

УДК 616.895.8–085:615.214

## **КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ АРИПИПРАЗОЛОМ (АБИЛИФАЕМ): МНОГОСТОРОННЯЯ ОЦЕНКА**

**И. Я. Гурович, Е. Б. Любов, Г. И. Винидиктова, А. А. Самошкин, К. В. Шендеров***ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»,  
ПНД №10, №14 города Москвы*

Улучшение клинико-социальных результатов фармакотерапии шизофрении возможно при сужении разрыва между показателями «действенности» отдельного психотропного средства, определяемой рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ) и его «клинической эффективности» в условиях реальной клинической практики. Натуралистические (наблюдательные) исследования атипичных антипсихотиков (АА) обеспечивают многосторонней информацией о безопасности (заложена в основу выбора вмешательства в психиатрии), переносимости и удовлетворенности лечением (пациент-центрическая модель помощи обращена к позиции больного как активного участника лечения и его близких как необходимого ресурса лечения), социальном функционировании и качестве жизни (их улучшение – стратегическая цель психиатрии) пациентов. Эти данные важны при оценке клинико-социальной и экономической эффективности терапии данным препаратом [4, 32, 38]. С этой целью проведено, например, часто цитируемое исследование АА САПЕ [34] или хорошо спланированное открытое многоцентровое исследование абилифая STAR [30]. Они полезны для изучения постмаркетингового потенциала нового препарата, способствуя выработке научно-доказательных критериев его рационального выбора и применения в обычных условиях психиатрической практики.

**Цель исследования** – определение клинико-социальной эффективности абилифая и путей оптимизации его применения в повседневной практике.

Задачи исследования: 1) изучить основания назначения абилифая в повседневной практике; 2) модели фармакотерапии при применении абилифая; 3) безопасность и переносимость абилифая; 4) симптоматический и функциональный эффект; 5) влияние лечения абилифаем на качество жизни больного; 6) на семейное бремя болезни; 7) получить данные для последующего фармакоэкономи-

ческого моделирования длительного (5-летнего) лечения абилифаем.

### **Материалы и методы**

Проведено двухцентровое (на базе произвольно избранных столичных ПНД №№ 10 и 14) открытое 24-недельное наблюдательное изучение клинической и социальной эффективности лечения арипипразолом (абилифаем) больных шизофренией и шизоаффективным расстройством (МКБ-10).

База данных охватывает ретроспективно 24 недели до начала лечения абилифаем и тот же промежуток времени проспективно, на фоне лечения абилифаем.

Критерии включения: взрослые (не моложе 18 лет) больные шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, нуждающиеся в переводе на абилифай в связи с плохой переносимостью и/или в связи с недостаточной эффективностью предыдущего лечения.

Критерии исключения: больные с тяжелыми сомато-неврологическими расстройствами, не покидающие дом, беременные и планирующие завести детей в ближайшие 6 месяцев, отказывающиеся от лечения пероральными лекарственными формами.

Социо-демографическая и клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Социально-демографические и клинические показатели пациентов сходны с таковыми в диспансерной популяции больных шизофренией, охваченных психофармакотерапией [3, 4]. Все пациенты проживали с близкими, что потенциально усиливало возможности наблюдения за соблюдением режима лечения пероральными препаратами [2]. У 12 (40%) пациентов длительность расстройства не превышала пяти лет (первый эпизод психоза) при их представленности на участке ПНД 15% [3]. Каждый четвертый пациент отнесен к резидуальной шизофрении, что подчеркивает их относительно длительное стабильное симптоматическое состояние.

Таблица 1

**Социо-демографическая и клиническая характеристика пациентов на начало исследования**

Параметры	Значения
Число пациентов	30
Доля женщин (%)	50
Возраст, лет	34,5±4,0
Инвалиды в связи с психическим расстройством, чел. (%)	15 (50)
Работающие на обычном предприятии, чел. (%)	7 (23,3)
Живут в семье, чел. (%)	100
Длительность верифицированного психического расстройства, лет	10,1±2,7
Диагноз (МКБ-10), чел. (%)	
Резидуальная шизофрения	8 (26,67)
Постшизофреническая депрессия	3 (10)
Эпизодическая параноидная шизофрения	5 (16,67)
Непрерывная параноидная шизофрения	3 (10)
Другие формы, шизотипическое расстройство	6 (20)
Шизоаффективное расстройство	5 (16,67)

В прагматических исследованиях совмещены доказательный метод (исследовательский инструментарий, не требующий особых навыков и времени врача-рейтера) со свободой действий практического врача вне жестких рамок протокола ведения больного, не предусмотрено формализованных диагностических процедур, жестких критериев включения и исключения, рандомизации, монотерапии изучаемым препаратом, в связи с чем выборка пациентов более репрезентативна для повседневной клинической практики, нежели контингент РКИ.

Клиническое ведение больного и принятие решения об индивидуализированном выборе, применении или перемене абилифа возложено на лечащего врача. Клиницист предварительно ознакомлен с научно доказательными данными об абилифае, что помогало ему действовать не «методом проб и ошибок». Он же отмечал причины перевода на абилифай пациента и досрочного прекращения лечения.

В табл. 2 указаны аспекты оценки лечения абилифаем и методы (инструменты) их изучения.

Шкала PANSS обычно не применяется в прагматических исследованиях как трудоемкая и требующая особой подготовки, но врачи в данной работе обладали необходимыми навыками, позволившими расширить область оценки и детализировать эффект А. Шкалы оценки экстрапирамидных расстройств ограничены BARS в связи с относительно частыми симптомами акатизии на ранних этапах лечения А [10] и AIMS в связи с многолетней терапией нейролептиками больных, включенных в исследование. Упор, однако, сделан на субъективную оценку нежелательных действий. Именно «неприемлемая» для данного пациента [39] выраженность отдельного нежелательного (побочного – для больного) действия, часто не объективизируемая врачом в той же степени [45], служит причиной отказа от терапии или неудовлетворенности ею при всех остальных положительных клинических изменениях. Поэтому решение, насколько неприемлемы нежелательные действия, врач принимал после обсуждения с больным [39]. Приемлемость факта терапии в этих случаях способствовала достижению желаемых результатов [30].

