УДК 616.895.8(616-085)

КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПАЛИПЕРИДОНА ПАЛЬМИТАТА У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

Е.Б. Любов, С.А. Чапурин, Ю.Ю. Чурилин и группа исследователей*

Предупреждение рецидивов при особо высоком их риске полагается лучшей стратегией минимизации биопсихосоциальных последствий шизофрении [16, 24, 41], но лишь половина больных в первом эпизоде шизофрении посещают ПНД хоть раз за год [3, 5]. Стоимостной анализ выделяет ресурсоемкие группы часто (≥3 за последние 3 года) госпитализированных больных шизофренией [3], включая первый эпизод [8], требующих фаза-специфического лекарственного подхода совместно с психосоциальной работой в рамках персонифицированной дестигматизирующей помощи [16, 29].

Пролонгированные (депо) формы антипсихотиков все активнее используют на ранних стадиях шизофрении, когда столь высок потенциал приступообразования [6, 11]. В отличие от рандомизированных клинических исследований (РКИ), указывающих сходные безопасность, симптоматическую и антирецидивную действенность палиперидона пальмитата (ПП) с периодом введения 1 месяц, пероральных (ПО) антипсихотиков и депо типичных нейролептиков [32] у больных с диагнозом шизофрении ≤5 лет [32], прагматические РКИ и натуралистические исследования подчеркивают преимущества длительного (до 24 мес.) лечения ПП над ПО в снижении риска рецидивов, регоспитализаций [18]. Отсюда препаратами первой линии становятся депо атипичных антипсихотиков [6, 11], но в России ими лечены пока 3,3% больных в первом эпизоде: ПП 1,8% и рисперидон конста 1,4% [15] при неизвестных критериях выбора, дозировках и длительности лечения.

ПП с улучшенным соотношением риск (нежелательные явления, НЯ)/польза (антирецидивный эффект) показал реальную затратную эффективность у часто госпитализированных больных [12]; математическое моделирование прогнозирует долгосрочный эффект ПП при выборе этой группы-мишени [13].

Накопление, уточнение данных о клинико-социальном, экономическом, гуманистическом (качество жизни) результатах ПП при лечении больных с первым эпизодом шизофрении в повседневной практике актуальны в свете возможности улучшения ранней траектории процесса с облегчением его многообразного бремени для реализации стратегической цели управляемой пациент-центрической модели психиатрии: восстановления и сбережения психического здоровья как интегральной части общего благополучия (качества жизни) человека [2, 4].

Гипотеза исследования: рациональный (научно доказательный) выбор и применение ПП в дорогостоящей группе-мишени часто госпитализированных пациентов с сочетанными клинико-социальными проблемами несет реальный ресурсосберегающий потенциал с позиций психиатрической службы, больного и/или его близких и общества в целом.

Цель исследования: проспективная комплексная (целостная) оценка клинико-социальной и экономической эффективности ПП в сравнении с предыдущей «типовой» психофармакотерапией больных в первом эпизоде шизофрении с высоким риском рецидивов (обострений).

Задачи

1. Определение субъективной переносимости ПП (ксеплиона).
2. Оценка клинического эффекта: а) углубления и упрочения ремиссии; б) отношения, приверженности, удовлетворенности лечением ПП; в) потенциала выздоровления.
3. Уточнение эффектов ПП в следующих социально-гуманистических аспектах: а) улучшения повседневного и социально-трудового функционирования, б) качества жизни, в) ресурсов социально-личностного восстановления; г) изменений нужд и потребностей пациентов при восстановлении; д) снижения риска агрессивного и суицидального поведения.
4. Изучение паттернов применения ПП и сопутствующей психофармакотерапии.
5. Определение ресурсосберегающего (медицинские и социальные издержки) эффекта ПП с позиций

* Берёзкин А.С., Браницкая М.З., Гафуров Р.В., Гурьянова Т.В., Емельянов Ю.В., Зиганшин Ф.Г., Качальская Я.В., Климович М.М., Козлов Т.Н., Кузнецова Е.И., Курникова Л.Н., Мариненко А.Л., Машко Н.Д., Медведева А.В., Мишина Д.А., Муравьева А.В., Ракицкий Г.Ф., Севидова Л.А., Сердюк О.В., Сиденкова А.П., Скрипниченко И.Р., Сокур С.А., Хон В.К., Хохлова Н.В., Чеснова А.А., Шажко Е.Л., Щербич Р.М.

местных психиатрических служб, общества в целом, пациентов и их близких.

6. Выделение перспективной когорты лечения ПП раз в три месяца (тревикта), согласно показаниям назначения последнего.

Результаты 12 месячного лечения ПП ретроспективно («зеркально») сопоставлены с таковыми за 12 месяцев до назначения ПП (с «обычной» фармакотерапией). Пациент служит контролем самого себя.

Критерии включения в исследование: возраст – 18 лет и старше; диагноз: шизофрения (F.20 по МКБ-10); длительность заболевания – не более 5 лет; особенности течения заболевания: частые госпитализации, несоблюдение лекарственного режима (плохая переносимость антипсихотиков в терапевтических дозах), неполная (нестойкая) ремиссия. Начало лечения ПП в психиатрической больнице (ПБ), дневном стационаре (ДС), амбулаторных условиях при послаблении симптоматики ≥1 месяца.

Для приближения исследования к условиям реальной практики *критерии исключения*: получающие психотропные лекарства (наблюдаемые психиатром) менее 1 года; активно отказывающиеся от любого внебольничного лечения, нарушающие (не менее 80% времени в году) режим поддерживающего лечения; стабилизированные на обычной (типовой) терапии без НЯ; препятствующие изменениям фармакотерапии при ее малой эффективности и/или плохой переносимости; стремящиеся легковесно безосновательно испытать «что-то новенькое»; перенесшие злокачественный нейролептический синдром; безуспешно (безопасность, клинический эффект) леченные ПП ранее (без анализа адекватности терапии). Беременные, кормящие матери или планирующие зачатие в ближайший год.

Пациенты набраны в течение шести (март–ноябрь) месяцев 2016 года в следующих 10 субъектах РФ: Краснодарский край (15 пациентов), Республика Крым (16 пациентов), Москва (21 пациент), Омская область (15 пациентов), Свердловская область (13 пациентов), республика Татарстан (20 пациентов), Тверская область (16 пациентов), Тульская область (21 пациент), Хабаровский край (20 пациентов), Ханты-Мансийский АО (15 пациентов). Выборка была сформирована из пациентов регионов РФ с различными уровнями развития и финансирования психиатрических служб, затратами на типовые психиатрические услуги и обеспечения фармацевтического бюджета.

Исследование (набор пациентов, лечение, динамическая оценка) проведено самими психиатрами-практиками.

Выборка включила всех получивших ≥1 инъекции ПП: суммарно 172 пациентов: 107 (65,7%) мужчин и 59 (34,3%) женщин. Возраст пациентов 34±1,4 (18–74) года, медиана 32 года (здесь и далее на момент начала лечения ПП). Так, старше 45 лет были 13,3%, пенсионного возраста – 2,3% больных. Средний возраст пациентов соответствует данным современных отечественных эпидемиологических исследований [5, 15]. Почти ½ (45,6%) пациентов были с высшим или незаконченным высшим образованием, что выше аналогичных показателей в РФ почти вдвое (здесь и далее Российский статистический ежегодник, 2017). Лишь у 7% имелось незаконченное среднее образование. Более ½ (55,8%) больных – инвалиды, среди них работали 10,7%; в связи с психическим расстройством инвалидов было 54,1% (76% из них – инвалиды 2-й группы), что показательно: половина недавно заболевших фактически являлись инвалидами к первому, обычно запоздалому на годы визиту к психиатру [3]. Безработными (не менее года) были 29,1% при впятеро меньшем (5,5%) официальном уровне в РФ. Показательно число лиц (44% от общего количества безработных) до 30 лет, не учащихся и никогда не работавших, живущих случайными заработками и/или на иждивении семьи, видящей в инвалидности стигму и узаконенное поражение от болезни. Работал каждый четвертый (23,3%) без учета снижения профессионального уровня, неполного рабочего дня при 97,7% лиц трудоспособного возраста; учились 7 человек (4,1%). С родителями (типична неполная семья: мать+больной/больная) или близкими жили ¾ (74,7%), лишь 16,9% пациентов в браке, тогда как, по данным Всероссийской переписи населения (2010), в браке находятся >½ (57%) россиян.

Социальные характеристики больных соответствуют таковым в отечественной популяционной выборке пациентов в первом эпизоде [5, 15] и также указывают на репрезентативность выборки. При уровне образования выше общего населения мала доля занятых, велика доля ранней инвалидности и числа лиц, создавших семью.

Медиана верифицированного диагноза шизофрении на начало наблюдения составляет 4 года; средняя длительность нелеченой до верификации диагноза болезни – 2,3±0,52, нелеченого психоза – 1,7±0,51 лет. Почти у всех (94,2%) определена параноидная форма шизофрении, эпизодический тип течения отмечен у трети (34,9%), подчеркивая многолетнюю гипердиагностику параноидной непрерывной шизофрении в повседневной практике [3]. Так, в отечественной выборке больных в первом эпизоде психоза ¾ больны параноидной шизофренией [15].

