

# МНОГОСТОРОННЯЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РИСПОЛЕПТА КОНСТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ (данные девяти месяцев наблюдения пациентов российской когорты международного исследования e-STAR)

Е. Б. Любов<sup>1</sup>, Е. С. Короткова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»,  
<sup>2</sup> Представительство «Янссен Фармацевтика Н.В.»

## Материалы и методы

Натуралистическое исследование не подразумевает жестких критериев включения пациентов и формализованных критериев выбора терапии. В этой связи оно может выявить различия результатов как функцию различий начальных характеристик пациентов. Рисполепт конста (РК) в рамках e-STAR назначался по выбору врача (он же рефер) и по согласованию с пациентом и их близкими. Пациенты подписывали информированное согласие на участие в наблюдении. Исключены беременные и кормящие женщины, а также планирующие детей в ближайшие 2 года. Демографические данные пациента отмечались на первом визите (старт терапии РК), а также форма, тип и «стаж» шизофрении, причины выбора РК и сопутствующая терапия психотропными и соматотропными препаратами. Динамическая клиническая и функциональная оценка по шкалам CGI-S и GAF, соответственно, проводилась в начале лечения и каждые 3 месяца в течение терапии РК. Сведения о госпитализациях по клиническим показаниям и терапии антипсихотическими препаратами за год до начала лечения РК отмечены ретроспективно по медицинской документации. Данные проспективного периода наблюдения, регистрируемые каждые 3 месяца,

включали, помимо оценки по указанным шкалам, сведения о госпитализациях, антипсихотической и сопутствующей терапии. Прерывание назначенного лечения и выбывание пациента из-под наблюдения также регистрировалось на протяжении всего исследования (рис. 1).

## Результаты

**Начальные характеристики пациентов.** В когорте из 3 670 российских пациентов (каждый третий пациент, включенный в e-STAR) 1 018 человек пролечены 9 месяцев, среди них половина женщин (50,7%). Средний возраст при начале лечения  $39,1 \pm 12,3$  года. Шизофрения отмечена у 91,1% пациентов, шизоаффективное расстройство – у 3,6% (возможна гиподиагностика последнего, обычная в повседневной практике). Длительность расстройства  $10,1 \pm 8,9$  лет. Работали в обычных условиях полный день лишь 7% пациентов, неполный рабочий день – 6%, учились 2% пациентов. По этим данным видно, что социо-демографическая характеристика когорты репрезентативна для популяции больных шизофренией, охваченной психофармакотерапией в отечественных психиатрических учреждениях [1, 2].

**Основания выбора РК:** недостаточная эффективность предыдущего лечения (50% пациентов), с



Рис. 1. Дизайн исследования

целью поддерживающей терапии (18,6%), плохая переносимость предыдущего лечения/нежелательные эффекты (14,8%), несоблюдение лекарственного режима пациентом в анамнезе (8,9%), удобство применения (3,2%), активный выбор пациента и его близких (3,2%), в 2,1% случаев указаны другие причины. Наиболее частой причиной назначения РК стало намерение врача повысить клиническую эффективность фармакотерапии (то есть, снизить уровень регоспитализации при углублении и упрощении ремиссии).

**Дозы РК.** Начальная доза РК составила 31,6 мг в/м 1 раз в 2 недели, но большинство пациентов (58%) начали лечение с дозы 25 мг, 31% и 11% – с доз 37,5 и 50 мг соответственно. Средняя доза незначительно повысилась до 34,1 мг каждые 2 недели за 9 месяцев лечения.

**Удержание на терапии РК** существенно выше, чем при применении пероральных форм типичных и атипичных антипсихотиков в условиях РКИ за то же время [7]: 80,5% пациентов продолжали лечение РК, что косвенно отражает и высокий уровень терапевтической связи врач–больной–его близкие, хорошую переносимость («дружественность» для больного) и эффект лечения. Отсев больных из исследования примерно равный на всех этапах, что указывает на грамотный перевод больных на новое лечение, большей частью в амбулаторных условиях, особенно в «критические» первые 3 месяца лечения РК [3]. Время до отмены терапии РК  $153 \pm 60,5$  день, примерно как в «идеальных» условиях РКИ [7] и иностранных когортах e-STAR [4] за то же время.