Таблица 2

**Многосторонняя оценка результатов лечения абилифаем**

Шкала (источник)	Область оценки
Шкала PANSS [28]	Симптоматический эффект
Шкала CGI-S [24]	Изменение тяжести болезни
BARS [19]	Оценка акатизии
AIMS [25]	Оценка поздней дискинезии
Шкала оценки нежелательных действий ASC-C [22]*	Переносимость лечения
Непосредственное измерение	Индекс массы тела
Опрос пациентов, их близких, подсчет таблеток, оценка клинического состояния пациента	Лекарственный комплаенс Неудовлетворительный комплаенс: прием препарата менее 80% времени лечения [2]
Шкала оценки отношения к лекарственным препаратам [27]	Отношение к лечению
Опросник для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных [6]	Динамика социального функционирования и качества жизни
Визуальная аналоговая шкала-термометр опросник EuroQoL-5D [31]	Качество жизни
Опросник по определению бремени семьи [42]	Бремя болезни на семью
Фармакологический анализ [4]	Динамика дозировки абилифа Модели фармакотерапии, их изменение на фоне лечения абилифаем
«Зеркальный анализ» (6 месяцев до назначения абилифа и столько же на его фоне)	Ресурсопотребление (модели потребления больничной, внебольничной помощи)

Примечания: \* – заполняется совместно психиатром и пациентом как часть полуструктурированного опроса при контрольных визитах к врачу.

## Причины перевода пациентов на терапию абилифаем

Причины назначения препарата*	Человек (%)
Непереносимость экстрапирамидных расстройств	14 (46,67)
Симптоматическая гиперпролактинемия (прекращение, нерегулярность месячных, галакторея, гинекомастия, снижение потенции у мужчин)	6 (20)
Повышение веса (более 10% от исходного за последние 1–2 года терапии)	14 (46,67)
Недостаточная эффективность лечения (нестойкость, неполнота ремиссии)	10 (33,33)
Частичное несоблюдение режима лекарственного лечения (в связи с нежелательными действиями)	8 (26,67)
Дискразия крови (тромбоцитопения)	1 (3,33)

Примечания: \* – могли быть указаны более одной причины.

Клиницист на каждом визите (измерения учтены в начале лечения, на 1, 3 и 6 мес.) согласно рекомендациям [12, 36] выяснял, набирает ли пациент вес или теряет его, осведомлялся об аппетите, давал советы по здоровому образу жизни и питанию больных, контролировал их выполнение. Избыточным вес считался при индексе массы тела (вес тела в кг делится на рост в м в квадрате)  $>25 \text{ кг/м}^2$ , ожирение  $>30 \text{ кг/м}^2$  [21, 24], клинически значимое изменение веса – более 7% от исходного.

В связи с регистрацией абилифа в РФ дополнительного информированного согласия на лечение им не требовалось. Назначению абилифаем предшествовала ознакомительная беседа врача с пациентом и его близкими о причинах перехода на новый препарат, режиме лечения, «рефрактерном периоде», когда предстоит набраться терпения в ожидании возможного эффекта; подробно расписывалась схема перехода на абилифай с прежнего лечения (использован наиболее подходящий для внебольничной практики метод «перекрестной титрации» в течение 2–3 нед.). Акцент делался на профилактике реакции «рикошета», часто принимаемой неинформированными больными и их близкими как нежелательное действие нового лекарства, а также на ранних (неспецифических) действиях абилифа [10] и мерах их скорейшей коррекции. Пациенты имели телефон врача для экстренной связи. Такие приемы, необходимые при любой перемене лечения, укрепляют терапевтический союз врача с пациентом [5, 7, 38]. Изменения состояния пациента оценены в начале лечения абилифаем, в его середине и по его завершению, то есть, через каждые 3 месяца. Однако осмотр пациентов происходил не реже раза в месяц (как и до начала лечения абилифаем), при необходимости – чаще. В процессе перевода пациента на абилифай (в течение первого месяца лечения) сведения о состоянии пациента врач получал еженедельно.

При статистическом анализе использованы программы Microsoft Excel 2000, Statistica 6.0 for Windows. Для выборочного среднего и выборочной доли указаны границы 95% доверительного интервала (CI). При сравнении значений непрерывных величин использован критерий Стьюдента. Для проверки формы распределения использованы методы описательной статистики, тест Колмогорова-Смирнова. При сравнении долей применена Z-статистика или критерий  $\chi^2$  для таблиц сопряженности признаков. При сравнении двух зависимых выборок применялся непараметрический критерий Вилкоксона. Представлены данные ИТТ (intention to treat) анализа, то есть расчеты проведены относительно всех пациентов. Проверка гипотез проведена при уровне значимости 0,05.

### Результаты исследования

Основания врачей для перевода пациентов на абилифай приведены в табл. 3.

Основными причинами перевода пациентов на терапию абилифаем были неврологические и метаболические (часто просматриваемые в повседневной практике) нежелательные действия и недостаточная эффективность предшествующей терапии. При этом экстрапирамидные расстройства (ЭПР) отмечены и на фоне снижения доз предыдущих нейролептиков (галоперидол и др.) до минимального терапевтического уровня и/или не купировались присоединением корректоров, и/или они в свою очередь плохо переносились.

