

МЕСТО АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЧАСТО ГОСПИТАЛИЗИРУЕМЫХ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Е.Б. Любов, М.И. Матророва

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России*

При средней длительности активного периода шизофрении в 15 лет [5] повторный приступ, особо при агрессивном и самоповреждающем поведении, недостаточной эффективности лечения указывает на необходимость лечения 1–2 года, зачастую более 5 лет [6, 9]. На ресурсоемкое больничное звено приходится 85% медицинских издержек в контрасте с 10% амбулаторной психофармакотерапии (многократно меньше, чем в общей медицине) [15], но госпитализация более чем для $\frac{3}{4}$ больных – исключительное событие [19].

Модернизации психиатрической помощи препятствуют недостаточный компенсационный эффект неразвитых стационарзамещающих форм; длительный эпизод госпитализации мало снижает риск регоспитализаций при обрыве лечения. «Цена несоблюдения режима» – каждый пятый рубль медицинских потерь [15]. Примерное соотношение риска рецидива (обострения) шизофрении в активном периоде без поддерживающего лечения и на его фоне в течение года – 80–20%. Каждая регоспитализация, помимо экономических издержек, означает дополнительный психосоциальный дистресс пациента, его близких, срыв реабилитационных усилий, увеличение риска безработицы и инвалидности как «социального поплавка».

Стоимостной анализ выявляет ресурсоемкие группы пациентов с сочетанными клинико-социальными проблемами, в том числе это часто госпитализируемые больные, составляющие не менее 5% охваченных лечением на участках психоневрологического диспансера (ПНД) [2]. До 60% часто госпитализированных в той или иной мере некомплаентны [2, 6, 11, 19].

При этом большинство стационарных пациентов не связывает обрыв поддерживающей терапии с очередной госпитализацией, а 1/3 остаточные симптомы (чаще – депрессивные) объясняют «побочными действиями» терапии, что отторгает их от лекарств; половина настроена прекратить их прием

по выписке, каждый пятый пытается не принимать таблетки и в отделении [12]. В итоге затраты на часто госпитализированных в 20 раз выше в течение года, чем на находящиеся в состоянии ремиссии [11, 15].

Систематизация опыта использования палиперидона пальмитата (ПП) в повседневной практике Московской области и Пермского края [13] позволила выделить когорту из 43 часто госпитализированных больных. На фоне лечения ≥ 1 года сокращены рецидивы в расчете на 1 пациента в 5 раз, снижены госпитализации в среднем с 2 до 0,1 на пациента (в 20 раз), увеличена длительность стабилизированного состояния (количество «дней без болезни») – в 1,5 раза. Многократно превышающий таковой в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) антирецидивный эффект ПП в подгруппе-мишени часто госпитализированных предполагает и наибольший ресурсосберегающий результат [8, 9].

Фармакоэкономическое математическое моделирование 5-летнего лечения ПП часто госпитализированных больных с первым эпизодом шизофрении [14] показало снижение более чем на 1/5 суммарных потерь: при ожидаемом росте вдвое медицинских затрат по сравнению с типовой (наиболее распространенной) терапией прогнозировано сокращение втрое социальных издержек. Более 80% медицинских затрат придется на лечение ПП – гаранта стойкой глубокой ремиссии, тогда как при типовой терапии >75% определены купированием рецидивов (обострений) с последующими регоспитализациями. Социальная эффективность ПП в том, что пополнивший рынок труда своим вкладом в валовой региональный продукт (ВРП) обеспечит лечением ПП не только себя, но 2–3 нуждающихся в ПП. Анализы чувствительности подтвердили устойчивость выводов в широком диапазоне затрат на психиатрические услуги и размеров душевого валового регионального продукта.

Натуралистические исследования, расширяя и детализируя данные РКИ, обеспечивают информа-

цией о безопасности и субъективной переносимости (приоритеты выбора препарата в общей медицине и психиатрии), удовлетворенности помощью (пациент-центрическая модель помощи обращена к позиции больного как активного участника лечения и его близких как необходимого ресурса восстановления), социальном функционировании и качестве жизни пациентов [13, 17, 18]. Данные способствуют разработке научно-доказательных критериев рационального выбора и применения нового препарата (ПП).

