулаховна – заведующая дневным стационарным отделением Психиатрической больницы №8 г. Орехово-Зуево; e-mail: tembot@gmail.com

Чингаева Ирина Николаевна – заместитель главного врача по медицинской части Балашихинского психоневрологического диспансера; e-mail: irinaika64@yandex.ru

Чапурин Сергей Анатольевич – независимый эксперт по фармакоэкономике; e-mail: sergioext@list.ru

Чурилин Юрий Юрьевич – независимый эксперт по фармакоэкономике; e-mail: borvaleks@mail.ru