Гиперпролактинемия сама по себе не влечет обычно серьезных клинических последствий в отличие от ее симптомов, но последние приводят к несоблюдению режима, дополнительному дистрессу больного, снижают его субъективное качество жизни при продолжении лечения [18, 35, 41]. Симптомы у трех больных отмечены на средних дозах одного из АА. Сексуальные нарушения, острые ЭПР субъективно мучительнее [33], чем седация или вегетативные нежелательные действия, особенно для молодых мужчин [40], что отмечено и в нашей когорте. Более фиксированы на нежелательных действиях работающие, возможно, в связи с дополнительной стигмой. Повышение веса вызывало наибольший дистресс, особенно у молодых женщин, как и по данным литературы [23], находящихся в группе риска ожирения [40]. Более чем у половины (9 из 14) пациентов (у остальных в процессе лечения зипрексой, рисполептом) увеличение веса связано с малоподвижным образом жизни, впервые появилось при длительной госпитализации, при вынужденной изоляции дома, по крайней мере, в трех случаях – на фоне атипичной депрессии с гиперфагией, у стольких же выявлен семейный анамнез ожирения и практически у всех на фоне седативных препаратов. Выявление группы риска повышения веса [21, 24] важно при выборе препарата и, в связи с дистрессом пациента [24, 43], возможными медицинскими последствиями ожирения желателен перевод на препарат с меньшим потенциалом прибавки веса [10] и/или использование

немедикаментозных подходов [14]. Учитывалось, что риск увеличения веса, как и прочих нежелательных действий, возрастает при столь (до 90% случаев) распространенной (рациональной и нерациональной) полифармации (так, упомянутые выше АА сочетались с литием в двух случаях из трех).

Примечательно, что в трети случаев (табл. 3) выбор абилифая был обоснован намерением углубить ремиссию пациента в качестве важной терапевтической цели [1, 12, 15, 37] и основы дальнейших психосоциальных вмешательств [7]. «Остановившиеся на полпути» [8] фармакозависимые ремиссии отмечены у более трети пациентов. «Дозревание» ремиссий не происходило, видимо, в связи со следующими факторами: частичным несоблюдением лекарственного режима (наиболее частый вариант), интолерантностью пациентов и неадекватной психофармакотерапией. Более 40% из них выписаны из больницы или дневного стационара в лабильном полиморфном подостром состоянии при недостаточной психофармакотерапии [9]. Малодоступные больные уклончиво отмечали, что «все прошло», болезненно реагировали на углубленный распрос. Дома были хмуро-напряженными и подозрительными, замыкались в безделье, у них отмечены мигрирующие кататонические симптомы (негативизм, импульсивная агрессия), психопатоподобное поведение на фоне дисфории, неврозоподобные расстройства. Депрессивные расстройства были атипичными [13], пациенты отмечали «никакое» или «скучное» настроение, препятствующее выполнению каждодневных обязанностей. Частота депрессивных расстройств в ремиссии достигала 40%, но они обычно сочетались с другой симптоматикой («хулящими голосами»). Почти все пациенты получали трициклические антидепрессанты в субтерапевтических дозах.

*Переносимость/безопасность лечения.* Завершили исследование 26 (86,7%) пациентов, что значительно выше показателей натуралистических исследований [например, 34]. Возможно, высокое удержание на лечении связано не только с хорошей переносимостью и эффективностью абилифая, но и с терапевтическим альянсом «пациент – его близкие – врач». Показательно, что частично несоблюдающие режим лечения (снижающие дозы препарата или устраивающие «лекарственные каникулы») пациенты (табл. 3) неукоснительно соблюдали режим нового лечения.

Отсев пациентов косвенно свидетельствует о непереносимости (объективной или субъективной) препарата и/или его неэффективности. С одним пациентом после четырех месяцев успешной терапии был потерян контакт (уехал в другой город; катамнез указал стабильность его состояния на прежнем лечении). У двух пациентов терапию пришлось отменить в первые 10 дней из-за непереносимых для них нежелательных явлений (тошнота, рвота), препятствующих работе; у одного паци-

ента, спустя три месяца, отмечена прибавка веса более 10% от исходного на фоне лечения абилифаем в сочетании с амитриптилином (препарат пациент отказался сменить); этот же больной страдал некомпенсированным сахарным диабетом. Вес у пациента нарастал и ранее при лечении иным АА. Суммарно нежелательные явления (бессонница, беспокойство, тошнота, рвота, головная боль, головокружение) испытали 10 (33,3%) пациентов: у семи нежелательные явления были преходящими. Важно отметить, что ранние неспецифические нежелательные действия по частоте, спектру и выраженности соответствовали таковым в РКИ [10]. Лишь в одном случае из четырех бессонница потребовала дополнительного назначения бензодиазепинов на 5 дней, в остальных – абилифай был успешно перемещен на утро.

В процессе лечения пациенты меньше предъявляли жалобы (табл. 4).

Ряд жалоб уменьшен, видимо, вследствие выбора абилифая, способствующего улучшению профиля риск/польза лечения [10] и гармонизации терапии в целом (табл. 5), среди них связанные с антихолинергическим, иногда кумулируемым полифармацией, эффектом (расплывчатость зрения, сухость во рту и запоры, рассеянность как, возможно, центральный антихолинергический эффект), ЭПР (скованность мышц, дрожь в теле, неусидчивость), седация, снижающая функционирование и качество жизни внебольничного пациента. С уменьшением гиперпролактинемии можно связать не только восстановление месячных и нивелировку галактореи, но и улучшение сексуального функционирования. Ряд изменений можно объяснить симптоматическим эффектом нового лечения. При этом пациенты нередко смешивают проявления побочных эффектов лечения с симптоматикой болезни. Так, проблемы сна («бессонница») отмечена в основном у депрессивных пациентов, как и потеря побуждений, в меньшей степени они сетовали на рассеянность.

Улучшение переносимости лечения положительно сказывается на комплаенсе пациента [2, 5], однако парадоксально создает новые проблемы. Так, уменьшение длительности сна с дневной активизацией подчеркивает важность структурирования дня пациента. Восстановление менструальной функции и повышение либидо актуализирует вопрос о планировании семьи пациента и предупреждении нежелательной беременности.