Федеральное Натуралистическое Исследование Ксеплиона («Феникс») – первое отечественное многоцентровое открытое проспективное сравнительное исследование клиничко-социальной и экономической эффективности ПП часто госпитализированных больных на начальных этапах шизофрении.

Цель исследования: многоуровневая оценка клиничко-социальной и экономической эффективности ПП по сравнению с «типовой» (повседневной) психофармакотерапией часто госпитализированных пациентов на начальных этапах шизофрении.

Задачи: 1) определение ресурсосберегающего эффекта ПП (медицинские и социальные издержки) с позиций пациента, его близких, местных психиатрических служб и общества в целом; 2) уточнение эффекта ПП в аспектах улучшения социально-трудового функционирования и качества жизни пациентов; 3) выявление ресурсов социально-личностного восстановления пациентов; 4) определение субъективной переносимости ПП; 5) оценка клиничко-эффекта (углубление и упрочение ремиссии); 6) определение отношения и приверженности к лечению ПП пациентов; 7) формирование когорты пациентов с последующим переводом на лечение ПП 1 раз в 3 месяца (тревикта).

Материалы и методы

Осуществлен «зеркальный» анализ: клиничко-социально-экономические показатели сравнивались за 12 месяцев до назначения ПП и на фоне 12-месячной терапии ПП. Оценка проводилась в начале лечения, через 3,6, 9 и 12 месяцев. В исследование включались взрослые (≥ 18 лет) больные шизофренией (МКБ-10) с длительностью заболевания ≤ 5 лет, регоспитализациями в анамнезе в связи с несоблюдением лекарственного режима (из-за плохой переносимости типичных или атипичных нейролептиков в терапевтических дозах) и /или неполной (нестойкой) ремиссией. Критерии исключения: отказ от лечения ПП пациента и/или его близких; стабилизированные пациенты на типовой терапии и хорошо ее переносящие; с отрицательным опытом ПП (безопасность, клиничко-эффект).

В исследование включены 166 пациентов (65% муж.) в возрасте 18–74 лет (средний возраст 33 года) из 10 регионов РФ: Краснодарского края (15 пациентов), Крыма (16), Москвы (15), Омской (15), Свердловской (13), Тверской (16), Тульской (21) областей,

Татарстана (20), Хабаровского края (20), ХМАО (15). Более половины (55%) – инвалиды при более высоком, чем у сверстников в общем населении образовательном уровне, что характерно для данной группы [2, 11]. Лекарственный комплаенс у более половины пациентов полный, у остальных частичное ($\leq 60\%$ времени лечения) или полное несоблюдение режима терапии. Использованы шкалы оценки нежелательных действий ASC-C; BPRS; оценки отношения к лекарственным препаратам DAI-10; краткая форма оценки здоровья SF-12; опросник качества жизни EQ-5D; опросник PETiT (Оценка субъективного благополучия); шкалы оценки отношения к выздоровлению (RAQ 16); удовлетворения потребностей (Camberwell Assessment of Need); «Социальное ориентированное и социальное функционирование» – сфера *d* шкалы PSP (выявление агрессии). Акцент был сделан на самоотчетах пациентов и их близких. Количественная оценка соотносилась с качественным анализом (структурированный опрос пациента и его близких). Начало лечения ПП осуществлялось в ПБ (в подостром состоянии или при созревании ремиссии) или во внебольничных условиях.

Предварительные результаты

На исходе 3-го месяца лечения: клиничко-состояние у продолживших лечение (ПП 100 мг у 75%) стабильно. Углубление ремиссии сопровождалось улучшением социального функционирования и качества жизни; несколько пациентов, отягощенных нежелательными действиями типовой терапии по миновании последних, сами нашли работу и/или возобновили учебу. Суицидальных, агрессивных эпизодов не отмечено. Большая часть пациентов (85%) удовлетворена лечением ПП, более оптимистично оценивают шансы восстановления, включена в индивидуальную и групповую психосоциальную работу. Гармонизирована фармакотерапия: снижена потребность в корректорах экстрапирамидных расстройств (ЭПР), транквилизаторах, антидепрессантах ($p < 0,001$). Аффективные расстройства, тесно связанные с психотическими, купированы при углублении ремиссии. У 1/3 пациентов осуществлялась монотерапия ПП. Однако 6% прекратили лечение, причем в половине случаев по решению врача «из-за непереносимости» (местная кожная реакция в месте укола и асимптоматическая гиперпролактинемия), один был пациент регоспитализирован (допускалось по протоколу исследования) на 100 мг ПП (при сохранении резерва повышения дозы), три пациента прервали контакт с врачом без объяснения причин.

