

Особенности длительной антипсихотической терапии пациентов с расстройствами шизофренического спектра (клинико-статистическое исследование)

Бурьгина Л. А.¹

к.м.н., главный врач

Березанцев А. Ю.^{1,2,5}

д.м.н., профессор, врач-психиатр

Голубев С. А.^{1,3,4}

д.м.н., заместитель главного врача

Шумакова Е. А.^{1,5}

врач-психиатр, аспирант

1 – ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина» ДЗМ, Москва, Российская Федерация

2 – ГБУЗ МО «Центральная клиническая психиатрическая больница им. Ф.А. Усольцева», Москва, Российская Федерация

3 – ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

4 – ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

5 – ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н. А. Алексеева» ДЗМ, Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Березанцев Андрей Юрьевич; **e-mail:** berintend@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Изучены данные 7236 пациентов с расстройствами шизофренического спектра (РШС), получавших лечение антипсихотическими препаратами пролонгированного действия, большинство из которых составили лица с диагнозом параноидной шизофрении (F20.0 – 91,6%), остальные РШС (F20.1 – 25.9) отмечались у 9,4% пациентов. В изученной выборке большинство составили мужчины (53,9%). Использование кластерного анализа позволило классифицировать данные на три кластерные группы (КГ) пациентов, в зависимости от выраженности психопатологической симптоматики – позитивной и негативной на момент ремиссии. Первая группа (n=4717) включала пациентов с резидуальной продуктивной симптоматикой и выраженными негативными симптомами (КГ1); вторая (n=1185) – пациентов с умеренно выраженной позитивной и негативной симптоматикой (КГ2); третья (n=1334) – пациентов с легко выраженной позитивной и негативной симптоматикой (КГ3). Самую крупную когорту (КГ1) составили пациенты с наиболее тяжелым регистром психических расстройств и самыми низкими социально-трудовыми показателями. У пациентов КГ3 отмечался легкий регистр психопатологических нарушений и наиболее высокий реабилитационный потенциал. Клинические и социальные характеристики пациентов КГ2 занимали промежуточное положение. Таким образом, была выявлена крупная когорта тяжело болеющих пациентов с преобладанием выраженной негативной симптоматики (КГ1) и пациентов с более благоприятными клиническими и социальными характеристиками, сохранным реабилитационным потенциалом (КГ3). Клинико-статистическое исследование показало, что клиническая и нозологическая неоднородность выделенных пациентов с РШС диссоциирует с приблизительной однородностью проводимой терапии. Вне зависимости от клинических особенностей пациентов, около трети из них получали терапию пролонгированными препаратами галоперидола, треть – зуклопентиксола, доля атипичных антипсихотиков пролонгированного действия в группах также была приблизительно одинакова и не превышала 27,4%. Установлено, что субъективное восприятие психофармакотерапии, ее прямых и побочных эффектов является существенным фактором,

влияющим на особенности длительной антипсихотической терапии. Тяжесть клинического течения РШС обнаруживала взаимосвязь с более низкой комплаентностью, сравнительно более высокой распространенностью эпизодического нарушения приема терапии. Делается вывод, что фармакотерапия пролонгированными антипсихотиками сама по себе не определяет выраженных сдвигов в динамике психопатологических расстройств и не определяется клинико-социальными параметрами, что обуславливает актуальность дальнейшего катамнестического исследования пациентов выделенных групп после оптимизации фармакотерапии и проведения психореабилитационных мероприятий с учетом их выявленных индивидуальных особенностей.

Ключевые слова: расстройства шизофренического спектра, пролонгированные инъекционные антипсихотики, клинико-социальные факторы, кластер тяжело болеющих пациентов, комплаенс, однородность терапии

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-81-102

Для цитирования: Бурьгина Л. А., Березанцев А. Ю., Голубев С. А., Шумакова Е. А. Особенности длительной антипсихотической терапии пациентов с расстройствами шизофренического спектра (клинико-статистическое исследование). *Медицина* 2024; 12(3): 81-102

Введение

На текущем этапе реформы здравоохранения одной из важнейших задач организации психиатрической помощи пациентам с расстройствами шизофренического спектра (РШС) является перенос основного звена лечебного процесса в амбулаторные условия, что выражается в сокращении контингента больных, нуждающихся в госпитализации, и минимизации сроков стационарного лечения. Снижению частоты и продолжительности госпитализаций и увеличению длительности ремиссий способствует длительный прием антипсихотических препаратов (АП), оказывающих профилактическое противорецидивное действие [1]. Низкая приверженность терапии, ведущая к прекращению приема препаратов, является одной из основных причин недостаточной эффективности лечения шизофрении. Несоблюдение пациентом рекомендованного режима поддерживающей терапии, ее самовольная отмена приводят к декомпенсации и рецидиву заболевания, повышают риск и частоту госпитализаций в психиатрический стационар [2,3,4]. Пролонгированные инъекционные АП (синонимы: инъекционные антипсихотики пролонгированного действия, антипсихотики-пролонги, депо-нейролептики; англ. long-acting injectable antipsychotics, LAI APs) были разработаны для повышения приверженности (комплаенса) пациентов к терапии, поддержания стабильной концентрации препарата в плазме крови и, следовательно, снижения риска рецидива и нежелательных явлений [2,3,5-9]. Применение АП длительного действия обеспечивает более надежный контроль за непрерывностью лечения и соблюдением рекомендованного режима терапии, что необходимо для поддержания ремиссии и профилактики рецидивов шизофрении, способствует осведомленности врача о характеристиках комплаенса пациентов,

уменьшает последствия перерывов в лечении (риск рецидива, госпитализации и повышенной смертности) [3,5,9-13]. Недостаточная осведомленность врачей и пациентов о пролонгированных АП, чрезмерные опасения высокого риска побочных эффектов и возможной стигматизации, а также нарушение режима дозирования и/или длительности приема приводят к неоптимальному использованию этих лекарственных форм [8,9,14]. К настоящему времени считается общепризнанным, что пролонгированные АП имеют более приемлемый профиль побочных эффектов по сравнению с их пероральными аналогами из-за более низкой вариации пиковых и минимальных уровней концентрации в плазме крови, а тяжелые осложнения терапии в основном возникают вследствие нарушения дозировки [15]. Считается, что риск злокачественного нейролептического синдрома при применении депонированных форм не выше, чем при назначении пероральных препаратов [8,16]. Тем более актуальным является вопрос о практике применения данного класса АП в настоящее время в условиях реорганизации психиатрической службы.