**Причины прекращения лечения РК.** Из 19,5% пациентов, прервавших лечение РК, большинство (61,8%) сделало это вследствие «организационных причин», то есть, в связи с ограничениями получения препарата по ДЛО в ряде регионов России. В 15,6% случаев прекращение лечения связано с выбором самого пациента или его семьи. Этот факт требует дополнительного анализа. Только 8 пациентов прервали лечение в связи с неэффективностью терапии. Нарушения режима лечения привели к обрыву лечения у 5% пациентов, и только 3% паци-

ентов прервали лечение в связи с нежелательными явлениями.

**Анализ психофармакотерапии.** За 3 месяца до назначения РК половина пациентов (50,7%) получала пероральные формы атипичных антипсихотиков (АА) в качестве монотерапии (20,8%) или в составе комбинированной терапии. При этом в российской популяции больных шизофренией не более 10% больных получают АА нового поколения. 39% получали пероральные традиционные нейролептики (ТН) (9% – в качестве монотерапии) и 34,9% лечились депонированными формами типичных нейролептиков (ДФН) (12,7% – в качестве монотерапии). В начале лечения большинство пациентов (30,8%) получало РК одновременно с пероральным АА, 5,8% пациентов – с пероральным типичным нейролептиком и 6,8% пациентов – с депонированной формой. 37,7% пациентов получали РК с двумя и более антипсихотическими препаратами, 4,5% пациентов получали «нейролептические коктейли» (РК + ДФН + АА + ТН). Спустя 9 месяцев монотерапию РК получала большая часть (54,2%) пациентов, 23,2% пациентов лечились дополнительно АА, 5,2% – ТН и 0,5% – ДФН. В 6,6% случаев пациенты получали РК в комбинации с более чем одним антипсихотиком. Основания полифармации важно изучить, в части случаев она связана, видимо, с заниженными дозами РК. Значительные изменения сопутствующей психофармакотерапии обнаружены после 9 месяцев лечения (рис. 2). Произошло снижение потребления антидепрессантов, бензодиазепинов и антихолинэргических препаратов ( $p < 0,001$ ), а доля пациентов, не получающих сопутствующего лечения психотропными препаратами, возросла с 22,5% до 39,3% ( $p < 0,001$ ).

Уменьшение потребности в бензодиазепинах и корректорах косвенно указывает на снижение риска и выраженности экстрапирамидных расстройств. Меньшее потребление этих препаратов важно при учете их потенциала зависимости и усугубления когнитивных расстройств пациента. Снижение доли антидепрессантов, возможно, указывает на непрямой антидепрессивный эффект РК при «очищении ремиссии» от подострых (субпсихотиче-

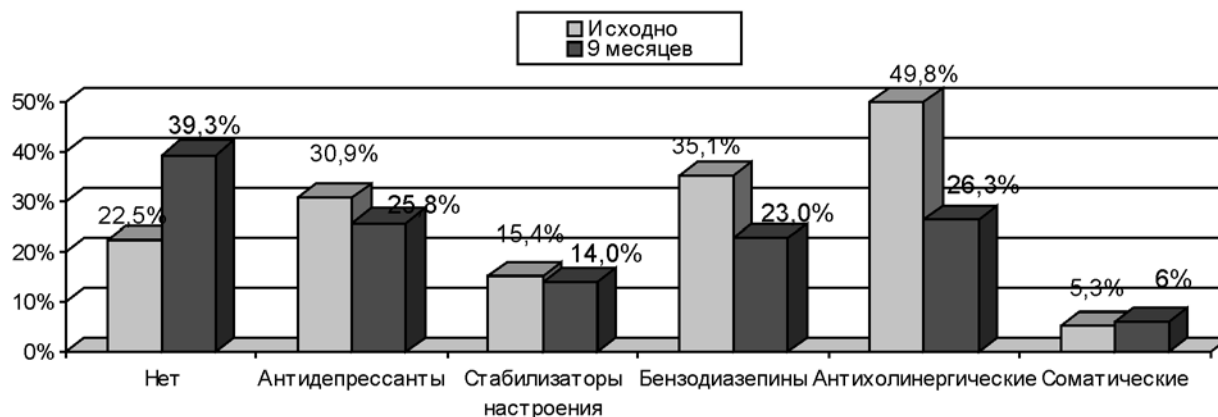


Рис. 2. Сопутствующая терапия

Клиническое улучшение пациентов при лечении РК

|                                                 | Начало лечения (%) | Период лечения (%) |            |            |
|-------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------|------------|
|                                                 |                    | 3 месяца           | 6 месяцев  | 9 месяцев  |
| Не болен/очень легкое расстройство              | 5,1                | 10,1               | 12,5       | 15,8       |
| Легкое расстройство                             | 29,3               | 43,3               | 48,7       | 49,3       |
| Умеренное расстройство                          | 35,2               | 26,6               | 21,9       | 20,2       |
| Выраженное расстройство                         | 24,6               | 16                 | 14,4       | 12,3       |
| Тяжелое расстройство/очень тяжелое расстройство | 5,8                | 3,9                | 2,5        | 2,4        |
| Средний общий показатель [SD]                   | 3,97±1,0           | 3,6±1              | 3,45±0,98  | 3,36±0,98  |
| Изменение от начального уровня*                 |                    | -0,36±0,66         | -0,55±0,78 | -0,61±0,83 |

Примечания: \* –  $p < 0,001$ .