Обсуждение

Состояние большинства пациентов с изначально высоким потенциалом приступообразования было стабилизировано в течение трех месяцев на среднетерапевтических дозах ПП и они были удовлетво-

рены лечением. Социальный эффект ПП может быть приумножен при подключении целевой психосоциальной работы.

Неподготовленный врач переносит стереотипы нерациональной практики на новое лечение [2, 13]. Так, фармакоэпидемиологический аудит [13] к «недостаточности» терапии относит заниженную (в силу ложной экономии) дозу ПП (что чревато рецидивом), неадекватное лечение постшизофренической депрессии (рассматриваемой врачом как «нерастворимый осадок дефекта»), увеличивающее риск «парадоксального» (на фоне клинического улучшения) суицидального поведения, препятствующее социальному выздоровлению и питающее терапевтический пессимизм врача и пациента в силу безнадежности; отсутствие индивидуальной программы реабилитации (каждый дополнительный день ремиссии – не самоцель, он должен быть насыщен социальным содержанием). Примеры «избыточности» лечения – нерациональная полифармация (механическое назначение корректоров ЭПР, транквилизаторов, пероральных нейролептиков, но не антидепрессантов и нормотимиков), завышение дозы ПП с увеличением риска дозозависимых нежелательных действий. Нет необходимости назначения ПП пациентам, хорошо переносящим и компенсированным на типовой терапии или в ожидании «антидефицитарного» чуда – само по себе лекарство не научит социальным навыкам.

При пересчете на паритет покупательской способности медицинские затраты на «душу» зарегистрированного больного шизофренией сопоставимы с таковыми в иных развитых экономически странах Европы [2, 15].

В русле современной парадигмы психиатрической помощи, обращенной к психосоциальному выздоровлению [1, 3], а не к изоляции и попечению, закономерно сокращение коечного фонда. Показательно, что более половины пациентов и свыше ¼ профессионалов, по данным онлайн-опроса РОП (весна 2016 г.) полагают качество отечественной психиатрической помощи плохим или очень плохим по причине недофинансирования; ¾ респондентов против сокращения коек ПБ: ведь иной системы и приоритетов помощи они не знают.

Снижение риска регоспитализаций и несоблюдения режима лечения возможно при выполнении рекомендаций преемственности и длительности поддерживающего «дружественного» пациенту лекарственного лечения, обеспечивающего стойкую глубокую ремиссию; развитии стационарзамещающей помощи (силами междисциплинарной бригады); целевой психосоциальной работе с пациентами и их близкими, организованными в группы самопомощи. Можно предположить, что сокращение риска регоспитализаций в РФ на 20% позволит обеспечить ПП в течение года всех часто госпитализированных.

Лекарство нового поколения (например, ПП) с улучшенным соотношением риск («груз» нежелательных действий)/многообразная польза при традиционно диспропорционально низких затратах на типовые психиатрические услуги в РФ становится научно доказательным выбором в ресурсоемкой с сочетанными клинико-социальными проблемами группе-мишени часто госпитализированных, согласно управляемой модели психиатрической помощи. Применение ПП особо показано и доказано на начальных этапах шизофрении (≤ 5 лет) с позиций психиатрических служб (снижение нагрузки на больничное звено) и широких социальных перспектив (предотвращение инвалидности, восстановление и приумножение «человеческого капитала») в русле психосоциального выздоровления.

На фоне ПП изменена структура медицинских затрат – большая часть обеспечивает внебольничное лечение (поддержание ремиссии), а не изоляцию на ресурсоемкой больничной койке, увеличивающую риск выученной беспомощности будущего (фактического) инвалида. В странах с развитой системой психосоциальной реабилитации амбулаторные затраты превалируют над больничными.

При этом здравоохранение и психиатрия в частности априорно не могут быть самоокупаемы – стратегические цели (социально-трудовое функционирование, качество жизни) реализуются вне их жесткой матрицы – в обществе, семье, на личностном уровне [2].