Большинство пациентов (95,3%), исходя из критериев отбора, находились в неполной ремиссии с остаточными параноидными (65,7%) и/или аффективными (28,5%) симптомами, дефицитарными проявлениями (19,2%); в полной, но хрупкой ремиссии – 4,7%. Каждый шестой (16,9%) злоупотреблял спиртным и/или иными наркотическими веществами, 2 (1,2%) – транквилизаторами и тригексифенидилом.

Для многоуровневой динамической оценки лечения ПП (в начале исследования, спустя 3, 6, 9

и 12 мес.) задействован набор шкал и опросников с акцентом на самоотчеты – «клиент-центрированные» результаты лечения больных шизофренией (табл. 1).

НЯ считались любые изменения в состоянии пациента по спонтанным жалобам пациентов и/или при целенаправленном расспросе врача и совместном обсуждении по опроснику ASC, клинически значимые аномальные лабораторные и физиологические показатели независимо от причинно-следственной связи с ПП. Опросник ASC охватывает ряд разнородных наиболее распространенных и тягостных, стигматизирующих больных НЯ, таких как сонливость или бессонница, скованность, неусидчивость, увеличение массы тела, сексуальные затруднения, нарушения менструального цикла, сухость во рту, расплывчатость зрения, запоры за последний месяц, ранжированных от 0 (отсутствует) до трех баллов при выраженном нарушении повседневной жизни.

BPRS избрана, исходя из практических соображений: относительной легкости использования, не требующей обучения врачей как рейтеров, отсутствия необходимости скрупулезной оценки показанного неоднократно симптоматического эффекта ПП в разных выборках и условиях лечения [25, 32].

При самооценке приверженности к лекарственной терапии по опроснику DAI-10 пациент соглашался (1 балл) или отвергал (-1 балл) каждое из 10 утверждений, среди которых важнейшие отражают положительное отношение к лечению; прием лекарств по своему выбору; улучшение самочувствия при лечении; лекарства снижают риск заболеть снова.

Шкала PETiT динамической оценки влияния лечения (в особенности –атипичных антипсихотиков), на субъективное благополучие пациента из 30 вопросов; каждому присвоен балл от 0 (ухудшение – хуже качество жизни, связанное со здоровьем), 1 или 2 – улучшение качества жизни). Оценка в сферах приверженности к лечению (6 вопросов) и психосоциального функционирования (24 вопроса) с четырьмя подшкалами**:** социального функционирования (3 вопроса о доверии, уверенности, взаимодействиям), активности (7 вопросов об энергии, повседневном функционировании, сексе), когнитивных способностях (7 вопросов о ясности, концентрации, связях) и дисфории (7 вопросов о счастье, будущем, самооценка). Суммарный показатель PETiT 0–60 баллов, чем выше балл, тем лучше качество жизни, связанное со здоровьем.

Опросник качества жизни (здоровья) EQ-5D-3L переведен на 170 языков (и на русский), применяется с 1990 года и состоит из двух частей. В первой – пациент выбирает ответ (нет проблем, испытывает

Таблица 1

Инструменты для оценки результатов лечения ПП

Области оценки ПП	Шкалы, опросники (источник)
Субъективная переносимость лекарств (совмещенная оценка наличия и выраженности НЯ пациентом и врачом)	Опросник для оценки коммуникации при шизофрении –Approaches to Schizophrenia Communication Checklists, ASC [7, 23]
Контроль соматических нарушений	измерение веса (кг)
	биохимический и клинический анализы крови в начале исследования, спустя 6 и 12 месяцев и по показаниям, ЭКГ – по клиническим показаниям
Симптоматический эффект	Краткая шкала оценки психического состояния – Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS [34]. Пациент в полной ремиссии, если ≥6 месяцев значения последовательных оценок по любому пункту шкалы BPRS ≤1 (0 – нет симптома; 1 – очень мало выражен)
Субъективное отношение к лекарственной терапии больного шизофренией	Опросник об отношении к лекарствам – Drug Attitude Inventory, DAI-10 [27]
Удовлетворение новым лечением (ПП)	Опросник структурированный оригинальный. На первом визите, через 3, 6, 12 месяцев пациент отвечал на три вопроса: в общем и целом, насколько довольны текущей терапией? В общем и целом, предпочли бы ПП прежним ЛП? Как оценили бы побочные эффекты текущей терапии по сравнению с прежней
Приверженность к лечению и качество жизни, сопряженное со здоровьем	Шкала для оценки личностных аспектов терапии (PETiT) [37]
Самооценка здоровья	Европейский опросник качества жизни (EQ-5d и EQ-5d VAS) (русская версия) Источник: EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-about/
Оценка клинических и социальных нужд пациента	Шкала оценки удовлетворения потребностей – Camberwell Assessment of Need, исследовательская версия, CAN-R [35]
Отношение к выздоровлению	Опросник отношения к восстановлению – Recovery Attitudes Questionnaire, RAQ-16 [19]
Суицидальный риск	Структурированный опрос на каждом визите
Риск агрессии	Шкала социальной дисфункции и опасности – Social Dysfunction and Aggression Scale, SDAS-9. Сфера d шкалы Социально ориентированного и социального функционирования – PSP [31]

умеренные трудности, сильные затруднения) в пяти областях: подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия – всего 243 состояния, для каждого из которых методом time-to-trade-off (TTO) рассчитан индекс (от 0 до 1) состояния здоровья. Во второй части с помощью визуальной аналоговой шкалы (от 0 до 100 баллов) пациент отвечал насколько хорошо или плохо его здоровье.

Оценка по шкале CAN-R осуществлялась пациентом с привлечением позиции врача своих клинических и социальных нужд (трудностей) за последний месяц в 22 областях, объединенных в группы функциональной недостаточности (ведение домашних дел), социального (компания) и эмоционального (интимные связи), одиночества, включила наличие (отсутствие) проблемы, степень ее решения.

Опросник «Отношение к выздоровлению» (Recovery Attitudes Questionnaire, RAQ-16) содержит 16 утверждений по семи важным темам концепции психосоциального выздоровления (восстановления). Ответы по 5-балльной шкале Ликерта от 1 «совершенно не согласен» до 5 «совершенно согласен». Более высокие значения указывают на более положительное отношение к концепции выздоровления. Особое внимание уделено факторам 1 («Выздоровление возможно, нужна вера») и 2 («выздоровление трудно и различно у разных людей»), включивших по 4 вопроса.

Антисуицидальный эффект лечения. На каждом визите врачи проводили структурированный опрос для выявления суицидального (самоповреждающего) поведения пациентов и его возможного риска за последние семь дней. Часто госпитализируемые «молодые хроники» – типовая клиническая группа суицидального риска [9] в связи с плохой переносимостью лекарств и уклонением от них. Напротив, систематическая поддерживающая терапия – мощный антисуицидальный фактор для больных шизофренией [10].

Антиагрессивный эффект лечения по шкале социальной дисфункции и опасности (SDAS-9). Шкала социальной дисфункции и опасности – The Social Dysfunction and Aggression Scale (SDAS-9) состоит из 9 пунктов, оценивающих настроение и поведение – данные суммированы от 0–5 (нет агрессии) до 18–36 (физическая агрессия) [1]. Область d шкалы PSP указывает на частоту беспокоящего и агрессивного поведения пациента в течение последней недели. Если агрессивное поведение однократно, обстоятельства и/или история болезни дают основания полагать, что оно не повторится в ближайшем будущем, степень выраженности уменьшена на 1 балл с «сильного» на «значительный».

Фармакоэпидемиологический количественный анализ [3] позволил оценить дозы ПП, их динамику, сопутствующую терапию и ее изменение без оценки ее адекватности. Данные о потреблении ЛС использованы в фармакоэкономическом анализе.

Экономический анализ (в руб. 2017 г.). Проведен анализ стоимость-эффективность [3] с анализом чувствительности (связи затрат на день госпитализации и доминирования ПП). Подсчет реальных затрат и потерь включил учет данных о клинико-социальных характеристиках пациентов: частоты рецидивов (обострений), условий и длительности их купирования, визитов к врачу, объема сопутствующей терапии. Подсчитаны затраты на день ремиссии («день без болезни»): вне рецидива (обострения) в пересчете на пациента.

Оценка медицинских затрат. Медицинские услуги (МУ). Стоимость визитов к врачу и госпитализаций рассчитаны согласно Постановлению Правительства РФ от 19.12.2016 N 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов». При расчете стоимости МУ базовые тарифы (табл. 2) умножены на объем соответствующей МУ пациенту за время наблюдения.

Таблица 2

Нормативы стоимости единицы медицинской помощи

Единица медицинской помощи	Базовый тариф, рубли
1 посещение с профилактическими и иными целями при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями (амбулаторный визит)	403,9
1 случай лечения в ДС	11 957,9
1 случай госпитализации	69 276,8
1 вызов выездной бригады скорой медицинской помощи	1 819,5

Лекарственная терапия. Цены на лекарственные препараты (ЛП) при расчете затрат на фармакотерапию рассчитаны по базе данных «Тендеры ГЛС и БАД в РФ» за 2017 год. Для каждого международного непатентованного наименования (МНН) по данным о полном объеме продаж в РФ рассчитана средняя цена миллиграмма или единицы активного вещества. Для каждого пациента и назначенного ЛП рассчитана экспозиция дозы за время наблюдения. Стоимость медикаментозной терапии оценена как сумма произведений экспозиции дозы на стоимость единицы активного вещества.