ских) расстройств, с которыми часто тесно связаны аффективные нарушения, или на гиподиагностику атипичных депрессивных расстройств, распространенную в повседневной практике [2]. Доля нормотимиков неизменна, соответствуя доле шизоаффективного расстройства в популяции больных шизофренией и расстройств шизофренического спектра. Возможно, врачи, соответственно алгоритму лечения, назначают нормотимики при шизоаффективных состояниях (синдромах), не соотнося их с соответствующим таксоном МКБ (в разделе F20).

**Эффективность.** После 9 месяцев лечения отмечено облегчение расстройства ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Средний показатель CGI-S снизился с  $3,97 \pm 1,0$  до  $3,36 \pm 0,98$ , улучшение составило 0,61 балла. После 9 месяцев лечения доля пациентов, соответствующих категориям «Тяжелое расстройство» и «Очень тяжелое расстройство», снизилась на 50% с 30,4% до 14,7%, тогда как доля пациентов, соответствующих категориям «Не болен» и «Легкое расстройство», увеличилась с 34,7% до 65,1%.

Улучшение показателей функционирования отмечено спустя 9 месяцев лечения. Средний показатель шкалы GAF увеличился на 6,7 баллов (с  $48,9 \pm 11,8$  до  $55,6 \pm 12,4$ ,  $p < 0,001$ ), что означает сдвиг функциональных нарушений от тяжелых в сторону умеренных.

**Суицидальные и агрессивные тенденции.** После 9 месяцев терапии РК существенно снижены риск суицидальных намерений, количество эпизодов насилия и самоповреждений (рис. 3), что важно для профилактики повторных общественно опасных

действий (например, при амбулаторном принудительном лечении и после его завершения). Полученные результаты особенно важны при учете высокого риска суицидов на всем протяжении шизофрении [1].

**Госпитализации.** Применен зеркальный анализ уровней госпитализации за 9 месяцев до начала лечения РК и 9 месяцев после (табл. 2). Отмечено значительное снижение частоты госпитализаций в течение терапии РК. Так, значительно снизились доля госпитализированных пациентов, по крайней мере, если она была однократной за время лечения (11,6% против 40,6%,  $p < 0,001$ ), число госпитализаций (0,14 против 0,5, для всей когорты пациентов,  $p < 0,001$ ) и средняя длительность лечения (46,1 против 71,3 дней,  $p < 0,001$ ), видимо, в связи с облегчением симптоматики при госпитализации на фоне лечения РК.

Таблица 2

Снижение потребности в больничной помощи при лечении РК

| Госпитализации                                          | До начала лечения РК (9 месяцев) | После начала лечения РК (9 месяцев)* |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Доля госпитализированных пациентов, %                   | 40,6                             | 11,6                                 |
| Количество госпитализаций (рассчитанное на всю когорту) | 0,5                              | 0,14                                 |
| Продолжительность госпитализации                        | 71,3                             | 46,1                                 |
| Продолжительность (дни/пациент) для всех пациентов      | 34,2                             | 6,1                                  |

Примечания: \* – все изменения  $p < 0,001$ .



Рис. 3. Частота агрессивного поведения и самоповреждений

## Заключение

Предварительные результаты указывают на относительно ранний клиничко-функциональный эффект лечения РК, что имеет существенный ресурсосберегающий эффект за счет снижения потребности в дорогостоящей больничной помощи, а также открывает возможность для психосоциальных реабилитационных мероприятий симптоматически стабилизированных пациентов. Полученные результаты соответствуют данным других когорт e-STAR [4] и ряда РКИ [7]. Предстоит сопоставить эффективность лечения РК в различных подгруппах пациентов, для которых назначение РК наиболее клинически и экономически выгодно (например, для часто госпитализируемых в первом эпизоде лечения, злоупотребляющих психоактивными веществами, пациентов в группе риска агрессии и суицида, некомплайентных). При систематическом, «типовом» лечении больные шизофренией выявляют лишь остаточные симптомы и