Материал и методы

С целью изучения особенностей назначения антипсихотиков-пролонгов были изучены данные 7236 пациентов с РШС, получавших лечение АП пролонгированного действия в амбулаторной психиатрической службе г. Москвы. Среди пациентов подавляющее большинство составили лица с диагнозом параноидной шизофрении (F20.0) – 6557 чел. (91,6%), остальные расстройства шизофренического спектра (F21-25.9) отмечались у 679 чел. (9,4%). В изученной выборке 3902 чел. (53,9%) составили мужчины и 3334 чел. (46,1%) – женщины. Средний возраст пациентов выборки составлял $46,8 \pm 0,2$ лет, при этом средний возраст женщин был статистически значимо выше, чем у мужчин ($43,5 \pm 0,2$ лет), и составлял $50,6 \pm 0,2$ лет. Средний возраст манифестации заболевания у пациентов сплошной выборки составлял $25,4 \pm 0,1$ лет, расстройства манифестировали у мужчин раньше ($24,4 \pm 0,2$ лет), чем у женщин ($26,6 \pm 0,2$ лет). По длительности заболевания пациенты обнаружили статистически значимые различия в зависимости от пола: средняя длительность заболевания женщин составляла $23,96 \pm 0,2$ года, мужчин – $19,07 \pm 0,2$ лет (при показателе $21,3 \pm 0,2$ в выборке). Средняя частота госпитализаций за 5 лет составляла $1,8 \pm 0,02$, при этом мужчины госпитализировались в стационар несколько чаще, чем женщины ($p=0,056$). Средняя частота госпитализаций за 1 год составляла $0,3 \pm 0,008$; средняя частота недобровольных госпитализаций за 5 лет $0,6 \pm 0,01$. Значимых различий по частоте госпитализаций за год и по частоте недобровольных госпитализаций между мужчинами и женщинами выявлено не было. Для оценки распределения континуальных переменных применяли тест Колмогорова-Смирнова, оценку скедатичности и равенства дисперсий проводили с использованием критерия Левена (Levene's test). Для сравнения средних при условии гомоскедатичности дисперсий и нормального распределения применялся t-test, при гетероскедатичности и несоответствии распределения исследуемых величин

распределению Гаусса – критерии Манна-Уитни (U Manna-Whitney), Вилкоксона (W-Wilcoxon), Краскела-Уоллиса (KW test). Статистически значимыми считались показатели с уровнем значимости менее или равной 0,05.

Пациенты были классифицированы на 3 кластерные группы (КГ) в зависимости от выраженности психопатологической симптоматики – позитивной и негативной на момент ремиссии. Группы формировались с применением метода кластерного анализа (2-шаговый, иерархический, «two-step clustering») сплошной выборки 7236 пациентов по входящим параметрам: а) выраженность позитивной симптоматики на период ремиссии; б) выраженность негативной симптоматики на период ремиссии; в) количество госпитализаций в стационар. Выбор данного методологического инструмента обоснован большим размером выборки, широкой распространенностью многомерного кластерного анализа в рамках дименсионального (измерительного) подхода при проведении эпидемиологических исследований в психиатрии, исследовании функциональных контуров и биомаркеров, коморбидности, а также низким уровнем исследовательской предвзятости (bias), которая достигается путем кластеризации. Позитивная и негативная симптоматика пациентов была описана по соответствующим доменам, каждый оценивался по шкале: 0 – симптомы отсутствуют; 1 – присутствуют в легкой степени; 2 – присутствуют в умеренной степени; 3 – присутствуют в тяжелой степени; 9 – невозможно вынести оценку, базируясь на имеющихся данных.

Результаты и обсуждение

На основании кластерного анализа было сформировано три кластерные группы больных. Первая КГ (n=4717) включала пациентов с наличием резидуальной продуктивной симптоматики и выраженными негативными симптомами на период ремиссии. Вторая КГ (n=1185) включала пациентов с умеренно выраженной позитивной симптоматикой и наличием умеренно выраженных негативно-личностных симптомов при ремиссии. В третью КГ (n=1334) вошли пациенты с легко выраженной позитивной и негативной симптоматикой на период ремиссии. После кластеризации пациенты каждой группы были сопоставлены по социальным, клиническим и терапевтическим параметрам. Социально-демографические характеристики пациентов в выделенных КГ отражены в Таблице 1.

Таблица 1. Демографические и социально-трудовые характеристики в кластерных группах

Параметр	Кластер 1, n=4717	Кластер 2, n=1185	Кластер 3, n =1334	Критерий, p
Возраст, $M \pm S.E.Mean$	46,3 \pm 0,4	46,3 \pm 0,4	47,0 \pm 0,2	$KW\ test = 4,429$; $df=2$; $p=0,109$
Пол, %				
Мужской	57,3%	52,1%	53,4%	$\chi^2 = 8,407$; $df = 2$; $p=0,015$
Женский	42,7%	47,9%	46,6%	

Трудоспособность, %				
Инвалидность I группы	3,1%	3,0%	2,5%	$\chi^2 = 33,645;$ $df = 16; p=0,014$
Инвалидность II группы	70,5%	69,8%	67,8%	
Инвалидность III группы	8,8%	11,6%	10,2%	
Трудоспособность нарушена, инвалидность не оформлена	4,2%	3,7%	3,6%	
Учащийся	0,4%	0,1%	0,6%	
Рабочий	3,9%	3,5%	4,0%	
Служащий	2,2 %	1,4%	2,4%	
Пенсия по возрасту	3,4%	2,4%	4,0%	
Сохранена, но не работает	3,5%	4,5%	4,9%	
Социально-бытовые условия, %				
Проживает в квартире с родственниками	68,4 %	65,1%	65,0 %	$\chi^2 = 18,373;$ $df = 6;$ $p=0,005$
Проживает в собственной отдельной квартире	29,6%	31,5%	32,1 %	
Проживает в коммунальной квартире	1,0%	1,7%	2,1%	
Снимает квартиру	1,0 %	1,7%	0,8%	
Образование, %				
Не учился	0,4%	0,5%	0,8%	$\chi^2 = 13,822;$ $df = 14;$ $p=0,463$
Вспомогательная школа	1,8%	2,4%	2,6%	
Начальное	3,7%	4,6%	4,2%	
Неполное среднее	4,2%	4,8%	4,9%	
Среднее	23,2%	20,6%	20,4%	
Средне-специальное	33,0%	31,3%	32,8%	
Незаконченное высшее	6,6%	6,6%	7,1%	
Высшее	27,1%	29,2%	27,2%	
Семейное положение, %				
Холост/Незамужем	60,0%	55,9%	59,1%	$\chi^2 = 11,066;$ $df = 6;$ $p=0,086$
Женат/Замужем	20,8%	24,3%	23,1%	
В разводе	15,8%	16,7%	14,2%	
Вдовец/Вдова	3,4%	3,1%	3,6%	
Состав семьи, %				
Одинок	13,2%	14,8%	14,1 %	$\chi^2 = 29,425;$ $df = 14;$ $p=0,043$
С супругой/ом	8,7 %	10,8 %	10,5 %	
С супругой/ом и детьми	8,4%	10,7%	8,2%	
С супругой/ом и родителями	2,5%	1,9%	3,6%	
С супругой/ом и другими родственниками	0,9 %	0,6 %	0,6 %	
С детьми	8,9%	9,2%	8,8%	
С родителями	47,5%	42,0%	43,7%	
С другими родственниками	10,0%	10,1%	10,5%	