Меньшинство (15,1%) пациентов покупало лекарства за свой счет, остальные получали их по программе ОНЛС и/или из регионального бюджета.

Статистическая обработка результатов

Для вышеуказанных параметров рассчитаны средние значения и границы 95% доверительного интервала или стандартное отклонение, медиана и интерквартильный интервал, 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 применена Z-статистика или критерий $\chi 2$ для таблиц сопряженности признаков. Проверка гипотез проведена при уровне значимости 0,05.

Для большего соответствия повседневной психиатрической практике врачи-исследователи сами определяли частоту визитов пациента, помимо инъекционных с допустимыми отклонениями, назначали и отменяли сопутствующую психотропную терапию, корректоры экстрапирамидных симптомов (ЭПС). Продолжена терапия соматотропными препаратами. После стандартизованной процедуры инициации поддерживающие дозы ПП индивидуализированы и гибки в широких пределах ранжира 75–150 мг в месяц. В течение двух недель после первого введения ПП врачам рекомендовано прекратить лечение пероральными (ПО) антипсихотиками, отменить депо типичных нейролептиков или рисполепта консты в день начала терапии ПП (в последних случаях инициация доз ПП не обязательна).

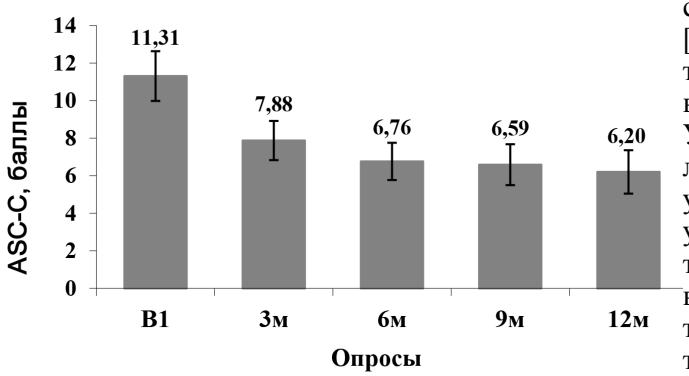

Рис. 1. Динамика суммарного балла ASC-C

Результаты и обсуждение

Выбор ПП. В исследование включались больные с недостаточной эффективностью предшествующего лечения (регоспитализации на фоне поддерживающего лечения у 61,1% пациентов) и его плохой переносимостью – 56,4% (ЭПС, выраженная прибавка веса, гиперпролактинемия). В связи с указанными причинами ¼ (24,4%) пациентов уклонялись от терапии >80% времени за год, и врачами были резонно учтены их пожелания и пожелания родственников больных (73,3% случаев). Для 22,7% пациентов показаниями для назначения ПП была надежда облегчить «дефицитарные проявления» заболевания.

Переносимость лечения на фоне ПП. Врач-исследователь 5 раз (на первом визите, через 3, 6, 9, 12 мес.) просил пациентов оценить НЯ (рис. 1). Доля испытавших умеренные или выраженные НЯ последовательно убывала. Средний суммарный балл ASC-C уменьшился за год почти вдвое (с 11,3 до 6,2), особенно это было заметно в первые 3 месяца – до 7,9 ($p<0,004$) при замедлении снижения в последующем ($p>0,06$).

Возможно, за жалобами на дневную сонливость, душевную «оцепенелость», рассеянность скрывалась не распознанная атипичная депрессия, обычно списываемая больными и, порой, врачами на НЯ [7]. Если меньшинство (6,4%) пациентов за год до терапии ПП не отмечали НЯ, то на фоне ПП жаловались на НЯ уже каждый третий (32%; $p<0,001$). Увеличение веса (в среднем на 1,5 кг) наблюдалось у 44,8% пациентов, причем у 18,6% из них увеличение составляло ≥7% от исходного; напротив, у 21% больных имело место уменьшение веса, в том числе у 5,8% ≥7%. Связи с изначально низким весом не отмечено. На фоне ПП уменьшена доля требовавших отмены или нуждающаяся в коррекции терапии (рис. 2). Различия достоверны для всех НЯ, кроме симптомов гиперпролактинемии ($p<0,026$).

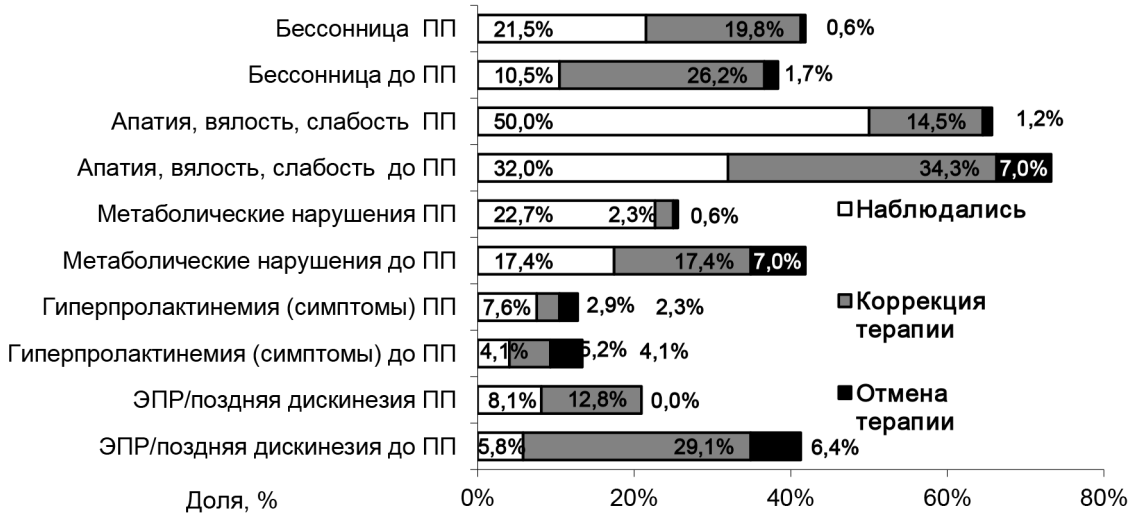

Рис. 2. Нежелательные явления до и на фоне приема палиперидона пальмитата

Доля пациентов с НЯ (кроме «бессонницы») была ниже на фоне терапии ПП: почти двукратное снижение отмечалось для ЭПС (с 41,3 до 20,9%, p<0,001), число пациентов с прибавкой веса снизилось с 41,9 до 25,6% (p=0,006).

Нежелательные явления – ожидаемы. К наиболее беспокоящим пациентов при лечении ПП отнесены симптомы гиперпролактинемии (сексуальные нарушения молодых), повышение веса и ЭПС [18], ухудшающие приверженность к лечению [30]. В течение года лечения ПП в обычной практике почти половина (46%) пациентов отметили НЯ, чаще дозозависимые повышение веса, ЭПС [21]. В открытых исследованиях III–IVфаз не менее года НЯ отмечаются у более 15% пациентов; самые частые ЭПС (25–30%), гиперпролактинемия (9%), бессонница (5–16%) [38, 39]. Желательно уточнение последней жалобы: возможно депрессивное отсутствие чувства сна или при уменьшении седативных препаратов пациент стал спать меньше и т.д. Ни один пациент не счел мучительной боль от инъекции; большинство россиян предпочитают уколы в ягодицу, а не дельтовидную мышцу.

Обрыв лечения ПП по различным причинам был зарегистрирован у 32 пациентов (18,6%), или у каждого пятого за год (рис. 3). Этот показатель почти вдвое меньше (30–35%) при годичном лечении ПП в повседневной практике за рубежом [18, 32].

Терапия ПП 75–100 мг прекращена по причине «непереносимости» лечения (симптомы гиперпролактинемии, апатия, вялость, слабость, бессонница и повышение веса) у 21,9% выбывших (или менее 5% всей выборки) при совместном решении пациента и врача в период до 7 месяцев. Эти же НЯ были основанием смены терапии у ¼ (26,2%) пациентов в течение года до ПП (т.е. в 5 раз чаще). При этом не были предприняты попытки исправления ситуации (подбор минимальной терапевтической дозы ПП и т.д.) и ее анализа. Определенные затруднения коррекции терапии ПП вызвал неполный ряд дозировок ПП в регионах. Правильная поддерживающая доза ПП связана с продолжением лечения и ранним эффектом терапии [6].

«Недостаточная эффективность» (15,6% выбывших) лечения в связи с рецидивом (обострением) была отмечена врачами у трех пациентов уже на втором месяце, у двух – на восьмом при назначении ПП 75–100 мг без попытки ее увеличить до максимально допустимой. Отказ от лечения ПП (у всех на 100 мг) пациентов со смутными мотивировками («боли в ногах»), смена жительства на первом месяце лечения составили суммарно 40,6% выбывших. Большинство (85%) «отказников» лечились ПП менее полугода, что указывает на неверный отбор кандидата на лечение. Незапланированное прекращение снабжения ПП коснулось 15,6% выбывших при успешном лечении. Отмечена смерть женщины 41 года в связи с ранее существующим сердечным заболеванием после полугодового лечения ПП 100 мг.