На рис. 1, 2 представлена динамика веса и индекса массы тела (ИМТ) пациентов. Наибольшее изменение веса составило 0,9% от исходного ( $p>0,44$ ), объема талии – 0,6% ( $p>0,32$ ), ИМТ – 0,9% ( $p>0,27$ ). Данные изменения статистически не значимы. При этом следует отметить, что большинство пациентов продолжало принимать сопутствующую фармакотерапию, в том числе, лекарства с прогнозируемым риском прибавки веса (табл. 4). Таким образом, прогрессирующее повышение веса было

Доля пациентов, ответивших положительно на вопросы опросника ASC-C

Жалобы	Начало лечения (%)	3 месяца (%)	6 месяцев (%)*
1. Потеря энергии и желаний	53,33	20,00	6,67
2. Потеря побуждений или «оцепенелость»	46,67	13,33	13,33
3. Дневная сонливость	53,33	26,67	10,00
4. Длительный сон	26,67	20,00	6,67
5. Мышцы чересчур напряжены и скованы	33,33	16,67	6,67
6. Дрожь в теле	16,67	3,33	3,33
7. Ощущение беспокойства или нервозности	53,33	26,67	23,33
8. Необходимость двигаться, невозможность усидеть на месте	23,33	0,00	3,33
9. Затруднение засыпания, бессонница	33,33	6,67	10,00
10. Расплывчатость зрения	10,00	3,33	0,00
11. Сухость во рту	26,67	13,33	6,67
12. Слюнотечение	16,67	10,00	3,33
13. Забывчивость, рассеянность	56,67	26,67	20,00
14. Запоры	16,67	13,33	3,33
15. Прибавка (снижение) веса	60,00	33,33	10,00
16. Сексуальные проблемы	23,33	6,67	6,67
17. Нарушения цикла месячных, набухание, выделения из грудных желез (мужчины и женщины)	23,33	10,00	3,33

Примечания: \* – различия между началом лечения и его завершением статистически достоверны.

прекращено, не менее четверти пациентов на фоне терапии абилифаем начали дозированные физические упражнения и ограничивали калорийность еды (по совету врача).

Отмечено поступательное облегчение ЭПР: акатизии (по шкале BARS):  $2,58 \pm 0,32$ ,  $2,08 \pm 0,34$ ,  $2,03 \pm 0,37$  и проявлений поздней дискинезии:  $1,92 \pm 0,64$ ,  $1,76 \pm 0,61$  и  $1,79 \pm 0,72$  в начале лечения, спустя 3 и 6 месяцев соответственно; изменения достоверны ( $p_{0-3}$ ,  $p_{0-6} < 0,04$  и  $p_{0-3}$ ,  $p_{0-6} > 0,73$ , соответственно). Положительные сдвиги предсказуемы [10].

**Эффективность.** На фоне терапии абилифаем произошли углубление и стабилизация ремиссии большинства пациентов (рис. 3), облегчение болезни. Суммарный показатель по шкале PANSS снижен с  $68,2 \pm 4,2$  до  $60,9 \pm 4,4$  баллов через 3 месяца и  $57,2 \pm 5,7$  баллов в конце лечения абилифаем. Различия по трем подшкалам между началом исследова-

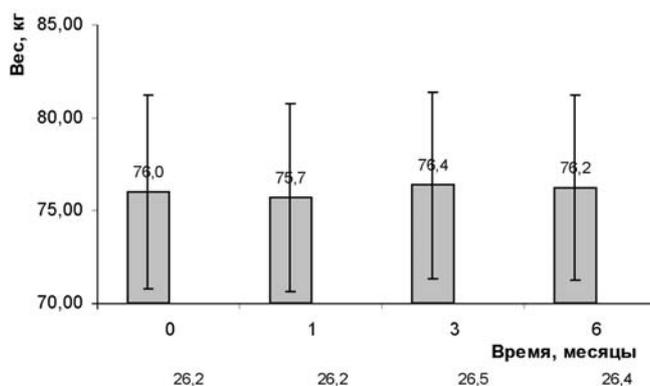


Рис. 1. Динамика среднего веса пациентов

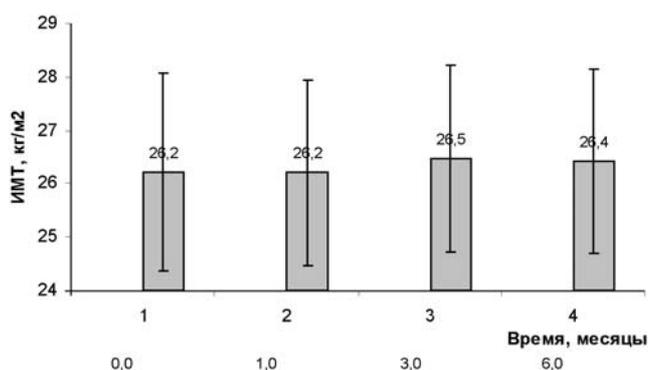


Рис. 2. Динамика индекса массы тела пациентов

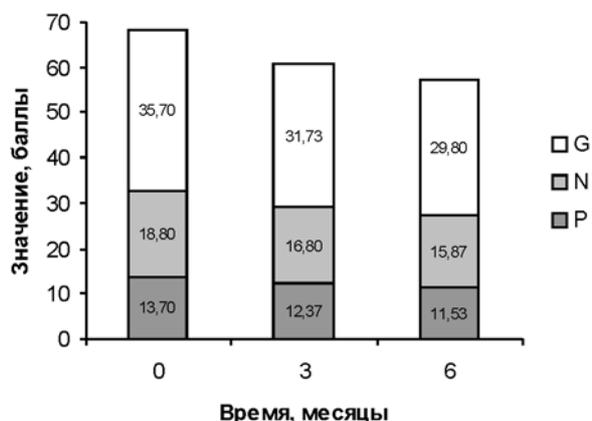


Рис. 3. Динамика PANSS

Примечания: 0 – начало наблюдения; 3 – через 3 месяца; 6 – через 6 месяцев; P – подшкала позитивной симптоматики; N – подшкала негативной симптоматики; G – подшкала общепатологических симптомов.