Примечание: χ^2 – критерий Хи-квадрат (Chi-square test), df – степени свободы, degree of freedom, p-value – уровень значимости

Как в общей выборке, так и в выделенных КГ отмечалось общее преобладание пациентов мужского пола над пациентами женского, однако наибольшее преобладание мужчин отмечалось у пациентов КГ1, а сравнительно более высокая распространённость пациенток женского пола – в КГ3. Среди пациентов, распределённых по кластерам в зависимости от выраженности позитивной и негативной симптоматики, не было выявлено различий по возрасту ($p=0,109$). Характеристики трудоспособности для пациентов КГ1 отличались преобладанием пациентов с инвалидностью 2 группы (70,5%), сравнительно более высокой распространённостью пациентов с инвалидностью 1 группы (3,1%), более высокой частотой пациентов с нарушенной трудоспособностью без оформления инвалидности (4,2%). Среди пациентов КГ3 сравнительно чаще встречались пациенты с инвалидностью 3 группы (10,2%), а также пациенты с сохранной трудоспособностью: учащиеся (0,6%); служащие (2,4%); рабочие (4,0%); пациенты с сохранной трудоспособностью, временно не работающие (4,9%); пациенты, получающие пенсию по возрасту (4,0%). Показатели трудоспособности пациентов с другими РШС мало отличались от показателей больных КГ1: так, пациенты с инвалидностью I, II, III групп в КГ2 встречались с близкой частотой (3,0%, 69,8%, 11,6% соответственно), при этом показатели среди трех групп имели статистически значимые различия ($p = 0,014$). Пациентов с сохранной трудоспособностью, временно не работающих, в КГ2 было несколько больше (4,5%). Большинство пациентов КГ1 (68,4%) проживали в квартире с родственниками, 29,6% имели собственную отдельную квартиру, 1,0% проживал в коммунальной квартире и 1,0% снимали квартиру. В отличие от этой группы пациентов, пациенты КГ2 и КГ3 чаще проживали в собственной отдельной квартире (31,5% и 32,1% соответственно), имели комнаты в коммунальной квартире (1,7% и 2,1% соответственно), пациенты КГ2 сравнительно чаще, чем пациенты КГ1 и КГ3, снимали квартиру (1,7%). Распределение пациентов по кластерным группам в зависимости от образования не показало достоверных различий ($p=0,463$). Пациенты КГ2 чаще вступали в брак, при этом по частоте разводов эти больные (16,7%) были сопоставимы с пациентами КГ1 (15,8%). Больные КГ3, как и больные КГ2 сравнительно чаще проживали в браке (23,1% и 24,3% соответственно). Среди пациентов КГ3 был наиболее высокий сравнительный показатель овдовевших (3,6%). Пациенты КГ1 сравнительно чаще проживали с родителями (47,5%), либо с супругами и родственниками (0,9%). Пациенты КГ3 чаще проживали с супругами (10,5%), с супругами и родителями (3,6%), либо с другими родственниками (10,5%). Пациенты КГ2 сравнительно чаще проживали в одиночестве (14,8%), либо с супругами (10,8%), с супругами и детьми (10,7%), или только с детьми (9,2%).

Таким образом, социальные профили пациентов каждого кластера имели ряд особенностей. По утрате трудоспособности пациенты КГ2 были сопоставимы с пациентами КГ1. Более низкая частота потери трудоспособности обнаруживалась среди пациентов КГ3. Пациенты КГ2 чаще вступали в брак и разводились в отличии от пациентов КГ1 и КГ3. Социальное функционирование пациентов КГ3 было более успешным, чем среди больных КГ1: больные КГ1 проживали преимущественно с родителями и другими родственниками, не имели собственного жилья, больные КГ3 – имели собственное жилье, чаще проживали самостоятельно. Среди больных КГ3 отмечалась более высокая распространённость учащихся, работающих, служащих. Реабилитационный потенциал пациентов КГ3 был выше, чем пациентов КГ1. Социальные и трудовые показатели пациентов КГ2 занимали

промежуточное положение. Клинико-anamнестические характеристики пациентов в выделенных кластерах представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Клинико-anamнестические характеристики в кластерных группах

Параметр	Кластер 1, n=4717	Кластер 2, n=1185	Кластер 3, n=1334	Критерий, p
Психиатрический диагноз, МКБ-10, %	F20.0 = 96 % F 20.1 – F 25.9 = 4 %	F 20.0 = 75 % F 20.1 – F 25.9 = 25 %	F 20.0 = 85,5 % F 20.1 – F 25.9 = 14,5 %	$\chi^2 = 7189,627$; $df = 36$; p=0,000
Возраст манифестации, <i>M ± S.E.Mean</i>	22,5 ± 0,2	24,0 ± 0,2	26,6 ± 0,1	<i>KW test = 237,800</i> ; <i>df=2</i> ; p=0,000
Длительность заболевания, <i>M ± S.E.Mean</i>	23,7 ± 0,4	22,3 ± 0,4	20,4 ± 0,2	<i>KW test = 71,309</i> ; <i>df=2</i> ; p=0,000
Наследственная отягощенность, %				
Отсутствует	59,4 %	58,4 %	76,0 %	$\chi^2 = 510,403$; $df = 10$; p=0,000
Шизофрения	23,6 %	16,4 %	13,4 %	
Хронический алкоголизм	11,8 %	6,9 %	6,4 %	
Аномалии личности	3,0 %	12,7 %	2,4 %	
Умственная отсталость	2,2 %	4,9 %	1,0 %	
Суицид	0,0 %	0,7 %	0,8 %	
Линии наследственной отягощенности, %				
Отсутствует	59,3 %	59,0 %	76,0 %	$\chi^2 = 529,473$; $df = 8$; p=0,000
Материнская	37,0 %	24,7 %	18,1 %	
Отцовская	3,7 %	16,3 %	5,2 %	
Брат	0,0 %	0,0 %	0,5 %	
Сестра	0,0 %	0,0 %	0,2 %	
Экзогении и некоторые сопутствующие заболевания, %				
Отсутствуют	74,3 %	61,9 %	79,8 %	$\chi^2 = 432,732$; $df = 30$; p=0,000
Эпизодическая алкоголизация	15,5 %	19,9 %	10,2 %	
Повторные ЧМТ	3,8 %	4,2 %	2,7 %	
ЧМТ и употребление ПАВ	3,8 %	8,9 %	3,1 %	
Онкология	0,0 %	1,9 %	0,0 %	
Гипертоническая болезнь	2,1 %	2,2 %	2,1 %	
Туберкулез	0,5 %	0,5 %	0,5 %	
Сахарный диабет	0,0 %	1,5 %	1,6%	
Преобладающий тип течения (для пациентов с шизофренией), %				
F20.x0	50,1 %	50,3 %	30,3 %	$\chi^2 = 1129,292$; $df = 10$; p=0,000
F20.x1	44,9 %	4 %	54 %	
F20.x2	4,1 %	31,3 %	11,3 %	
F20.x3	0 %	2,2 %	2,2 %	
F20.x7	0 %	11,8 %	1,8 %	
F20.x9	0 %	0,4 %	0,4 %	