невыраженные функциональные нарушения. Показательным будет выделение группы ремиттированных пациентов [5] на фоне терапии РК и достигших социально-трудового восстановления [2, 8, 10]. Возможная большая ориентация на выздоровление [9] участников e-STAR по сравнению с общей популяцией шизофрении повышает клиническую эффективность лечения. Той же цели служит целевая психосоциальная работа с пациентами, проводимая в ряде регионов. Усиление социального эффекта лечения РК возможно при поддерживаемом трудоустройстве [11]. Результаты e-STAR важны для обоснования развития ориентированной на выздоровление психиатрической помощи. С учетом ряда нежелательных последствий шизофрении – насилия, суицидов и самоповреждений, злоупотребления психоактивными веществами, незанятости пациентов [11], РК может стать научно доказательным лекарственным подходом, снижающим бремя шизофрении вкупе с целевыми психосоциальными воздействиями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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, Вып. 4. С. 10–14.
2. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М.: Медпрактика, 2003. 264 с.
3. Любов Е.Б. Рациональный выбор пролонгированной формы rispolepta: клиническое и фармакоэкономическое обоснование // Психиатрия и психофармакотерапия. 2008. Т.10, № 2. С. 43–49.
4. Любов Е.Б. Клиническая и экономическая эффективность Рисполепта® Конста™ (предварительные и промежуточные итоги международного исследования e-STAR) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2008. Т.10, № 6. С. 29–35.
5. 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.
6. Kooyman I., Dean K. Outcomes of public concern in schizophrenia // Br. J. Psychiatry. 2007. Vol.191. P. s29–s36.
7. 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.
8. Percudani M., Barbui C., Tansella M. Effect of second-generation antipsychotics on employment and productivity in individuals with schizophrenia: an economic perspective // Pharmacoeconomics. 2004. Vol. 22. P.701–718.
9. Rosenheck R.A., Stroup S., Keefe R. et al. Measuring outcome priorities and incorporating preferences in mental health status assessment of people with schizophrenia // Br. J. Psychiatry. 2005. Vol. 187. P.529–536.
10. Salkever D., Slade E.P., Karakus M.C. Differential effects of atypical vs typical antipsychotic medication on earnings of schizophrenia patients: estimates from a prospective naturalistic study // Pharmacoeconomics. 2006. Vol. 24. P.123–139.
11. van Erp N.H.J., Giesen F.B.M., van Weeghel J. et al. A Multisite Study of Implementing Supported Employment in the Netherlands // Psychiatr. Serv. 2007. Vol. 58. P. 1421–1426.

## МНОГОСТОРОННЯЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РИСПОЛЕПТА КОНСТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ (данные девяти месяцев наблюдения пациентов российской когорты международного исследования e-STAR)

Е. Б. Любов, Е. С. Короткова

e-STAR (Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry) –международное двухлетнее проспективное наблюдательное исследование клиничко-социальных и экономических результатов лечения больных шизофренией пролонгированной формой rispoleпта, rispoleпт конста (РК) в повседневной клинической практике. Электронная база данных исследования содержит сведения о почти 10 тысячах

пациентов из 16 стран с различными организацией и финансированием психиатрической помощи и подходами к ведению больных. В исследовании принимают участие 468 отечественных психиатров. В статье представлены предварительные результаты 9 месяцев исследования e-STAR в России.

**Ключевые слова:** rispoleпт конста, лечение, шизофрения.

## RESULTS OF OBSERVATION OF THE RUSSIAN PATIENT COHORT WITHIN e-STAR INVESTIGATION

E. B. Lyubov, E. S. Korotkova

The e-STAR (Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry) is an international two-year prospective observation study of clinico-social and economic results of treating schizophrenic patients with a depot form of Rispolept, i.e. Rispolept Consta in everyday clinical practice. The electronic data base of this investigation contains information about almost 10.000 patients

from 16 countries with different organization and budget of psychiatric care and different approaches towards handling patients. 468 Russian psychiatrists take part in this investigation. The article presents preliminary results of the e-STAR investigation in Russia during the period of nine months.

**Key words:** Rispolept Consta, treatment, schizophrenia.

**Любов Евгений Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи, ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»; тел.: (499) 748-1457  
**Короткова Екатерина Сергеевна** – менеджер по продукту отдела психиатрии, представительство «Янссен Фармацевтика Н.В.»; e-mail: ekorotko@its.jnj.com