Показаниями для назначения ПП являются частые регоспитализации на фоне частичного несоблюдения лекарственного режима в связи с плохой субъективной переносимостью типовой терапии, с положительным опытом перорального палиперидона (инвеги), неустойчивым социально-трудовым функционированием (на грани инвалидности) при аргументированном и осознанном предпочтении депо (ПП).

Типовые ошибки повседневного выбора и лечения снижают потенциал ПП, разочаровывая самого врача (склонного «винить» лекарство и/или «трудного и неблагодарного» пациента) и/или больного и его близких, расточают ограниченные медицинские ресурсы.

Необходим динамический контроль на всех этапах лечения ПП и психосоциальной реабилитации нежелательных действий (возможно, отставленных), их роли в нарушении повседневного и ролевого функционирования, усилении дистресса, стигматизации; симптоматического эффекта (поддержание и углубление ремиссии), риска агрессивного и аутоагрессивного поведения.

Определение «ниши» в повседневной практике ПП с кратностью введения раз в три месяца (тревикта) [10] требует предварительной разработки гибких (с обратной связью повседневной практики) клинико-социальных и экономических критериев выбора и

применения [16]. Кандидат на новое лечение должен понимать связь между личностно значимыми для него целями и фактом продолжения терапии, освоить модуль раннего выявления очередного рецидива. Вместе с пациентом и его близкими в ходе «триалога» врачу (бригаде специалистов) предстоит разработать загодя кризисный план – «люфт» интервала инъекций и сохранение терапевтического уровня палиперидона позволит его реализовать даже при некоей отсрочке коррекции лечения [7, 10]. Вряд ли стоит надеяться, что больной, с трудом соблюдающий режим ежемесячных инъекций, тяготящийся лечением, не сорвет курс при удлинении инъекционных визитов, но тревикта повысит доступность помощи привязанному к лечению пациенту, живущему в отдаленной местности, перенесет акцент с обеспечения фармакотерапией на психосоциальную составляющую – поддерживаемое обучение и трудоустройство. Продолжение лечения пероральными препаратами в рамках рациональной полифармации не исключено, как и возврат, по желанию оценившего важность соблюдения режима поддерживающего лечения пациента, на проверенные предыдущим опытом пероральные формы на этапе длительной стабилизации состояния и признаках снижения активности процесса. Назначение ПП позволяет выйти часто госпитализированному из периода высокого риска приступообразования (обычно 3–5 лет) с наименьшими клинико-социальными потерями.

Предстоит внедрение в повседневную практику алгоритмов лечения, основанных на доказательствах и мониторинг качества терапии ксеплиона и тревикты с формированием формуляров психиатрических лечебно-профилактических учреждений на научно-доказательном основании. Стоимостной анализ в регионах с различной структурой и финансирова-

нием психиатрической помощи укажет ресурсоемкие группы, реестры пациентов определяют потребность в ксеплионе и тревикте. Полезно предмаркетинговое математическое моделирование длительного лечения (до 5 лет) тревиктой по сравнению с типовой терапией в группе-мишени, отчасти заменяющее трудоемкое и длительное проспективное когортное исследование. Предварительные фармакоэкономические данные на основе РКИ обнадеживают [4]. При обосновании расширения показаний лечения ксеплионом (биполярное расстройство с психотическими чертами) фармакоэкономический прогноз также уместен.

Целесообразно обучение специалистов, пациентов и их близких с разработкой методических рекомендаций по лечению ксеплионом и тревиктой для тех и других; «библиотека выздоровления» с опорой на самоописания преодоления недуга станет непременным атрибутом отделения первого эпизода болезни (реабилитационного отделения).

Доминирование в суммарном бремени шизофрении (0,5% ВВП РФ в руб. 2009 г.) социальных затрат, определяемых инвалидностью (40% – в первые годы диагноза), означает парадигмальное психическое расстройство как социально значимое и подчеркивает важность развития психосоциальных реабилитационных программ.