Частота госпитализаций				
Частота госпитализаций за 5 лет, $M \pm S.E.Mean$	4,1 ± 0,04	1,8 ± 0,04	1,2 ± 0,01	$KW\ test = 3269,424;$ $df = 2; p=0,000$
Частота госпитализаций за 1 год, $M \pm S.E.Mean$	0,8 ± 0,03	0,5 ± 0,02	0,2 ± 0,01	$KW\ test = 981,235;$ $df = 2; p=0,000$
Частота недобровольных госпитализаций за 5 лет, $M \pm S.E.Mean$	1,8 ± 0,04	0,5 ± 0,02	0,2 ± 0,01	$KW\ test = 1687,430;$ $df = 2; p=0,000$
Ведущий синдром на момент обострения, %				
Аффективно-бредовой	23,2%	33,7%	31,9%	$\chi^2 = 909,820;$ $df = 14;$ $p=0,000$
Галлюцинаторно-бредовой	42,6%	1,2 %	12,2%	
Параноидный	10,3%	2,9 %	38,1%	
Неврозоподобный	1,0%	43,7 %	11,0%	
Психопатоподобный	8,7%	12,1 %	6,0%	
Парафренный	12,2 %	2,0 %	0,8 %	
Кататоно-бредовой	2,0 %	1,0 %	0,0 %	
Гебефренический	0,0 %	3,4 %	0,0 %	
Выраженность позитивной симптоматики на стадии ремиссии, %				
Отсутствуют	27,8%	48,4%	57,7%	$\chi^2 = 144,629;$ $df = 8;$ $p=0,000$
Легкой степени	29,6%	27,2%	23,9%	
Умеренной степени	39,6%	19,8%	15,7%	
Тяжелой степени	2,8%	2,0 %	1,9%	
Невозможно дать оценку на основании имеющихся данных	0,2%	2,6 %	0,8%	
Выраженность негативной симптоматики на стадии ремиссии, %				
Отсутствуют	16,4%	19,7%	41,2%	$\chi^2 = 75,242;$ $df = 8;$ $p=0,000$
Легкой степени	21,2%	28,5%	21,2%	
Умеренной степени	54,5%	42,8%	31,6%	
Тяжелой степени	7,8%	5,4 %	5,6%	
Невозможно дать оценку на основании имеющихся данных	0,1%	3,6 %	0,4%	
Выраженность депрессивной симптоматики на стадии ремиссии, %				
Отсутствуют	65,8%	52,4%	58,9%	$\chi^2 = 152,171;$ $df = 8;$ $p=0,000$
Легкой степени	26,7%	29,3%	31,9%	
Умеренной степени	7,0%	17,6%	7,7%	
Тяжелой степени	0,5%	0,6%	0,9%	
Невозможно дать оценку на основании имеющихся данных	0,0%	0,1%	0,6%	

Выраженность маниакальной симптоматики на стадии ремиссии, %				
Отсутствуют	82,1%	72,7%	90,4%	$\chi^2 = 486,063;$ $df = 8;$ $p=0,000$
Легкой степени	10,1%	17,9%	7,9%	
Умеренной степени	2,5%	8,3%	1,1%	
Тяжелой степени	0,5%	0,7%	0,1%	
Невозможно дать оценку на основании имеющихся данных	4,8%	0,4%	0,5%	
Выраженность когнитивной симптоматики на стадии ремиссии, %				
Отсутствуют	20,5%	23,3%	48,4%	$\chi^2 = 125,539;$ $df = 8;$ $p=0,000$
Легкой степени	38,2%	33,6%	26,6%	
Умеренной степени	37,8%	35,6%	20,9%	
Тяжелой степени	3,2%	3,0%	3,0 %	
Невозможно дать оценку на основании имеющихся данных	0,3%	4,5%	1,1%	
Выраженность психомоторной симптоматики на стадии ремиссии, %				
Отсутствуют	70,6%	66,7%	79,3%	$\chi^2 = 337,621;$ $df = 8;$ $p=0,000$
Легкой степени	22,9%	20,2%	15,5%	
Умеренной степени	5,7%	8,3%	4,6%	
Тяжелой степени	0,1%	4,7%	0,1%	
Невозможно дать оценку на основании имеющихся данных	0,7%	0,1%	0,5%	

Примечание: χ^2 – критерий Хи-квадрат (Chi-square test), df – степени свободы, degree of freedom, p-value – уровень значимости

Среди пациентов с резидуальной продуктивной и выраженной негативной симптоматикой (КГ1) больные с диагнозом «Параноидная шизофрения» (F20.0) составили 96%. Среди пациентов с легко выраженной симптоматикой позитивного и негативного доменов (КГ3) диагноз параноидной шизофрении устанавливался у 85,5%. Пациенты с умеренно выраженной продуктивной и негативной симптоматикой (КГ2) имели диагноз «Параноидная шизофрения» F20.0 в 75 %, у 25 % больных КГ2 были установлены диагнозы F20.1–F25.9. Пациенты КГ1 и КГ3 на этапе ремиссии обнаружили значимые различия по ряду клинических параметров. Так, у пациентов КГ1 на этапе ремиссии отмечался наиболее ранний возраст манифестации расстройства – $22,5 \pm 0,2$ лет, наиболее длительный период заболевания – $23,7 \pm 0,4$ лет, высокие показатели госпитализаций в стационар: за 5 лет – $4,1 \pm 0,04$, за 1 год – $0,8 \pm 0,03$, в недобровольном порядке $1,8 \pm 0,04$. У пациентов КГ3 возраст манифестации был наиболее поздним, а длительность заболевания – наиболее короткой, также эти пациенты имели наиболее низкие показатели частоты госпитализаций в стационар. Больные КГ2 имели средний возраст манифестации $24,0 \pm 0,2$ лет, среднюю длительность заболевания $22,3 \pm 0,4$ лет, среднюю частоту госпитализации за 5 лет $1,8 \pm 0,04$, за 1 год – $0,5 \pm 0,02$, госпитализаций в недобровольном порядке за 5 лет – $0,5 \pm 0,02$. Пациенты КГ3 реже обнаруживали наследственную отягощенность, отмечалось некоторое