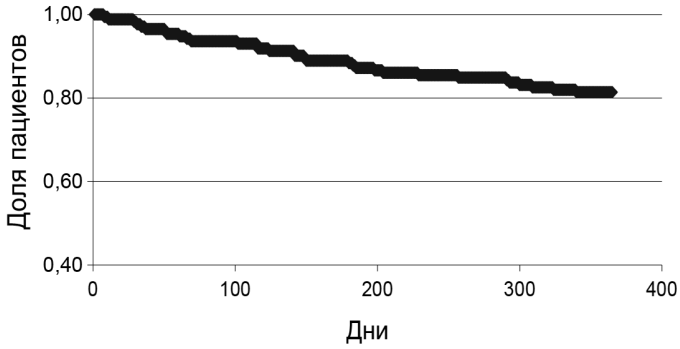

Рис. 3. Динамика прекращения терапии ПП

Клиническая эффективность ПП

Большинство (81,4%) пациентов завершило 12 месяцев лечения ПП при 3% «отсева» в связи с недостаточной эффективностью лечения.

Антирецидивный эффект ПП. Суммарное число рецидивов (обострений) снижено более, чем в 20 раз (с 359 до 17) за год. Сокращение регоспитализаций при 1–3-летнем лечении ПП в повседневной практике в различных странах [18, 32] не столь значительно: обычно в 1,5–3 раза.

До назначения ПП не испытали ни одного рецидива (обострения) за год 11,1% пациентов, на фоне применения ПП – 90,1%. Частота рецидивов (обострений) в пересчете на пациента достоверно снижена с 2,1 до 0,1 за год, в том числе, потребовавших регоспитализации – с 1,3 до 0,1; лечения в ДС – с 0,3 до 0,01; интенсификации амбулаторного лечения – с 0,4 до 0,02. До назначения ПП треть (31,4%) пациентов в течение года не менее 1 раза лечились в ПБ и 5,8% – в ДС. На фоне применения ПП регоспитализаций не было. Достоверно снижена частота вызовов СМП: с 0,52 до 0,03 за год. Средняя длительность рецидивов (обострений) за год в расчете на пациента достоверно снижена с 86,3 до 3,6 суток (более, чем в 22 раза) и составила: в ПБ – 65,9 и 3,6 койко-дней, в ДС – 11, 9 и 0,5 дней, в амбулаторных условиях – 8,4 и 0,3 суток. При этом средняя длительность эпизодов лечения в ПБ и ДС достоверно не изменились, хотя можно было предположить облегчение симптоматики на фоне применения ПП. Возможно, длительность лечения связана более с организационными факторами. Частота амбулаторных визитов за год на пациента достоверно увеличена с 8,2 до 11,8, указывая на приверженность к лечению.

Итак, часто госпитализируемые пациенты относятся к «интенсивным потребителям психиатрической помощи» [3] по сравнению с общей выборкой больных с первым эпизодом шизофрении [15]: за 5 лет наблюдения среднее число госпитализаций на 1 пациента составляло 2,7±2,2, за последний год – 0,5±2,3 при длительности лечения 25,3±45,9 дней; 60% не госпитализировались за последний год; лечились в ДС 0,3±2,1. Отмечен и разброс частоты амбулаторных посещений: 6,2±5,3 [15].

Симптоматический эффект: глубина ремиссии. За год лечения средний балл BPRS снижен вдвое (с 22,7 до 10,8). Наибольшее среднее снижение происходило до третьего месяца (p<0,002), менее выраженное (с 11,8 до 10,8 баллов) – в период между 9 и 12 месяцами (p=0,19). Доля полностью ремиттированных выросла по ходу лечения с 20 до 47%. Длительная (≥6 мес.) и полная ремиссия по BPRS достигнута четвертью пациентов (23,8%), большинством из них (85%) – к 6–9 месяцам терапии ПП.

Фармакоэпидемиологический (количественный) анализ

За год 172 пациентам назначены 1–14 инъекций ПП; лишь половина (47,1%) получила вторую инъекцию спустя неделю после первой, согласно рекомендованной инициации; первая «насыщающая» доза лишь у половины (51,7%) пациентов составляла 150 мг.

Средняя доза 97,7±1,1 мг (±25,3: стандартное отклонение) с интервалом 27,1±4,5 дней [21]. Не отмечено возвратов на терапию ПП после пропусков инъекционных визитов. Большинство пациентов получали ПП 100 мг с тенденцией к снижению; ни один больной не получал ПП менее 75 мг. Доза не зависела от пола, возраста, веса, выраженности симптомов.

Полифармация. В течение года до назначения ПП пациенты получали суммарно 60 МНН ЛП. В среднем на пациента пришлось 4,1 назначений в год. На фоне ПП в течение года 58,1% пациентов получили 272 назначений ЛП в течение 3–365 дней. Терапию препаратами двух фармакологических групп получали 45,4% и 27,3%, пациентов трех – 25,6% и 14,5%, четырех – 12,2% и 7,6%, пяти – 4,7% и 2,3% до и на фоне ПП соответственно ($\chi 2$=71 df=4 p<0,001).

Мононейротерапию получали лишь 6,3% пациентов, тогда как только ПП лечилась почти ½ (48,3%). В наблюдательном исследовании 340 пациентов с историей несоблюдения режима лечения и госпитализаций отмечалось наименьшее сочетание антипсихотиков (58,8%) на фоне ПП по сравнению с другими депо [22].

Частота назначений ПО нейролептиков снижена на ¾ (73%). Среди типичных нейролептиков курсами ≥30 дней лидером является галоперидол, атипичных антипсихотиков без клозапина (менее 200 мг «для сна») – кветиапин, палиперидон и рисперидон. 79,2% суммарной экспозиции ПО нейролептиков составили атипичные антипсихотики, причем 59,2% времени лечения последними пришлось на рисперидон и палиперидон (инвега). До ПП 27,3% пациентов получали депо типичных нейролептиков или рисполепт конста (11,6%), в среднем 9 (1–26) инъекций.

Среди препаратов, назначенных (продолженных) на фоне ПП ≥90 дней – антидепрессанты в терапевтических дозах (агомелатин, трициклические антидепрессанты – ТЦА: амитриптилин, кломипрамин; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – СИОЗС: сертралин, флувоксамин, флуоксетин, эсциталопрам). Среди суммарной экспозиции антидепрессантов (9915 дней) на СИОЗС пришлось 55,1%, ТЦА – 31,3%. На фоне использования ПП частота назначений антидепрессантов и транквилизаторов снижена на ¼: с 0,42 до 0,32 и с 0,34 до 0,24 соответственно, но статистически не значимо; нормотимиков (с 0,34 до 0,17) и корректоров ЭПС (с 0,64 до 0,28) – более, чем наполовину (p<0,001), согласно литературным данным [6]. Для ЛП всех групп выросла средняя длительность применения (≥120 дней), что указывает и на лучшую приверженность терапии.

Стоимостной анализ терапии ПП

Суммарные медицинские затраты за год на 172 пациентов составили 24 млн. до назначения ПП и 42,9 млн. рублей на фоне ПП: рост почти вдвое. При этом затраты на МУ снижены почти на порядок (их доля в массиве медицинских издержек сокращена с 70 до 4%), а на госпитализации почти в 20 раз, лечение в ДС – в 29,5 раз. Затраты на амбулаторную фармакотерапию, напротив, возросли впятеро, на амбулаторные визиты (участившиеся) – на треть. Затраты на терапию в расчете на пациента за год выросли с 139,5 до 249,3 тысяч рублей на фоне ПП. Обеспечение фармакотерапии определяло до начала лечения ПП 29,9%, но затем – почти все медицинские затраты (96,4%). Если 92,2% стоимости МУ до назначения ПП приходилось на госпитализации, то на фоне ПП – менее половины (49%). Терапия собственно ПП составила 230,9 тысяч рублей, или 96,5% затрат на все ЛП. Затраты на антидепрессанты, нормотимики и транквилизаторы сопоставимы до и после лечения ПП, но на корректоры ЭПС снижены почти вдвое.

Характерен при выборе современного психотропного препарата у часто госпитализированных [3, 13] сдвиг структуры медицинских затрат в пользу амбулаторной фармакотерапии (рис. 4).