Изменение структуры фармакотерапии на фоне лечения абилифаем

Показатели	В начале исследования	По завершению исследования	<i>p</i>
Атипичные антипсихотики*, чел. (%)	25 (83,3)	26 (100)	0,03
Полинейротерапия, чел. (%)	5 (16,7)	2 (7,7%)**	0,31
Хлорпромазиновый эквивалент (мг/день)***	378,6	214,3	0,0001
Антидепрессанты, чел. (%)	11 (36,7)	7 (26,92)	0,44
Транквилизаторы/гипнотики, чел. (%)	4(13,3)	2(7,7)	0,42
Нормотимики, чел. (%)	4 (13,3)	4(15,4)	0,83
Корректоры ЭПР, чел. (%)	5 (16,7)	3 (11,5)	0,59
Количество психотропных препаратов на пациента	1,8	0,16	0,46
Количество соматотропных препаратов в пересчете на пациента	0,14	0,14	1

Примечания: \* – препараты нового поколения; \*\* – сочетание с азалептином 25 мг в качестве снотворного; \*\*\* – в связи с уникальным профилем рецепторной блокады АА значение их хлорпромазинового эквивалента может ввести в заблуждение.

ния и 3-м месяцем лечения высоко достоверны ( $p < 0,002$ ), между 3-м и 6-м недостоверны ( $p = 0,065$ ). «Антинегативный» эффект абилифа, как и других АА [10], можно объяснить скорее уменьшением выраженности ЭПР и депрессивных проявлений.

Показатели по шкале CGI-S снижены с  $3,98 \pm 0,39$  баллов в начале исследования до  $2,82 \pm 0,48$  через 3 месяца и до  $2,63 \pm 0,45$  через 6 месяцев ( $p < 0,001$ ). Различия между месяцами 3 и 6 статистически недостоверны ( $p = 0,12$ ). Таким образом, общее впечатление врача о тяжести состояния пациента соответствует динамике симптоматического улучшения. При этом 4 пациента (13,34%) соответствовали критериям симптоматической ремиссии [16]. Увеличение доли ремитированных пациентов при переходе на абилифай отмечено в более длительном исследовании [28].

Стабилизация ремиссии привела к прекращению стационарной и полустационарной помощи для всех больных в период лечения абилифаем, тогда как в пересчете на пациента когорты госпитализации составили 0,188 случая за последние 6 месяцев (10,5 койко-дней), эпизоды лечения в дневном стационаре – 0,25 (18 дней).

*Фармакоэпидемиологический анализ.* Все пациенты начали и завершили лечение на дозе абилифа 15 мг в сутки, ставшей для них минимальной терапевтической. Выявлены статистически значимые различия в структуре фармакотерапии при назначении абилифа и по его завершении (табл. 5).

Показательна относительно большая доля назначения АА, тогда как в популяции больных шизофренией не более 10% получают их [4]. Это косвенно указывает на сложности лечения типичными нейролептиками этих больных (ЭПР) и высокую долю больных в первом эпизоде психоза. На фоне абилифа модели терапии гармонизированы. Меньшая потребность в корректорах и бензодиазепинах при лечении абилифаем ожидаема [10] в связи с меньшим риском ЭПР. Эти же препараты усугубля-

ют когнитивные расстройства при шизофрении. Обращает внимание сохранение доли антидепрессантов при облегчении депрессивных расстройств у большинства пациентов. Видимо, «очищение» ремиссии от субпсихотической симптоматики сопровождается нивелировкой сочетанных с ними аффективных расстройств. В целом пациенты положительно оценивали изменение терапии, связывая с ней улучшение повседневного функционирования (работоспособности, особенно умственной) и общего самочувствия.

При терапии абилифаем улучшено отношение пациентов к лечению (рис. 4). Статистически значимы различия между исходными ответами на опросник Т.Р.Ноган и соавт. и ответами через 3 и 6 месяцев: «Я принимаю лекарства только, когда болею» ( $p < 0,003$ ), «При приеме лекарств я чувствую себя лучше» ( $p = 0,016$ ), «Принимая лекарства, меньше риск заболеть» ( $p = 0,12$ ). Изменение внутренней картины болезни и роли лечения объяснимо не только ощутимым эффектом нового лечения, но и мотивирующими на продолжение лечения индивидуальной поддержкой и психообразованием пациента и его близких при посещениях врача.

Если ранее клинические и функциональные аспекты улучшения шизофрении полагали мало связанными меж собой процессами [11, 17, 20], на популяционном уровне все больше оснований полагать, что длительная симптоматическая стабилизация служит предпосылкой дальнейшего социального улучшения и повышения качества жизни больного [5, 37].

*Социальное функционирование.* Пять пациентов (16,7%) приступили к работе: три инвалида (со снижением профессионального уровня) на обычном предприятии, один – в лечебно-производственных мастерских; один безработный вернулся к профессии плотника. Конечно, лекарство не может «научить» чему-либо, но уменьшение вызывающих дистресс нежелательных действий и стабилизация



Рис. 4. Улучшение отношения к лечению

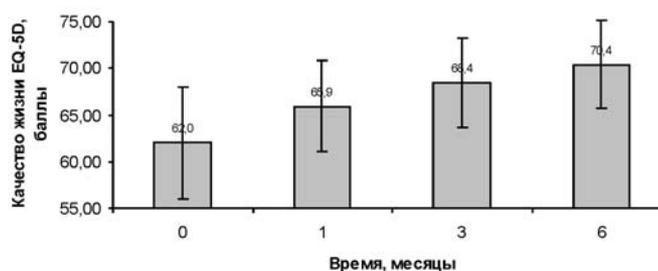


Рис. 5. Динамика качества жизни пациентов по визуально-аналоговой шкале [31]