преобладание суицидальных попыток в их семьях, а также наличие психических расстройств у сестер и братьев. Пациенты КГ1 и КГ2 имели сходную наследственную отягощенность. У больных КГ2 преобладали отягощенность аномалиями личности и умственной отсталостью, а также преобладание отцовской линии наследования. У больных КГ1 чаще встречалась отягощенность шизофренией и хроническим алкоголизмом, преимущественно по материнской линии. Экзогенные факторы и коморбидные соматические расстройства были наименее распространены среди пациентов КГ3 наиболее распространены среди пациентов КГ2. Пациенты КГ2, в отличие от пациентов других групп, чаще принимали алкоголь и психоактивные вещества, среди них отмечались более частые черепно-мозговые травмы (ЧМТ) в анамнезе, они чаще болели онкологическими заболеваниями и гипертонической болезнью. Также превалирование эпизодической алкоголизации и повторных ЧМТ среди отмечалось у пациентов КГ1. Среди пациентов КГ1 обнаруживалось значимое преобладание непрерывного и приступообразного с нарастающим дефектом типов течения шизофрении. Приступообразное течение со стабильным дефектом превалировало среди больных КГ2. Среди пациентов КГ3 превалировал эпизодический с нарастающим дефектом тип течения. В структуре обострений у пациентов КГ2 преобладали неврозоподобный, аффективно-бредовой и психопатоподобный синдромы, а также гебефренический синдром (в эту группу вошли пациенты с гебефренической шизофренией). Среди пациентов КГ3 обострения характеризовались развитием параноидного и аффективно-бредового синдромов. Структура обострений среди пациентов КГ1 отличалась преобладанием галлюцинаторно-бредового, парафренного, психопатоподобного и кататоно-бредового синдромов. Значимое преобладание депрессивной симптоматики на этапе ремиссии отмечалось у больных КГ2 по сравнению с пациентами КГ1 и КГ3, при этом пациенты КГ3 имели более высокую распространённость депрессивной симптоматики легкой степени (31,9%) по сравнению с пациентами КГ1 (26,7%). Преобладание маниакальных симптомов на этапе ремиссии было наиболее характерно для пациентов КГ2 (27,3%). Сравнение пациентов КГ1 и КГ3 выявило преобладающее отсутствие маниакальных симптомов на этапе ремиссии у больных КГ3 (90,4%), а также сложности с определением степени выраженности данной симптоматики у больных КГ1 (4,8%). Психомоторные симптомы на стадии ремиссии чаще обнаруживали пациенты КГ2, при этом легкие психомоторные симптомы (22,9%) и сложности с оценкой выраженности психомоторных нарушений отмечались у больных КГ1. Распространенность психомоторной симптоматики была наименее выражена у пациентов КГ3 (отсутствовала у 79,3%). Когнитивные нарушения на стадии ремиссии были наименее выражены у пациентов КГ3 (отсутствовали у 48,4%). У больных КГ1 наряду со сравнительно более высокой распространенностью когнитивных нарушений (79,5%) обнаруживались более тяжелые их проявления – превалировали симптомы умеренной (37,8%) и тяжелой степени выраженности (3,2%). Пациенты КГ2 обнаруживали большую сохранность когнитивной сферы, при этом у них же чаще отмечались сложности с определением выраженности когнитивных нарушений.

Таким образом, сплошное клинико-статистическое исследование пациентов с РШС позволило обнаружить крупную когорту тяжело болеющих пациентов с преобладанием

выраженной негативной симптоматики (КГ1) и пациентов с более благоприятными клиническими и социальными характеристиками, сохранным реабилитационным потенциалом (КГ3). Идентификация проблемной группы пациентов и группы с благоприятным клинико-социальным профилем среди пациентов с РШС, получающих терапию пролонгированными АП, перекликается с противоречивыми данными исследователей и дискуссиях в научной литературе об эффективности и противорецидивном эффекте пролонгированных АП. Сплошное исследование показывает, что данные научной литературы об эффективности того или иного препарата могут зависеть от состава пациентов, набираемых в изучаемые когорты. Гомогенность исследуемых выборок пациентов должна быть не только по нозологической принадлежности, но и обеспечиваться по ряду клинико-социальных параметров (которые не всегда могут быть учтены в клинических исследованиях). Выявление обширного кластера «тяжело болеющих пациентов» обуславливает актуальность изучения антипсихотической терапии с учетом комплексных характеристик пациентов и предполагает проведение анализа клинической динамики после оптимизации фармакотерапии с учетом выявленных предикторов, и дальнейшее определение направленности социо-реабилитационных мероприятий с учетом выявленных факторов. Характеристики терапевтических стратегий в выделенных кластерах пациентов приводятся в Таблице 3.

Таблица 3. Терапевтические стратегии в кластерных группах

Параметр	Кластер 1, n=4717	Кластер 2, n=1185	Кластер 3, n=1334	Критерий, p
Базовая антипсихотическая терапия, %				
Галоперидола деканоат	24,5 %	20,7 %	24,3 %	Z-test – p>0,05
Зуклопентиксола деканоат	32,7 %	36,0 %	34,0 %	
Флупентиксола деканоат	0,4 %	0,6 %	0,1 %	
Флуфеназина деканоат	9,8 %	11,2 %	11,2 %	
Инъекционный рисперидон пролонгированного действия	9,6 %	8,6 %	9,0 %	
Палиперидона пальмитат 1-месячного действия	11,9 %	11,8 %	10,9 %	
Палиперидона пальмитат 3-месячного действия	6,1 %	6,9 %	7,5 %	
Галоперидол (таблетированный)	2,8 %	2,0 %	1,1 %	
Рисперидон (таблетированный)	1,3 %	0,4 %	0,6 %	
Палиперидон (таблетированный)	0,9 %	1,8 %	1,3 %	
Дозировки (средние показатели хлорпромазиновых эквивалентов), M±S.E.Mean				
АПП инъекционные пролонгированные	487,1±5,2	479,7±3,2	412,3±4,8	KWT P=0,130 (значимых различий не обнаружено)
АВП инъекционные пролонгированные	492,2±0,2	532,1±0,2	558,2±0,1	
Таблетированные АП	507,9±9,1	430,2±7,2	511,8±6,0	