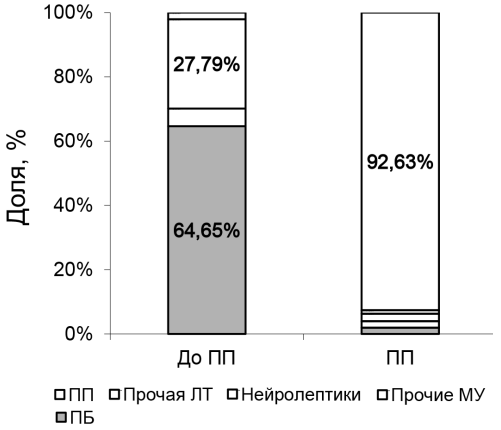

Рис. 4. Структура медицинских затрат

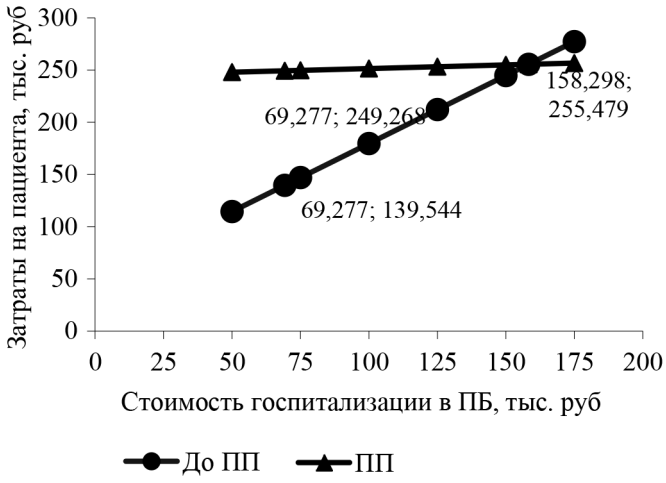

Рис. 5. Зависимость полной стоимости терапии от стоимости психиатрической госпитализации

На рис. 5 представлены результаты анализа чувствительности суммарных медицинских затрат от стоимости эпизода госпитализации (наиболее ресурсоемкая МУ). При стоимости последней >158,3 тысяч рублей терапия ПП для данной группы пациентов не только клинически предпочтительнее, но реализует ресурсосберегающий потенциал. В ряде субъектов РФ в 2017 году базовые тарифы превышали федеральный: в Москве – 104,58 тысяч рублей, Республике Татарстан – 79,3 тысяч рублей, Свердловской области –79,7 тысяч рублей, Хабаровском крае – 87,5 тысяч рублей, ХМАО –161,7 тысяч рублей.

Стоимость «дня без болезни» на фоне ПП (689,8 руб.) на 38% выше, чем до терапии (500,6 руб.) при пятикратных отличиях ежедневных лекарственных амбулаторных затрат до и на фоне ПП.

Социальный эффект терапии

Бремя шизофрении определено до 85% социальными издержками [3, 20] в связи с ранней и длительной нетрудоспособностью (что показано характеристикой выборки). Средняя длительность временной нетрудоспособности на пациента снижена с 15,1 до 0,7 дней (с поправкой на малую долю работающих). Формально неизменное социальное положение отмечается у ¾, получающих ПП. На фоне ПП у 13,4% против 3,5% за год прежней терапии улучшен социальный статус. Семейное положение неизменно. Возобновили учебу и/или работу 14% пациентов, при этом оформили инвалидность с правом на работу 4,7% ранее безработных. В части случаев при облегчении психического состояния больных их родственники смогли возобновить работу.

Психосоциальная работа велась по возможностям отдельного ЛПУ. Сходные доли пациентов участвовали в групповой или индивидуальной психосоциальной работе (62,8 до и 66,7% на фоне ПП) с привлечением близких (24,4 и 26,2%). Работали в ЛТМ не более 5%, как и хронически больных. Мала доля имеющих индивидуальную программу реабилитации (ИПР): 27,3% и 20,9% инвалидов. Улучшение состояния (объективного и субъективного) инвалидов на фоне ПП не побудило изменить ИПР, например, с указанием трудоустройства. Никто не задействован в местных отделениях общества самопомощи «Новые возможности», более ориентированного на хронически больных инвалидов. Однако два инвалида стали добровольцами в благотворительных организациях.

Антиагрессивный эффект (по PSP сфера d). На фоне ПП снижена частота эпизодов словесной и/или физической агрессии, повреждений вещей, предметов «для разрядки аффекта» (с 0,59 до 0,03), правонарушений (с 0,12 до 0). На фоне ПП к оценке 12 месяцев существенно (с 72,5% до 93,4%) выросла доля неагрессивных ($p<0,003$). Однако при учете выбывших и предположении, что их ранние оценки не изменились, доля неагрессивных составит 88%. Значения по шкале социальной дисфункции и опасности снижены с 6,9±2,3 до 1,2±0,5 ($p=0,0002$).

Антисуицидальный эффект. Снижена частота парасуицидов (суицидальных и несуицидальных самоповреждений) – с 0,07 (12 эпизодов у 11 пациентов, или 6,4%) до 0 на пациента. При этом именно в ремиссии совершают большинство парасуицидов в связи с невыявленной депрессией, низкой стрессоустойчивостью при испытании повседневными дистрессами (неблагоприятными жизненными событиями), особо при «стихийной» реабилитации [9].

Гуманистические (пациент-центрированные) результаты

Удовлетворенность новым лечением. Если до ПП «очень довольны или вполне удовлетворены» текущей терапией 38,3% пациентов, то на фоне ПП 64,4% через 3 месяца и 79,3% спустя год ($\chi^2>31$, df=4, $p<0,001$). Различий между долями удовлетворенных на фоне ПП не отмечено ($\chi^2<8,5$, df=4, $p>0,073$). Доля «скорее или безусловно» предпочитающих ПП за год выросла с 60,5 до 81,5% ($\chi^2=28,9$, df=4, $p<0,001$). Доля оценивших лучшую переносимость ПП выросла с 60 до 85% ($\chi^2=30,3$, df=4, $p<0,001$). Предпочитавшие таблетированные формы инъекционным и «крайне недовольные лечением» не превысили 5%, но не прекратили терапию.

Отношение к лекарствам по шкале DAI-10 (рис. 6) улучшено «в целом», причем граница меж ПП и сопутствующей терапией смыта (рис. 6). Средние значения возросли с 1,7 баллов на первом визите до 5,3 спустя 9 месяцев. Различия между данными визита 1 и последующими значимы ($p<0,001$), однако между визитами на 6–12 месяцах терапии ПП не достигают уровня статистической значимости ($p>0,05$). Значение медианы визита (1–2 балла) достоверно ниже, чем через 3–12 месяцев – 6 баллов.

Утверждения 1, 3, 4, 7, 9, 10 отражают позитивное отношение к лекарственному лечению, а 2, 5, 6, 8 –

отрицательное. Однако положительно настроенные на лечение столь же вероятно завершали лечение, как «негативисты». Различия в долях ответа «да» на вопросы 3, 6, 8 статистически не значимы (p>0,17), в остальных случаях – достоверны (p<0,001). Возможно, сам факт инъекций ПП указывает на некое «принуждение» к лечению при понимании его пользы.

Субъективное благополучие пациента по шкале PETiT улучшено (рост с 33 до 43,1 суммарных баллов), как показатели психосоциального функционирования (рост с 25,3 до 33,3 баллов) и приверженности к лечению (с 7,7 до 9,8 баллов). Различия между данными визитов 1 и 3–12 месяцев достоверны (p<0,001), что позволяет судить о поступательном улучшении качества жизни пациентов, сопряженного со здоровьем при большей приверженности (осознанному отношению) к поддерживающему лечению.

Качество здоровья пациента (по EQ-5d и EQ-5d VAS) на фоне ПП улучшено: с 0,75 на визите 1 до 0,9 баллов 12 месяцев спустя; по визуально аналоговой шкале VAS с 56,1 до 75,9 баллов соответственно (p<0,001).

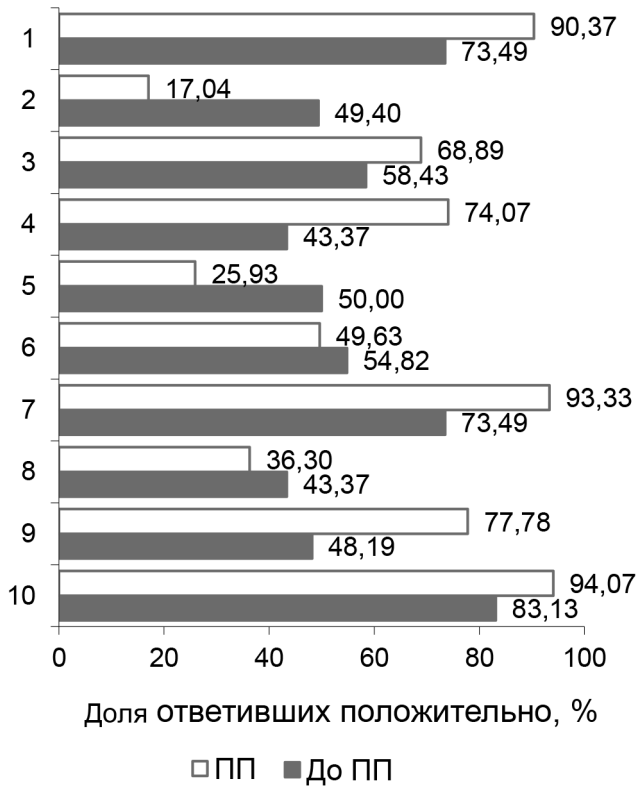

Рис. 6. Отношение к терапии (шкала DAI-10).