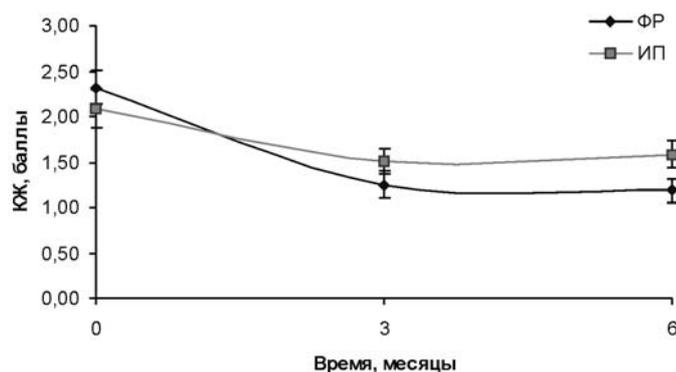


Рис. 6. Динамика социального функционирования пациентов по шкале И.Я.Гуровича-А.Б.Шмуклера [6]

ремиссии способствовали самостоятельному трудоустройству. Каждый работающий москвич вносит в копилку подушевого валового регионального продукта 493,189 руб. (2006 г.) (Российский статистический ежегодник – 2008, <http://www.gks.ru>), что соответствует годовым затратам на абифаиф 15 мг в сутки шести пациентов. Примечательно, что

улучшение трудового статуса произошло по инициативе и стараниями самих больных. Облегчали трудоустройство и невысокие запросы больных. Следует отметить, что и ранее у них отмечалась мотивация к труду, но она была «дезактивирована» госпитализациями и нежелательными эффектами терапии, в первую очередь, прогрессирующим повышением веса. Не менее важно и улучшение повседневного функционирования остальных пациентов, для которых активный день фактически стал длиннее на 2–4 часа при отмене седативных препаратов и стабилизации ремиссии; их помощь по дому, интерес к делам близких косвенно снижал бремя болезни на семью. Два пациента стали посещать общество самопомощи «Новые возможности», активно участвуя в его клубной работе.

Положительна динамика качества жизни при использовании визуально-аналоговой шкалы (рис. 5).

Составляющие качества жизни (ФР – физическая работоспособность, ИП – интеллектуальная продуктивность) улучшены за время лечения (рис. 6). По всем параметрам отмечено значимое улучшение ( $p < 0,001$ ), понятное, если качество жизни связано с глубиной ремиссии, занятостью, хорошей переносимостью лечения [5, 7, 44].

Доля больных, удовлетворенных жизнью в целом значимо ( $p = 0,03$ ) увеличена с 6 (20,0%) до 14 (46,7%), как и отметивших, что в основном жизнь благополучна: с 5 (16,7%) до 17 (56,7%) человек ( $p = 0,02$ ).

Современная многосторонняя оценка психиатрического вмешательства требует учета позиции близких больного, несущих объективное (потеря дохода, дополнительные траты на лечение) и субъективное (дистресс, самостигматизация) бремя болезни [4, 38].

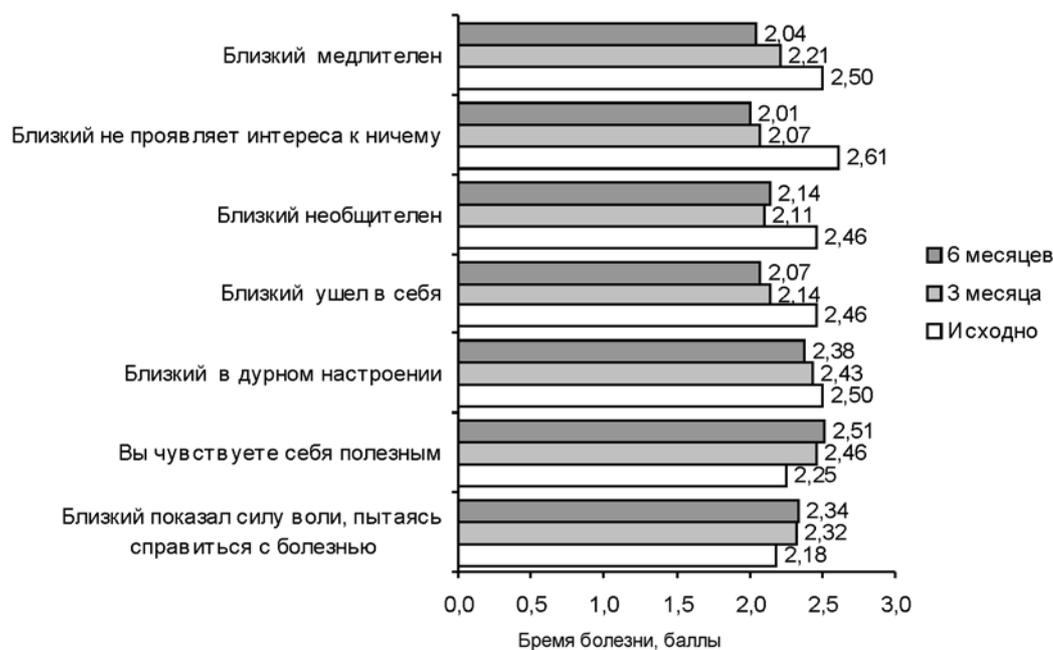


Рис. 7. Динамика оценки бремени заболевания

На рис. 7 показаны изменения бремени болезни на семью. Динамика не была статистически значимой для вопросов «Близкий показал силу воли, пытаюсь справиться с болезнью», «Близкий в дурном настроении». Безусловно, не все аспекты болезни можно решить улучшением качества лекарственного лечения и за небольшой отрезок времени, но положительные подвижки в состоянии больного чутко отражает его близкий. Эффект лекарственной терапии кумулирует сочетанные психосоциальные воздействия на больного и его близких [7].