Длительность приема АП терапии, %				
До 5 лет	26,6 %	42,7 %	35,8 %	$\chi^2 = 42,795;$ $df = 4;$ $p=0,000$
До 10 лет	6,0 %	17,6 %	6,6 %	
Более 10 лет	67,4 %	39,7 %	57,6 %	
Дополнительная терапия, %				
Отсутствует	8,4%	11,1%	8,7%	$\chi^2 = 50,799;$ $df = 18;$ $p=0,000$
1 ААП	16,8%	17,5%	17,0%	
1 ТАП	22,2%	20,5%	19,8%	
2 ТАП	1,4%	0,8%	1,0%	
2 ААП	1,9%	1,3%	1,3%	
ТАП+ААП	1,3%	1,9%	1,7%	
Антидепрессанты	17,8%	12,4%	15,2%	
Корректоры	19,7%	25,9%	24,5%	
Тимостабилизаторы	8,6%	6,6%	9,2%	
Транквилизаторы	1,9%	2,0%	1,6%	
АП терапия ранее (перед сменой АП), %				
Не получал терапии	19,4%	22,4%	22,8%	$\chi^2 = 15,362;$ $df = 8;$ $p=0,184$
АПП инъекционные пролонгированные	30,3%	28,8%	30,1%	
АВП инъекционные пролонгированные	8,4%	5,7%	7,5%	
АПП таблетированные	28,4%	29,5%	26,9%	
АВП таблетированные	13,5%	13,6%	12,7%	
Побочные эффекты на предыдущей терапии, %				
Терапию не получал	19,4%	22,4%	22,1%	$\chi^2 = 16,597;$ $df = 8;$ $p=0,035$
Отсутствовали	42,1%	39,7 %	41,3%	
Неврологические	20,2%	24,0%	21,2%	
Эндокринные	7,4%	5,1%	6,0%	
Психические	10,9%	8,8%	9,4%	
Побочные эффекты на нынешней терапии, %				
Отсутствуют	83,3%	77,7%	81,0%	$\chi^2 = 22,795;$ $df = 6;$ $p=0,001$
Неврологические	11,7%	17,6%	14,8%	
Эндокринные	3,7%	4,1%	3,2%	
Психические	1,3%	0,6%	1,0%	

Примечание: χ^2 – критерий Хи-квадрат (Chi-square test), df – степени свободы, degree of freedom, p-value – уровень значимости

Анализ структуры АП по кластерным группам не показал значимых различий (был проведен Z-test пропорций, $p>0,05$), распространенность назначений АП была одинакова, вне зависимости от принадлежности к тому или иному кластеру: 20-25% пациентов получали терапию галоперидола деканоатом; 33-36% – зуклопентиксола деканоатом; 0,1-0,6% – флулупентиксола деканоатом; 9,8-11,2% – флуфеназина деканоатом, 8,6-9,6 % – рисперидоном пролонгированного действия, 10,9-11,9% – палиперидона пальмитатом 1-месячного действия (1М); 6,1-7,5% – палиперидона пальмитатом 3-х месячного действия

(ЗМ); до 2,8% пациентов получали таблетированные АП. Сравнение пациентов кластерных групп, в зависимости от средних дозировок пролонгированных АП первой и второй генерации и таблетированных АП не обнаружило значимых различий ($p > 0,1$). Анализ предыдущей антипсихотической терапии также не обнаружил достоверных связей с кластерными группами ($p = 0,184$).

Наибольшая длительность антипсихотической терапии отмечалась среди пациентов с резидуальной продуктивной и выраженной негативной симптоматикой (КГ1), наименьшая – у пациентов с умеренно выраженной позитивной и негативной симптоматикой (КГ2). Сравнительно более длительный период терапии у больных КГ1 был обусловлен характерным для них ранним возрастом манифестации и более длительным периодом катмнеза. Наибольшая распространенность полипрагмазии отмечалась у пациентов КГ1 (91,6%), в структуре дополнительных назначений у этих пациентов отмечалось назначение от 1 до 2 типичных АП (22,2% и 1,4%), 2 атипичных АП (1,9%), антидепрессантов (17,8%), тимостабилизаторов (8,6%) и транквилизаторов (1,9%), что было обусловлено менее благоприятным клиническим профилем этих больных. Наименьшая распространенность дополнительной терапии отмечалась у больных КГ2 – 11,1% пациентов получали терапию только одним препаратом. Больным этой группы чаще назначались корректоры (25,9%), транквилизаторы (2,0%), атипичные АП (17,5%). Пациенты КГ3 чаще, чем пациенты КГ1 получали корректоры (24,5%) и чаще пациентов других групп получали тимостабилизаторы (9,2%). Наибольшая выраженность и распространенность побочных эффектов на прежней АП терапии наблюдалась у больных с умеренно выраженной позитивной и негативной симптоматикой (КГ2), у них преобладали неврологические побочные эффекты. Среди этой группы больных также преобладали пациенты, не получавшие ранее антипсихотическую терапию (22,4%). Сравнение пациентов с тяжело и легко выраженными симптомами позитивного и негативного доменов (КГ1 и КГ3) выявило, что у больных КГ1 побочные эффекты чаще отсутствовали, а если отмечались, то эндокринологические или психические. У пациентов КГ3 преобладали неврологические побочные эффекты, и они сравнительно чаще пациентов КГ1 не получали АП терапию. После перевода пациентов на терапию инъекционными АП выраженность и распространенность нежелательных явлений у больных всех групп сократилась. Однако сравнительно более низкая переносимость терапии сохранялась у больных КГ2 (побочные эффекты присутствовали у 22,3% пациентов), а неврологические и эндокринные побочные эффекты встречались сравнительно чаще, чем в других группах. Переносимость АП терапии была наиболее высокой у больных КГ1, у 83,3% не обнаруживалось нежелательных явлений, эндокринные и психические побочные эффекты отмечались сравнительно чаще, чем у больных КГ3, которые чаще обнаруживали неврологические побочные эффекты.

Таким образом, сплошное клинико-статистическое исследование показало, что клиническая и нозологическая неоднородность групп пациентов с РШС диссонирует с терапевтической однородностью. Вне зависимости от клинических особенностей

пациентов, около трети из них получали терапию пролонгированными препаратами галоперидола, треть – зуклопентиксола, доля атипичных АП пролонгированного действия не превышала 27,4%, доля таблетированных АП составляла не более 6,9%. При этом пациенты различались по длительности антипсихотической терапии. При отсутствии дифференциации при назначении препаратов антипсихотического профиля, терапевтические особенности пациентов более неблагоприятного клинического профиля состояли в более длительном периоде АП терапии (что было обусловлено длительным катамнезом), более высоким уровнем полипрагмазии, меньшей выраженностью нежелательных явлений. Существенным фактором, влияющим на особенности длительной терапии АП является субъективное восприятие психофармакотерапии, ее прямых и побочных эффектов. Характеристики субъективного отношения к антипсихотической терапии в выделенных кластерах приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Субъективное отношение к антипсихотической терапии в кластерных группах