Примечания: по вертикали сверху вниз следующие утверждения: 1) преимущества лекарств (облегчение симптомов) перевешивают недостатки (НЯ); 2) странно себя чувствую при приёме лекарств (как «зомби»); 3) принимаю лекарства по собственному выбору; 4) с лекарствами чувствую себя приятно расслабленным; 5) с лекарствами чувствую себя усталым и заторможенным; 6) принимаю лекарства только когда болею; 7) при приёме лекарств самочувствие лучше; 8) контроль со стороны лекарств «для моего ума и тела» противоестественен; 9) с лекарствами яснее мыслю; 10) с лекарствами меньше риск заболеть снова.

Удовлетворение нужд и потребностей по шкале CAN-R. Средние значения заявленных нужд снижены с 8,4 на визите 1 до 6,6 к окончанию курса ПП, менее стало нерешенных проблем (5,7 и 3,6 баллов соответственно) (рис. 7). Различия достоверны для заявленных и нерешенных (p<0,001), но не для решенных (p>0,46) нужд на 3–6 месяцах; для 6 и 12 месяцев различия не достигают статистической значимости (p>0,32). Можно предположить, что в первые месяцы лечения достигнуто улучшение самочувствия пациента, но большинство личностных и социальных проблем вряд ли решаемо лишь оптимизированной психотерапией; более того – она их выявляет (пациент их озвучивает и ждет помощи) и развивает.

Среди заявленных нужд первенствовали в начале лечения ПП облегчение/контроль «симптомов болезни» (75,3%) и оставались в лидерах у 57% на 12-ом месяце. Второе место отведено половой жизни (72,9% в начале лечения и 63,7% через год). Замыкает топ-тройку – «занятость» (волновала 66,3% пациентов в начале лечения и 58,5% – через год). Вместе с тем основные нужды по пирамиде Maslow (безопасное жилье, здоровая регулярная пища), бытовые навыки мало заявлены (20–25%) при определенном снижении через год лечения (10–20%). Физическим здоровьем озабочены 40,4% больных в начале лечения и 33,3% – через год, возможно, в связи с облегчением соматических ощущений как фасада психиатрических проблем.

Отношение к выздоровлению, по RAQ-16. Значения фактора 1 («выздоровление возможно, нужна вера») увеличены незначительно: с 14,1 на визите 1 до 14,6 баллов к 6–12 месяцам (p<0,39). Показатели фактора 2 («выздоровление трудно и различно у разных людей») за этот период также мало изменились: с 10,2 до 10,3 балла (p>0,59). Длительное улучшение состояния пациента при относительно малом «стаже» психоза не определяет веру в отдаленный благополучный исход. Непросто

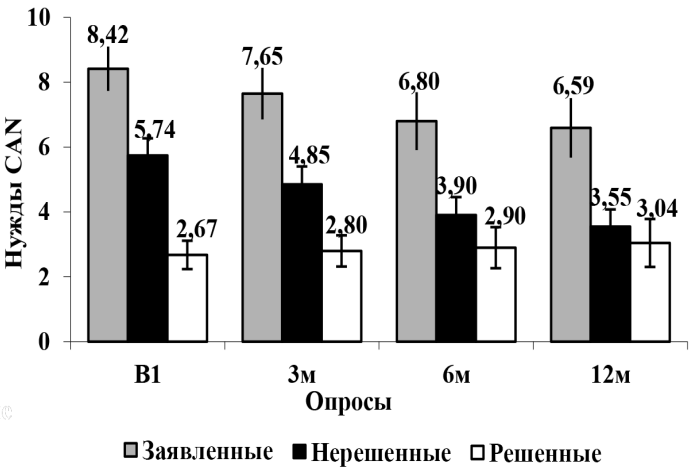

Рис. 7. Динамика значений шкалы оценки удовлетворения потребностей

и болезненно понимание естественных ограничений болезни «молодого хроника». Для культивирования «веры в хорошее» и понимания своего активного соучастия в собственной судьбе нужны особые образовательные и мотивационные модули [4, 17].

Анализ корреляций

Корреляционный анализ не выявил сильных корреляционных связей между показателями, определяемыми с помощью опросников, а также между ними и следующими характеристиками: пол, возраст, вес, длительность заболевания, число госпитализаций и лечения в ДС за последний год, полный ответ на терапию ПП; между симптоматическим улучшением и качеством жизни, нуждами, отношением к лечению.

Заключение

Проведенное многоцентровое натуралистическое исследование клинико-социальной и экономической эффективности длительного лечения ПП в сравнении с «обычной» терапией направлено на анализ факторов, способствующих улучшению качества жизни часто госпитализированных больных на начальных этапах шизофрении, и формирование научно обоснованных критериев выбора оптимальной терапии. Многоуровневый (целостный) подход обращен к утилитарным результатам, но более – к самооценке (внутренней картине болезни) пациента. Ряд шкал и опросников (табл. 1) объективизирует сдвиги в самоощущениях в процессе психосоциального восстановления при новой фармакотерапии.

Клиническая эффективность «дружественного» (удобного) пациенту применения ПП определена вниманием к качеству жизни [28, 33], потенциалу выздоровления, антиагрессивному и антисуицидальному защитным факторам – важным онерам поддерживающего лечения.

«Правильное лечение правильного пациента» снизило риск рецидивов (обострений) и регоспитализаций в 20 раз за год (превышает достижения иностранных РКИ и натуралистических исследований в связи с отбором группы-мишени). Углубление и упрочение ремиссий по ходу лечения – необходимое условие социально-личностного выздоровления (восстановления) пациента в активном периоде болезни [4]. Ресурсосберегающий эффект ПП при низких тарифах отечественных МУ по сравнению со стоимостью препаратов новых поколений достигнут в ресурсоемкой группе-мишени и может быть потенцирован благодаря психосоциальной работе. Оптимизация выбора и применения ПП способствует выявлению изменчивых и эластичных нужд и потребностей пациентов.

ПП предпочтительнее больным с предыдущим неудачным лечением ПО антипсихотиками и иными депо типичных и атипичных антипсихотиков (их частичной эффективности и непереносимости), с историей несоблюдения режима лечения [32, 36, 38]. Гармонизация терапии со снижением потребности в транквилизаторах и корректорах ЭПС улучшает переносимость лечения и указывает полезность назначения ПП в группе больных, склонных к лекарственной зависимости и суицидальному риску (к самоотравлениям психотропными препаратами).

Раннее (в течение первых месяцев) облегчение тягостных НЯ и симптомов вплоть до полной и стойкой ремиссии у ¼ пациентов способствуют пониманию пользы лечения. Возможно, субъективная позиция (вера в успех, надежда на лучшее) связана с объективными показателями клинического эффекта ПП (облегчение симптомов и приверженность к терапии). Вместе с тем, сильной связи между изучаемыми разнородными переменными не получено, что указывает на сложность и неравномерность процесса восстановления при шизофрении в разных (клинических, функциональных и др.) сферах [4], требующего комплексного (биопсихосоциального) бригадного подхода.

Увеличение интервала введения психотропного средства важно в процессе выздоровления, когда независимость пациента и его жизнь – ключевые соображения. ПП высвечивает новые, порой неожиданные для пациента, его близких и врача, резервы выздоровления и стимулирует совершенствование «болезнь-специфической» реабилитационной инфраструктуры. Центр тяжести помощи перемещен от неукоснительного многоразового приема лекарств (обременительного для части больных) к психосоциальной работе с развитием модулей, таких как раннее распознавание рецидива (при ухудшении больной «бежит» к врачу, а не от него), мотивация к выздоровлению [17], поддерживаемые учеба и трудоустройство как средствам восстановления (для большей части молодых больных речь идет о личностно-социальном становлении и развитии вопреки недугу). В результате затраты на реабилитационную помощь растут при снижении их на больничную, направленную на изоляцию и попечение. Неизменен тезис экономики здравоохранения: медицина (психиатрические службы) не может быть принципиально окупаемой в рамках своей матрицы, так как ее стратегические цели реализованы в широкой социальной перспективе [3]. Так, начавший работать или вернувшийся к работе (сохранивший трудоспособность) пациент своим вкладом в региональный валовый продукт РФ с учетом налоговой нагрузки обеспечит годичным лечением ПП 2–3 больных, пока не способных полноценно трудиться, в чем социальная справедливость психиатрического лечения.

Гуманистический подход психиатрической помощи, высвеченный препаратами нового поколения (ПП), органично сочетается с экономической целесообразностью, что важно при хроническом дефиците «всегда недостаточных» медицинских (тезис ВОЗ)

и общественных ресурсов. Это находится в русле и духе проекта «Ценностно-ориентированное здравоохранение в России», направленного на улучшение результатов лечения при оптимизации медицинских затрат посредством разработки междисциплинарных стандартов медицинской помощи с опорой на международные клинические рекомендации; оптимальной маршрутизации пациентов; внедрения принципов доказательной медицины, позволяющих снизить избыточные услуги и упростить подходы к лечению.