### Выводы

Итак, многосторонняя и многоуровневая оценка терапии абилифаем в повседневных условиях внебольничной психиатрической практики подтвердила данные о приближающемся к оптимальному соотношению риск/польза применения препарата [10], что важно при длительном лечении больных шизофренией; расширила данные о переносимости, безопасности и клинической эффективности абилифа при оценке лечения как профессионалами, так и пациентами, их близкими, полагающих новое лечение «дружественным». Систематиче-

ское поддерживающее лечение абилифаем обладает преимуществами по сравнению с терапией типичными нейролептиками (галоперидол и др.) и рядом известных АА (18, 21, 24) с риском развития ЭПР и повышения веса (ожирения) в терапевтических дозах (в том числе зипрекса, рисполепт) в ряде аспектов: клиническом (достижение более стабильной ремиссии, нивелировка фармакогенных нежелательных действий), реабилитационном (улучшение социально-трудового функционирования), гуманистическом (качество жизни, удовлетворенность лечением пациента и его близких) и экономическом (снижение потребности в ресурсоемкой больничной помощи). Выбор и применение абилифа наиболее полно соответствует современным критериям качественной биопсихосоциальной терапии шизофрении, направленной на возможно более полное социальное восстановление клинически стабилизированного пациента и, как следствие, на облегчение многообразного бремени шизофрении с позиций пациента и его близких, психиатрических служб и общества в целом [4, 5, 7, 12, 15], оптимизирует расходы системы здравоохранения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Ремиссия: новая цель терапии и новые методы ее оценки // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. Т. 6. С. 156–158.
2. Бутрова Е.И. Несоблюдение режима внебольничной психофармакотерапии больными шизофренией: клинико-социальные и экономические аспекты: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007. 24 с.
3. Гаврилова Е.К., Шевченко В.А., Загиев В.В. и соавт. Клинико-социальные характеристики больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и задачи по их психосоциальной терапии и реабилитации // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. Т. 16, № 4. С. 10–14.
4. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М.: Медпрактика-М, 2003. 264 с.
5. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Сторожакова Я.А. Выздоровление при шизофрении: Концепция «гесовегу» // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, № 2. С. 7–14.
6. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Опросник для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. Т. 8, № 2. С. 35–40.
7. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. М.: Медпрактика-М, 2004. 492 с.
8. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. М.: Медицина, 1965. 320 с.
9. Куцай С.И. Затяжные подострые бредовые и аффективно-бредовые состояния у больных приступообразно-прогредиентной шизо-

френией во внебольничной практике: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1985. 24 с.

10. Любов Е.Б. Арипипразол (абифаиф): рациональный выбор при лечении шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, № 4. С. 94–102.

11. Мелехов Д.Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. М.: Медицина, 1963. 198 с.

12. Психиатрическая помощь больным шизофренией: Клиническое руководство / Под ред. В.Н.Краснова, И.Я.Гуровича, С.Н.Мосолова и соавт. М.: Медпрактика-М, 2007. 260 с.

13. Саркисян Г.Р. Антидепрессанты в комплексной фармакотерапии аффективных расстройств и депрессии при шизофрении: фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический аспекты: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006. 23 с.

14. Alvarez-Jimenez M., Hetrick S.E., Gonzalez-Blanch C. et al. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // Br. J. Psychiatry. 2009. Vol. 194. P. 88–89.

15. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2<sup>nd</sup> ed. // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161, Suppl. 2. P. 1–114.

16. Andreasen N., Carpenter W., Kane J. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // Am. J. Psychiatry. 2005. Vol. 162. P. 441–449.

17. Anthony W.A., Cohen M., Farkas M.D. et al. Psychiatric rehabilitation. Boston: Center for Psychiatric Rehabilitation, 2002.

18. Bagnall A.-M., Jones L., Ginnelly L. et al. A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia // Health Technol. Assess. 2003. Vol. 7, N 13. P. 1–193.

19. Barnes T.R. A rating scale for drug-induced akathisia // Br. J. Psychiatry. 1989. Vol. 154. P. 672–676.

20. Carpenter W.T., Strauss J.S. The prediction of outcome in schizophrenia. IV: Eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort // J. Nerv. Ment. Dis. 1991. Vol. 179. P. 517–525.

21. Dossenbach M., Erol A., Kessaci M. et al. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol // J. Clin. Psychiatry. 2004. Vol. 65. P. 312–321.

22. Dott S.G., Weiden P., Hopwood P. et al. An innovative approach to clinical communication in schizophrenia: the Approaches to Schizophrenia Communication Checklists // CNS Spectrum. 2001. Vol. 6. P. 333–338.

23. Fakhoury W.K., Wright D., Wallace M. Prevalence and extent of distress of adverse effects of antipsychotics among callers to a United Kingdom National Mental Health Helpline // Int. Clin. Psychopharmacol. 2001. Vol. 16. P. 153–162.

24. Green A.I., Patel J.K., Goisman R.M. et al. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action // Gen. Hosp. Psychiatry. 2000. Vol. 22. P. 224–235.

25. Guy W. (Ed.). ECDEU Assessment Manual for psychopharmacology. Revised DHEW Pub. (ADM). Rockville, MD: National Institute for Mental Health, 1976.

26. Guy W. (Ed.). Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) / ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. ed. Washington, DC: US Department of Health, Education and Welfare, 1976.

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. Kane J.M., Crandall D.T., Marcus R.N. et al. // Schizophr. Res. 2007. Vol. 95, N 1–3. P. 143–150.

29. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Manual North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems, Inc., 1992.

30. Kerwin R., Millet B., Herman E. et al. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study // Eur. Psychiatry. 2007. Vol. 22. P. 433–443.

31. Kind P. The EuroQol instrument: an index of health-related quality of life // Quality of Life and Pharmacoeconomics / B.Spilker (Ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. P. 191–203.

32. Lalonde P. Evaluating antipsychotic medications: predictors of clinical effectiveness // Can. J. Psychiatry. 2003. Vol. 48, Suppl. 1. P. 3S–12S.

33. Lambert T., Pantelis C. Hares and tortoises: differential neuroleptic-associated weight gain in the community [Abstract]. 7th Biennial Australasian Schizophrenia Conference. Sydney, Australia, October 24–26, 2002.

34. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 1209–1223.

35. Mahmoud A., Hayburst K.P., Lewis S.W. Antipsychotic drugs and sexual dysfunctions // XIII World Congress of Psychiatry. Cairo, Egypt, September 10–15, 2005. P. 785.