Параметр	Кластер 1, n=4717	Кластер 2, n=1185	Кластер 3, n=1334	Критерий, p
Причины смены терапии, %				
Ранее терапию не получал	5,0 %	29,9 %	23,6 %	$\chi^2 = 17,772;$ $df = 6;$ $p=0,007$
Недостаточная эффективность	34,9%	13,3%	37,2 %	
Плохая переносимость	13,3 %	32,7%	13,8%	
Низкая комплаентность	46,8 %	24,1 %	25,4%	
Поведение при медикации, %				
Самостоятельный прием	23,8 %	23,7 %	29,6 %	$\chi^2 = 296,388;$ $df = 6;$ $p=0,000$
Прием препарата под контролем родных и медицинского персонала	44,2%	54,7 %	56,7 %	
Эпизодические нарушения	24,1 %	20,8%	12,3%	
Отказ от приема	7,9%	0,8%	1,4%	
Интерес к приему терапии, %				
Активное отношение	45,1 %	36,3%	41,8%	$\chi^2 = 150,523;$ $df = 6;$ $p=0,000$
Пассивное согласие	39,2%	48,1%	42,8%	
Согласие при отсутствии надежды на эффект	2,9%	9,6%	9,4%	
Отказ от приема терапии	12,8%	6,0%	6,0%	
Саботирование терапии, %				
Отсутствует	73,5 %	67,4 %	70,9 %	$\chi^2 = 94,331;$ $df = 12;$ $p=0,000$
Недостаточность субъективного страдания от болезни	5,3%	8,8%	9,3%	
Страх стигматизации	4,8%	7,5%	8,4%	
Особенности внутренней картины болезни	11,6%	11,5%	6,8%	
Наличие вторичной выгоды от болезни	0,8%	1,1%	2,1%	
Особенности восприятия врача (недоверие, недовольство, отсутствие контакта)	4,0%	3,7%	2,5%	

Опасения, связанные с приемом терапии, %				
Отсутствуют	57,8%	63,9%	65,8%	$\chi^2 = 17,772$; $df = 8$; $p = 0,000$
Считает, что препарат вызовет тягостные побочные эффекты	14,1%	14,3%	10,2%	
Считает, что препарат приведет к «зомбированию», «разрушению личности»	15,9%	14,4 %	14,9%	
Убеждены, что препараты как «химические агенты» вредны для организма	4,7 %	3,2 %	4,4 %	
Негативно относится к терапии, т.к. испытал неприятные эффекты от приема	7,5%	4,2%	4,7%	
Частота нарушений, %				
Без изменений	47,9%	50,0%	50,4%	$\chi^2 = 7,231$; $df = 4$; $p = 0,124$
Увеличение частоты	3,4%	4,5%	4,5%	
Уменьшение частоты	48,7%	45,5%	45,1%	
Удовлетворенность терапией, %				
Без изменений	46,6%	49,2%	49,7%	$\chi^2 = 10,682$; $df = 4$; $p = 0,030$
Более удовлетворен	46,3%	41,9%	41,7%	
Менее удовлетворен	7,1%	8,9%	8,6%	
Качество снабжения, %				
Высокое	25,6%	27,7%	27,7%	$\chi^2 = 15,517$; $df = 6$; $p = 0,017$
Скорее высокое	45,5%	39,1%	39,9%	
Скорее низкое	18,2%	20,8%	20,6%	
Низкое	10,7%	12,4%	11,8%	
Отношение к терапии, %				
Нейтральное	46,9%	38,4%	44,1%	$\chi^2 = 24,566$; $df = 4$; $p = 0,000$
Скорее отрицательное	10,1%	13,9%	10,6%	
Скорее положительное	43,0%	47,7%	45,3%	

Примечание: χ^2 – критерий Хи-квадрат (Chi-square test), df – степени свободы, degree of freedom, p -value – уровень значимости

Низкая комплаентность (46,8%) или недостаточная эффективность (34,9%) как причина смены терапии чаще обнаруживалась у больных с резидуальной продуктивной и выраженной негативной симптоматикой (КГ1). Пациентам с легкой выраженностью позитивных и негативных симптомов (КГ3) терапию меняли преимущественно в связи с недостаточной эффективностью (37,2%), также среди них было 23,6% пациентов, не получавших АП терапию ранее. Пациенты с умеренной выраженностью позитивных и негативных симптомов (КГ2) чаще обнаруживали плохую переносимость (32,7%), низкую комплаентность (24,1%) или не принимали АП ранее (29,9%). Эпизодические нарушения приема поддерживающей терапии (24,1%), а также отказ от приема (7,9%) чаще отмечался у пациентов КГ1, прием препаратов под контролем родных и медицинского персонала был более характерен для пациентов КГ3 (56,7%) и КГ2 (54,7%), в то время как в КГ1 прием терапии под контролем родных и медперсонала был наименее распространен (44,2%), частота самостоятельного приема была сопоставимой с больными КГ2 и составляла 23,8%.

Среди пациентов КГЗ самостоятельно принимали поддерживающую терапию 29,6%. Пациенты КГ1 и КГЗ чаще проявляли активное отношение к приему терапии, причем у пациентов с тяжело выраженными симптомами превалировали либо активное отношение (45,1%), либо полный отказ от приема медикаментов (12,8%), а у пациентов КГЗ отмечалось либо активное отношение к приему либо пассивное согласие (41,8% и 42,8%), тогда как у больных КГ2 превалировали пассивное согласие на прием либо согласие при отсутствии надежды на эффект (48,1% и 9,6%). Психологическое саботирование терапии чаще наблюдалось у пациентов КГ2 и состояло преимущественно в сочетании недостаточного субъективного страдания от болезни (8,8%), страха стигматизации (7,5%), особенностей внутренней картины болезни (11,5%) и особенностями восприятия врача (недовольством, недоверием, отсутствием контакта) – 3,7%. При менее распространенном саботировании медикации среди пациентов КГ1 и КГЗ, больные с легко выраженной симптоматикой могли саботировать прием медикаментов в связи с выраженным страхом стигматизации (8,4%) и недостаточностью субъективного страдания от болезни (9,3%). Психологическое саботирование терапии среди больных с КГ1 было наименее распространенным, отсутствовало у 73,5% пациентов, и могло быть обусловлено преимущественно особенностями восприятия врача (4%) или особенностями внутренней картины болезни (11,6%). Опасения, связанные с приемом психофармакотерапии, были наиболее выражены у более тяжело болеющих пациентов (КГ1), и наименее – у пациентов с легко выраженными позитивными и негативными симптомами (КГЗ). В структуре опасений у больных КГ1 чаще встречались убеждения, что препараты вызовут тягостные побочные эффекты (14,1%), приведут к «зомбированию» и разрушению личности (15,9%), или как «химические агенты» в целом вредны для организма (4,7%). Также среди этих пациентов чаще отмечалось негативное отношение к психофармакотерапии, связанное с пережитыми неприятными эффектами от приема (7,5%). У пациентов КГЗ опасения чаще отсутствовали (65,8%), в структуре отмечалось некоторое преобладание установок о том, что препараты как «химические агенты» могут быть вредны для организма (4,4%). Опасения при приеме терапии у больных КГ2 были менее выражены, чем у больных КГ1, и встречались у 63,9%, чаще концентрировались вокруг тягостных побочных эффектов, которые может вызвать психофармакологический агент (14,3%). Изменения частоты нарушений после смены терапии не обнаружило достоверных взаимосвязей с распределением пациентов по кластерным группам ($p > 0,1$). Удовлетворенность антипсихотической терапией оставалась без изменений преимущественно в группах пациентов КГ2 – 49,2% и КГЗ – 49,7%. Большую удовлетворенность фармакотерапией отмечали пациенты КГ1, наименее удовлетворены изменениями базовой АП терапии были пациенты КГ2 – 8,9%. Качество снабжения медикаментами как высокое (27,7%) и скорее высокое (39,9%) оценивалось преимущественно пациентами КГЗ. У пациентов КГ2 оценки качества снабжения были поляризованы – 27,7% отмечали высокое качество и 12,4% – низкое, пациенты этой группы чаще определяли снабжение препаратами как низкое или скорее низкое. Пациенты КГ1 были склонны оценивать качество снабжения как скорее высокое (45,5%) и высокое (25,6%). При преобладающем нейтральном отношении к актуальной антипсихотической терапии у пациентов КГ1 и КГЗ (46,9% и 44,1% соответственно), пациенты КГ2 относились к терапии чаще либо положительно (47,7%), либо отрицательно (13,9%).