Научно доказательный выбор и применение инъекционных форм ПП не только выявляют и реализуют ресурсы, открывают шлюзы личностно-социального восстановления (выздоровления) пациента, порой неожиданные для него самого, семьи и профессионалов, но и подчеркивают недостатки тугоподвижной повседневной организации и практики типовой помощи, не соответствующей эластическим потребностям выздоравливающего и его близких, и побуждают к улучшению их структуры и функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я. Сберегающе-превентивная психосоциальная реабилитация // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17. Вып. 1. С.5–9.
2. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии Медпрактика-М., 2003. 264 с.
3. 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.
4. Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности применения различных лекарственных форм палиперидона пациентов с шизофренией. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. N 2. С. 85-92.
5. Киселев Л.С., Сочнева З.Г. Закономерности начала, течения и исходов основных психических заболеваний. Рига: Зинатне, 1988. 236 с.
6. Любов Е.Б. Проблема несоблюдения лекарственного режима в психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Т.11. Вып.1. С. 89-101.
7. Любов Е.Б. Палиперидон пальмитат – новая возможность фармакотерапии шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т.21. Вып.2. С. 43-50.
8. Любов Е.Б. Инъекционные антипсихотики длительного действия (дело) в первом эпизоде шизофрении: клиническая перспектива // Российский психиатрический журнал. 2013. № 6. С.59-69.
9. 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.
10. Любов Е.Б. «Сверхдлительный» палиперидон пальмитат (тревикта) при шизофрении: надежда и опыт. // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. Вып. 1 С. 48-54.
11. Любов Е.Б., Бессонова А.А. Первый эпизод шизофрении: клинико-эпидемиологический и социально-экономический аспекты // Российский психиатрический журнал. 2008. № 2. С. 46-50.
12. 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.
13. 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.
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. и соавт. Экономическое бремя шизофрении в России // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т.12. Вып.3. С. 36-42.
16. Резолюция Совета Экспертов по теме: «Перспективы в лечении

- больных шизофренией» // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2016. № 2. С. 83-84.
17. Софронов А.Г., Грицевская Т.М., Савельев А.П., Корман Т.А. Оптимизация долгосрочных результатов лечения шизофрении при длительной комплексной терапии препаратом палиперидона пальмитатом в сочетании с психосоциальными вмешательствами в амбулаторных условиях. // Социальная клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. Вып. 1. С. 39-47.
18. Шмуклер А.Б., Немиринский О.В. Проблемы взаимодействия психиатра, психолога и социального работника // Социальная и клиническая психиатрия. 1995. Т. 5. № 3. С. 97–101.
19. Шмуклер А.Б., Бочкарева О.С. Отдаленный катамнез больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра после первого обращения в психоневрологический диспансер // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22. № 2. С. 10–15.

МЕСТО АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЧАСТО ГОСПИТАЛИЗИРУЕМЫХ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Е.Б. Любов, М.И. Матросова

Изучены контекст (как организация и функция психиатрических служб, структура бремени шизофрении) и условия научно обоснованного выбора и назначения инновационных психотропных препаратов в повседневной психиатрической практике на примере палиперидона пальмитата (Ксеплиона); показаны резервы улучшения клинико-социальной и экономической эффективности лекарства и опреде-

лены перспективы фармакоэкономических и клинико-экономических исследований.

Ключевые слова: палиперидон пальмитат с введением раз в 1 и 3 месяца, шизофрения, целостная оценка, научно доказательный выбор, ресурсосберегающий потенциал.

LONG-ACTING ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS WITH FREQUENT REHOSPITALIZATIONS

E.B. Lyubov, M.I. Matrosova

The context (e.g., organization and function of psychiatric services, structure of schizophrenia burden) and conditions for evidence-based choice and designation of innovative psychotropic medicines in everyday psychiatric practice were studied as example using experience with Paliperidone Palmitate 1 and 3-month formulations. Reserves of improvement of clinical, social, and economic effectiveness are shown

and prospects of pharmacoeconomic and clinical-economic studies are determined.

Keywords: paliperidone palmitate 1 and 3-month formulations, schizophrenia, holistic evaluation, evidence-based choice, resource-saving potential.

Любов Евгений Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением суицидологии Московского научно-исследовательского института – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: lyubov.evgrny@mail.ru
Матросова Марина Игоревна – врач-психиатр, кандидат медицинских наук; e-mail: matrosova-marina@yandex.ru