Ограничения исследования вытекают из дизайна с «зеркальным контролем». Выборка относительно мала и клинически неоднородна, позволяя включать в исследование больных с коморбидными соматическими заболеваниями и злоупотребляющих ПАВ, но такова повседневная практика. Начало лечения ПП различно (полугодовой набор) в разных условиях. Выборка репрезентативна для отечественной практики, но нельзя исключить Хоторнский эффект (искажение результатов новизной и интересом к исследованию) для больных с печальным опытом лечения. Вряд ли культивируемая надежда обладает стойким и длительным антирецидивным эффектом, и данные об удовлетворенности лечением и крепнущих позициях выздоровления соответствуют литературным. В исследование не вошли активно уклоняющиеся от лечения любого рода. Показано лучшая переносимость ПП, чем предыдущего лечения, но не изучена адекватность последнего. Частота преждевременного отказа от терапии ПП из-за НЯ низка, но могла быть меньше при коррекции доз ПП и сопутствующей терапии. С учетом остаточных симптомов и полифармации (адекватной и неадекватной) не все НЯ объяснимы ПП; часть ранних и легких НЯ, возможно, спонтанно редуцировались и «забылись». Настораживает распространенное в повседневной отечественной практике [12] несоблюдение процедуры инициации терапии ПП, отражающейся и на подборе минимальных терапевтических доз. Не исключен организационный артефакт: недостаток адекватных доз ПП, особо малых, нерегулярное снабжение как причина отсева. Не указаны особые характеристики выбывших досрочно в связи с малым «отсевом» и не получены катамнестические сведения о них, которые следовало бы учесть в экономическом анализе. Симптоматический эффект (впечатляющая доля ремиссий) не может быть сопоставлен с литературными данными с указанием ремиссий по международным критериям (N.C. Andreasen et al., 2005) с показателями PANSS. Большинство шкал и опросников для динамической оценки гуманистических показателей не валидизированы для отечественных больных, но более использованы как основа систематического структурированного опроса. Тарифы ОМС могут не совпадать с реальными затратами на типовые МУ.

Будущие исследования

Необходимо прямое сравнение депо АА в повседневной практике в различных клинических группах пациентов (непременно включая первый эпизод). Важно включение в сферы оценки ПП (всех инновационных препаратов) антиагрессивного (важно для амбулаторного принудительного лечения) и антисуицидального эффектов, снижения бремени ухода за больным неформальными опекунами. [26], обычно выходящих за рамки экономического анализа. Вниманию к многообразным результатам ПП в гуманистической сфере адекватны фармакоэкономические исследования ПП с интервалом введения 1 и 3 месяцев (тревикта), причем учет инкрементальных затрат на год качественной жизни (QALY) в 1–5 летней перспективе [40] позволит сопоставить эффект депо АА с иными лекарственными и нелекарственными подходами в различных (приоритетных для финансирования) сферах медицины. Важно уточнение реальной потребности в депо АА (включая ПП) для различных групп-мишеней пациентов, исходя из гибких рабочих критериев научно обоснованного выбора и алгоритмов применения, формирование реестра получающих депо АА с перспективной динамической оценкой их клинической эффективности в оговоренных сферах с вниманием к социальной эффективности и потенциалу психосоциального восстановления во избежание расточения ограниченного медицинского (фармацевтического) бюджета. Пока в РФ лишь каждый десятый больной на начальных этапах шизофрении получает депонированные формы нейролептиков [15], как и 20 лет назад [3]. Увы, не известны длительности курсов лечения и основания назначения. При 10% часто госпитализированных больных шизофренией на участках ПНД [3] и 50% риске уклонении их от лечения по разным причинам, включая плохую переносимость «обычного» лечения при частичном эффекте последнего, ориентировочная потребность ПП может составить 5% первично заболевших. Предстоит разработать методические рекомендации по рациональному выбору и применению ПП с интервалом введения 1 и 3 месяца с алгоритмами коррекции типовых НЯ и обобщить опыт пациентов и/или их близких в виде качественного анализа, использовав его результаты в рекомендациях для «потребителей».

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Ахапкина Р.В., Мальгин Я.В. Результаты мультицентровой наблюдательной программы по терапии рисполептом больных шизофренией с явлениями агрессии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2007. Т. 4. № 2. С. 9–15.
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. Костюк Г.П., Шмуклер А.Б., Голубев С.А. и исследовательская группа. Эпидемиологические аспекты диагностики шизофрении в Москве. // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. Вып. 3. С. 5–9.
6. Любов Е.Б. Инъекционные антипсихотики длительного действия (депо) в первом эпизоде шизофрении: клиническая перспектива // Российский психиатрический журнал. 2013. № 6. С. 59–69.
7. Любов Е.Б., Антохин Е.Ю., Бычкова О.Г. и соавт. Стационарные пациенты о своих потребностях и удовлетворенности психиатрической помощью // Независимый психиатрический журнал. 2012. № 2. С. 28–32.
8. Любов Е.Б., Бессонова А.А. Первый эпизод шизофрении: клинико-эпидемиологический и социально-экономический аспекты // Российский психиатрический журнал. 2008. № 2. С. 46–50.
9. Любов Е.Б., Зотов П.Б. Диагностика суицидального поведения и оценка степени суицидального риска. Сообщение I // Суицидология. 2018. Т. 9. № 1 (30). С. 23–35.
10. Любов Е.Б., Зотов П.Б. Диагностика суицидального поведения и оценка степени суицидального риска. Сообщение II // Суицидология. 2018. Т. 9. № 2. С. 16–30.
11. Любов Е.Б., Матросова М.И. Место атипичных антипсихотиков пролонгированного действия при лечении часто госпитализированных больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. Вып. 3. С. 81–85.
12. Любов Е.Б., Потешкин Н.М., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Клиническая и социальная эффективность лечения шизофрении палиперидоном пальмитатом (ксеплионом) // Социальная клиническая психиатрия. 2015. Т. 25. Вып. 1. С. 59–66.
13. 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.
14. 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.12. Вып. 3. С. 36–42.
15. Незнанов Н.Г., Шмуклер А.Б., Костюк Г.П., Софронов А.Г. и исследовательская группа. Первый психотический эпизод: эпидемиологические аспекты оказания помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28. Вып. 3. С. 5–11.
16. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь). Под ред. И.Я.Гуровича, А.Б.Шмуклера. М: Медпрактика, 2010. 543 с.
17. Семенова Н.Д. К вопросу о «золотом стандарте» в оценке мотивации психически больных к лечению и реабилитации // Психическое здоровье. 2016. № 10. С. 83–87.
18. Bech P. The Bech, Hamilton and Zung Scales for Mood Disorders: Screening and Listening. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1995.
19. Borkin J.R., Steffen J.J., Ensfield L.B. et al. Recovery Attitudes Questionnaire: development and evaluation // Psychiatr. Rehab. J. 2000. Vol. 24. P. 95–102
20. Chong H.Y., Teoh S.L., Wu D.B. et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2016. Vol. 12. P. 357–373.
21. Di Lorenzo R., Cameli M., Piemonte C. et al. Clinical improvement, relapse and treatment adherence with paliperidone palmitate 1-month formulation: 1-year treatment in a naturalistic outpatient setting // Nord J. Psychiatry. 2018. Vol. 72. P. 214–220.
22. Doshi J.A., Pettit A.R., Stoddard J.J. et al. Concurrent oral antipsychotic drug use among schizophrenia patients initiated on long-acting injectable antipsychotics post-hospital discharge // J. Clin. Psychopharmacol. 2015. Vol. 35. P. 442–446.
23. Dott S.G., Weiden P., Hopwood P. et al. An innovative approach to clinical communication in schizophrenia: the Approaches to Schizophrenia Communication Checklists // CNS Spectrums. 2001. Vol. 6. P. 333–338.
24. Emsley R., Chiliza B., Asmal L., Harvey B.H. The nature of relapse in schizophrenia // BMC Psychiatry. 2013. Vol. 13. P. 50.
25. Emsley R., Parellada E., Bioque M. et al. Real-world data on paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of randomized and nonrandomized studies // Int. Clin. Psychopharmacol. 2018. Vol. 33. P. 15–33.
26. Gopal S., Xu H., McQuarrie K. et al. Caregiver burden in schizophrenia following paliperidone palmitate long acting injectables treatment: pooled analysis of two double-blind randomized phase three studies // NPJ Schizophr. 2017. Vol. 3. P. 23.
27. Hogan T.P., Awad A.G., Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: Reliability and discriminative validity // Psychol. Med. 1983. Vol. 13. P. 177–183.
28. Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood Ph., Mosolov S. et al. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2014. Vol. 10. P. 1867–1878.
29. Kim Y.K., Choi J., Park S.C.. A Novel Bio-Psychosocial-Behavioral Treatment Model in Schizophrenia // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18.
30. Mauri M.C., Reggiori A., Paletta S. et al. Paliperidone for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorders - a drug safety evaluation // Expert Opin. Drug Saf. 2017. Vol. 16. P. 365–379.
31. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L. et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // Acta Psychiatr. Scand. 2000. Vol. 101. P. 323–329.
32. Morris M.T., Tarpada S.P. Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate: A Review of Efficacy and Safety. // Psychopharmacol Bull. 2017. Vol. 47. P. 42–52.
33. 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.
34. Overall J.E., Gorham D.R. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertaining and scaling // Psychopharmacol. Bull. 1988. Vol. 24. P. 97–99.
35. Phelan M., Slade M., Thornicroft G. et al. The Camberwell Assessment of Need: the validity and reliability of an instrument to assess the needs of people with severe mental illness // Br. J. Psychiatry. 1995. Vol. 167. P. 589–595.
36. Schreiner A., Bergmans P., Cherubin P. et al. Paliperidone palmitate in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with risperidone long-acting therapy or frequently used conventional depot antipsychotics // J. Psychopharmacol. 2015. Vol. 8. P. 910–922.
37. Voruganti L.N., Awad A.G. Personal evaluation of transitions in treatment (PETiT): a scale to measure subjective aspects of antipsychotic drug therapy in schizophrenia // Schizophr. Res. 2002. Vol. 56. P. 37–46.
38. Zhang F., Si T., Chiou CF. et al. Efficacy, safety, and impact on hospitalizations of paliperidone palmitate in recent-onset schizophrenia. // Neuropsychiatr. Dis Treat. 2015.Vol. 11. P. 657–668.
39. Zhao J., Li L., Shi J. et al. Safety and efficacy of paliperidone palmitate 1-month formulation in Chinese patients with schizophrenia: a 25-week, open-label, multicenter, Phase IV study // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2017. Vol. 13. P. 2045–2056.
40. Zhou J., Millier A., Toumi M. Systematic review of pharmacoeconomic models for schizophrenia // J. Mark Access Health Policy. 2018. Vol. 14. Vol. 6.
41. Zipursky R.B., Menezes N.M., Streiner D.L. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review // Schizophr. Res. 2014. Vol. 152. P. 408–414.

КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПАЛИПЕРИДОНА ПАЛЬМИТАТА У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

Е.Б. Любов, С.А. Чапурин, Ю.Ю. Чурилин и группа исследователей

Осуществлено многоцентровое натуралистическое исследование с «зеркальным» сравнением клинико-социальных и экономических (затратная эффективность) результатов 12-месячного лечения палиперидоном пальмитатом (ПП) в дозах 75–100 мг и предыдущего лечения пероральными формами нейролептиков и депонированными формами иных нейролептиков 172 часто госпитализированных больных с первыми эпизодами шизофрении (МКБ-10). Показано раннее (в течение трех месяцев) и стойкое симптоматическое улучшение с достижением к концу года лечения полной длительной (≥6 месяцев) ремиссии (по BPRS) у почти четверти больных (23,8%) при отсеве 32 пациентов (18,6%) и хорошей переносимости по самооценке пациентов (ASC). Ресурсосберегающий потенциал ПП достигнут при снижении в 20 раз риска рецидивов и регоспитализаций с увеличением затрат на дополнительный день ремиссии на 40%. Снижены риск агрессии (SDAS 9, PSP d) и суицидального поведения, положительные сдвиги (p<0,001) в удовлетворенности и приверженности терапии (PETiT), качестве жизни и функционирования (EQ-5d VAS), потенциале выздоровления (RAQ 16), развитии потребностей (CAN-R). Не отмечено корреляции между количественными и качественными шкалами.

Ключевые слова: шизофрения, первый психотический эпизод, частые госпитализации, палиперидон пальмитат, переносимость и эффективность психофармакотерапии, затратная эффективность, удовлетворенность лечением, выздоровление.

CLINICAL, SOCIAL, AND ECONOMIC EFFECTIVENESS OF PALIPERIDONE PALMITATE IN RECENT-ONSET SCHIZOPHRENIA

E.B. Lyubov, S.A. Chapurin, Yu.Yu. Churilin, and a research group

In a multicenter study with a “mirror” (1 year before and after) were compared clinical, social and cost effectiveness outcomes of 12-month paliperidone palmitate (PP) of 75–100 mg eq. treatment vs. oral neuroleptics or depot forms of other neuroleptics for revolving-door patients with recent-onset schizophrenia (ICD-10) in a routine psychiatric setting. A total of 140 out of 172 (81,4%) patients completed the study; 23,8% patients achieved complete (≥6 months) remission (BPRS). PP was well tolerated, according to patients self-assessment (ASC). The resource-saving potential of PP was achieved with a 20-fold decrease in the risk of relapses and re-hospitalization with an increase in the cost of an additional day of remission by 40%. Reduced risk of aggression (SDAS 9, PSP d) and suicidal behavior, positive changes ($p<0.001$) in satisfaction and treatment adherence (PETiT), positive PP attitude (DAI-10 items); quality of life and functioning (EQ-5d VAS), potential for recovery (RAQ 16), needs development (CAN-R). There is no correlation between the quantitative and qualitative scales.

Keywords: recent-onset schizophrenia, revolving-door patient, paliperidone palmitate, tolerability, effectiveness, cost effectiveness, treatment adherence, recovery.

Любов Евгений Борисович – доктор медицинских наук, профессор, Москва; e-mail: lyubov.evgrny@mail.ru

Чапурин Сергей Анатольевич – независимый эксперт по фармакроэкономике, Москва; email.: sergioext@list.ru

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

Берёзкин Александр Сергеевич – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №5 ДЗ г. Москвы»

Браницкая Мария Зиновьевна – врач-психиатр КГБУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница» Министерства здравоохранения Хабаровского края

Гафуров Ренат Вазыхович – врач-психиатр ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. академика В.М.Бехтерева» Министерства здравоохранения Республики Татарстан

Гурьянова Татьяна Владимировна – заместитель главного врача по медицинской части, ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. академика В.М.Бехтерева» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, главный внештатный психиатр Министерства здравоохранения Республики Татарстан; Заслуженный врач Республики Татарстан, врач-психиатр высшей категории

Емельянов Юрий Валерьевич – кандидат медицинских наук, врач-психиатр, БУ ХМАО «Нижневартовская психоневрологическая больница»

Зиганшит Фарит Галимзянович – главный врач ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. академика В.М.Бехтерева» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Заслуженный врач Республики Татарстан

Качальская Яна Владиславовна – главный врач БУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская клиническая психоневрологическая больница», врач – психиатр «высшей» квалификационной категории, отличник здравоохранения РФ, главный внештатный специалист по психиатрии Департамента здравоохранения ХМАО-Югры

Климович Марина Михайловна – врач-психиатр ДО ГБУЗ «СПБ №7» МЗ Краснодарского края

Козлов Тимофей Николаевич – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №5 ДЗ г. Москвы»)

Кузнецова Елена Ивановна – врач-психиатр, зам. главного врача по поликлинической работе ГБУЗ «СПБ №7» МЗ Краснодарского края, Заслуженный врач Кубани

Курникова Лариса Николаевна – заместитель главного врача по медицинским вопросам КГБУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница» Министерства здравоохранения Хабаровского края

Мариненко Анна Леонидовна – зав. отделением КГБУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница» Министерства здравоохранения Хабаровского края, врач-психиатр высшей категории

Машко Наталья Давыдовна – заведующий взрослым диспансерным отделением БУ ХМАО-Югры «Сургутская клиническая психоневрологическая больница»

Медведева Анна Владимировна – врач-психиатр КГБУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница» Министерства здравоохранения Хабаровского края, врач-психиатр высшей категории

Мишина Дарья Александровна – врач-психиатр ДО ГБУЗ «СПБ№7» МЗ Краснодарского края

Муравьева Алла Владиславовна – заместитель главного врача по медицинской части ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. академика В.М.Бехтерева» Министерства здравоохранения Республики Татарстан

Ракицкий Геннадий Франкович – главный врач КГБУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница» Министерства здравоохранения Хабаровского края, главный внештатный психиатр ДФО, главный внештатный психиатр-нарколог Хабаровского края, кандидат медицинских наук

Севидова Лидия Андреевна – врач-психиатр, зав. филиалом в г. Югорске БУ ХМАО-Югры «Советская психоневрологическая больница»

Сердюк Олег Викторович – главный врач ГБУЗ СО «СОКПБ», главный внештатный специалист-психиатр МЗ Свердловской области, главный внештатный специалист-психиатр Уральского ФО

Сиденкова Алена Петровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФПК И ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Скрипниченко Ирина Рудольфовна – зав. отделением КГБУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница» Министерства здравоохранения Хабаровского края, врач-психиатр высшей категории

Сокур Светлана Анатольевна – участковый врач-психиатр КГБУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница» Министерства здравоохранения Хабаровского края

Хон Владислав Киливич – зав. отделением КГБУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница» Министерства здравоохранения Хабаровского края, врач-психиатр высшей категории

Хохлова Наталья Вячеславовна – врач-психиатр Крымской Республиканской клинической психиатрической больницы

Чеснова Алена Александровна – врач-психиатр ДО ГБУЗ «СПБ №7» МЗ Краснодарского края

Шажко Екатерина Леонидовна – зав. диспансерным отделением Крымской Республиканской клинической психиатрической больницы

Щербич Ростислав Михайлович – кандидат медицинских наук, врач-психиатр, зав. кабинетом медико-социальной психологической помощи БУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская клиническая психоневрологическая больница»