36. Meyer J.M., Nasrallah H.A. (Eds.). Medical illness and schizophrenia. Washington; London: American Psychiatric Publishing, 2003. 242 p.

37. Nasrallah H.A., Lasser R. Improving patient outcomes in schizophrenia: achieving remission // J. Psychopharmacol. 2006. Vol. 20, Suppl. 6. P. 57–61.

38. 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.

39. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Schizophrenia: Care interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: Gaskell, 2002.

40. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and therapeutic implications // CNS Drugs. 2001. Vol. 15. P. 537–551.

41. Smith S.M., OrKeane V., Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication // Br. J. Psychiatry. 2002. Vol. 181. P. 49–55.

42. Szmukler G.I., Burgess P., Hirsman H. et al. Caring for relatives with serious mental illness – the development of the experience of caregiving inventory // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 1996. Vol. 31. P. 134–148.

43. Taylor D., Paton C., Kerwin R. The South London and Maudsley NHS Trust: Maudsley prescribing guidelines. 7th edn. London, 2003.

44. Thornicroft G., Tansella M., Becker T. et al. The personal impact of schizophrenia in Europe // Schizophr. Res. 2004. Vol. 69. P. 125–132.

45. Weiden P.J., Miller A.L. Which side effects really matter? Screening for common and distressing side effects of antipsychotic medications // J. Psychiatr. Pract. 2001. Vol. 7. P. 41–47.

## КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ АРИПИПРАЗОЛОМ (АБИЛИФАЕМ): МНОГОСТОРОННЯЯ ОЦЕНКА

И. Я. Гурович, Е. Б. Любов, Г. И. Винидиктова, А. А. Самошкин, К. В. Шендеров

Проведено наблюдательное исследование многосторонней оценки клинико-социальной эффективности поддерживающего лечения больных шизофренией арипипразолом (абифаифем). Исследование 30 больных в возрасте 34,5±4,0 лет продолжалось в течение 24 недель. В него включались пациенты с шизофренией с относительно стабилизированными состояниями, получавшие до этого поддерживающую терапию другими нейролептиками, как типичными (галоперидол и др.), так и атипичными (в том числе зипрекса, rispoleпт и др.). Показаниями к назначению арипипразола были плохая переносимость предыдущей терапии или недостаточная ее эффективность. Переход на терапию арипипразолом осуществлялся по решению самих врачей, ведущих больных. Оценка продолжения поддерживающей терапии арипипразолом осуществлялась с помощью сопоставления ее результатов с аналогичным по длительности периодом терапии на предыдущем этапе лечения. Использовались шкалы PANSS, CGI-S, BARS, AIMS, ASC-C, Шкала оценки отношения к лекарственным препаратам, опросник для

оценки социального функционирования и качества жизни психически больных, визуальная шкала Euro-QoL-5D, опросник по определению бремени семьи. Завершили исследование 26 (86,7%) пациентов. На терапии арипипразолом нежелательные явления наблюдались у 10 (33,3%) больных, но чаще были преходящими и невыраженными, нивелировалась экстрапирамидная симптоматика, уменьшалась гиперпролактинемия, что можно связать с восстановлением месячных, прекращением галактореи, восстановлением либидо. Отмечалась тенденция к уменьшению ранее нарастающего веса. У части больных при терапии арипипразолом произошло углубление и стабилизация ремиссий, улучшилось социальное функционирование и качество жизни, уменьшилось бремя болезни на семью.

**Ключевые слова:** арипипразол (абифаиф), поддерживающая терапия, клинико-социальная эффективность, безопасность, переносимость фармакотерапии, социальное функционирование, качество жизни.

## CLINICAL AND SOCIAL EFFICACY OF MAINTENANCE TREATMENT WITH ARIPIPRAZOLE (ABILIFY) IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS: COMPREHENSIVE EVALUATION

I. Ya. Gurovich, E. B. Lyubov, G. I. Vinidiktova, A. A. Samoshkin, K. V. Shenderov

The article reports about observational investigation concerning comprehensive evaluation of clinical and social efficacy of maintenance treatment with aripiprazole (Abilify) in schizophrenic patients. Material for investigation were 30 patients, aged  $34.5 \pm 4.0$  years, and they were observed during 24 weeks. The patients chosen for investigation were relatively stable and had been on maintenance treatment with other antipsychotics, both conventional (haloperidol etc.) and atypical (zyprexa, rispolept etc.). Indications for aripiprazole were poor tolerability for previous medication, or insufficient effect of medication. Therapists took the decisions about change of medication themselves. Effect of treatment was evaluated in comparison with similar collection of data on previous medication during similar period. Instruments used: PANSS, CGI-S, BARS, AIMS, ASC-C, the Scale of Attitude towards Medication, the Checklist for Evaluation of Mental Patients' Social

Functioning and their Quality of Life, Euro-QoL-5D and Checklist of Burden of Disease for family members. 26 (86.7%) succeeded in completing this investigation. Side effects on aripiprazole were observed in 10 cases (33.3%), though they were mostly transient and not severe; the extrapyramidal symptoms diminished, as well as hyperprolactinemia, which could be associated with recovery of menstrual cycle, galactorrhea stopped and libido recovered. There was also a tendency towards losing the previously gained body weight. Some patients on aripiprazole showed further development and stabilization of remission, better parameters of social functioning and quality of life, diminished burden of disease for the family members.

**Key words:** aripiprazole (abilify), maintenance therapy, clinical and social efficacy, safety, tolerability for pharmacotherapy, social functioning, quality of life.

---

**Гурович Исаак Яковлевич** – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора, руководитель отделения внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»; e-mail: isaac.gurovich@gmail.com

**Любов Евгений Борисович** – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

**Винидиктова Галина Исааковна** – врач-психиатр, заведующая дневным стационаром ПНД №14 города Москвы

**Самошкин Антон Александрович** – врач-психиатр ПНД № 10 города Москвы

**Шендеров Кирилл Валерьевич** – врач-психиатр дневного стационара ПНД №14 города Москвы