Таким образом, отягощенность клинического течения у пациентов с шизофренией обнаруживала взаимосвязь с более низкой комплаентностью, сравнительно более высокой распространенностью эпизодического нарушения приема терапии или отказа от нее, невысокой долей пациентов с психологическим саботированием терапии при более высокой распространенности опасений, связанных с приемом фармакотерапии. Данные пациенты наиболее часто обнаруживали убеждения о тягостных побочных эффектах АП терапии, «зомбировании» или разрушении личности вследствие приема психофармакотерапии и негативное отношение к терапии в целом, связанное с пережитыми ранее негативными последствиями приема. При этом пациенты данной группы не обнаруживали значимых различий от других групп по частоте приема терапии после перевода на пролонгированные АП и сравнительно чаще обнаруживали удовлетворенность терапией пролонгами и качеством снабжения препаратами.

Заключение

Из 7236 пациентов с РШС, получавших лечение АП пролонгированного действия, подавляющее большинство составили лица с диагнозом параноидной шизофрении (F20.0 – 91,6%), остальные расстройства шизофренического спектра (F20.1 – 25.9) отмечались у 9,4% пациентов. В изученной выборке 53,9% составили мужчины и 46,1% – женщины. Средний возраст пациентов выборки составлял 46,8 лет, при этом средний возраст женщин был статистически значимо выше, чем у мужчин (43,5 лет), и составлял 50,6 лет. Средний возраст манифестации заболевания у пациентов сплошной выборки составлял 25,4 лет, расстройства манифестировали у мужчин раньше (24,4 лет), чем у женщин (26,6 лет). По длительности заболевания пациенты обнаружили статистические значимые различия в зависимости от пола: средняя длительность заболевания женщин составляла 23,96 года, мужчин – 19,07 лет (при показателе 21,3 в выборке). Средняя частота госпитализаций за 5 лет составляла 1,8; мужчины госпитализировались в стационар несколько чаще, чем женщины. Средняя частота госпитализаций за 1 год составляла 0,38; средняя частота недобровольных госпитализаций за 5 лет 0,6. Значимых различий по частоте госпитализаций за год и по частоте недобровольных госпитализаций между мужчинами и женщинами выявлено не было.

Кластерный анализ позволил сформировать три КГ больных. Первая КГ (n=4717) включала пациентов с наличием резидуальной продуктивной симптоматики и выраженными негативными симптомами на период ремиссии. Вторая КГ (n=1185) включала пациентов с умеренно выраженной позитивной симптоматикой и наличием умеренно выраженных негативно-личностных симптомов при ремиссии. В третью КГ (n=1334) вошли пациенты с легко выраженной позитивной и негативной симптоматикой на период ремиссии. Социальные профили пациентов каждого кластера имели ряд особенностей. По утрате трудоспособности пациенты КГ2 были сопоставимы с пациентами КГ1. Более низкая частота потери трудоспособности обнаруживалась среди пациентов КГ3. Пациенты КГ2

чаще вступали в брак и разводились в отличие от пациентов КГ1 и КГ3. Социальное функционирование пациентов КГ3 было более успешным, чем среди больных КГ1. Среди пациентов КГ3 также отмечалась более высокая распространенность учащихся, работающих, служащих. Реабилитационный потенциал пациентов КГ3 был выше, чем пациентов КГ1. Социальные и трудовые показатели пациентов КГ2 занимали промежуточное положение. Таким образом, была выявлена крупная когорта тяжело болеющих пациентов с преобладанием выраженной негативной симптоматики (КГ1) и пациентов с более благоприятными клиническими и социальными характеристиками, сохранным реабилитационным потенциалом (КГ3). Выявление обширного кластера «тяжело болеющих пациентов» обуславливает актуальность изучения антипсихотической терапии с учетом комплексных характеристик пациентов и предполагает проведение анализа клинической динамики после оптимизации фармакотерапии с учетом выявленных предикторов, и дальнейшее определение направленности социо-реабилитационных мероприятий. Клинико-статистическое исследование показало, что клиническая и нозологическая неоднородность КГ пациентов с РШС диссоциирует с терапевтической однородностью. Вне зависимости от клинических особенностей пациентов, около трети из них получали терапию пролонгированными препаратами галоперидола, треть – зуклопентиксола, доля атипичных АП пролонгированного действия не превышала 27,4%, доля таблетированных АП составляла не более 6,9%. При этом пациенты различались по длительности антипсихотической терапии. При отсутствии дифференциации при назначении препаратов антипсихотического профиля, терапевтические особенности пациентов более неблагоприятного клинического профиля состояли в более длительном периоде АП терапии (что было обусловлено длительным катамнезом), более высоким уровнем полипрагмазии, меньшей выраженностью нежелательных явлений. Установлено, что субъективное восприятие психофармакотерапии, ее прямых и побочных эффектов является существенным фактором, влияющим на особенности длительной терапии АП. Тяжесть клинического течения РШС обнаруживала взаимосвязь с более низкой комплаентностью, сравнительно более высокой распространенностью эпизодического нарушения приема терапии или отказа от нее, невысокой долей пациентов с психологическим саботированием терапии при более высокой распространенности опасений, связанных с приемом фармакотерапии. Данные пациенты наиболее часто обнаруживали убеждения о тягостных побочных эффектах АП терапии, «зомбировании» или разрушении личности вследствие приема психофармакотерапии и негативное отношение к терапии в целом, связанное с пережитыми ранее негативными последствиями приема. При этом пациенты данной группы не обнаруживали значимых различий от других групп по частоте приема терапии после перевода на пролонгированные АП и сравнительно чаще обнаруживали удовлетворенность терапией пролонгами и качеством снабжения препаратами.

Таким образом, был описан комплекс клинико-социальных, терапевтических и психологических параметров, характеризующих пациентов с РШС на терапии пролонгированными инъекционными АП с различным клиническим профилем. Пациенты в КГ получали одинаковую фармакотерапию при том, что были клинически и социально

гетерогенны, а также различались по части психореабилитационных мероприятий, что обуславливало разные показатели комплаенса и субъективных параметров медикации. Проведенный скрининг показал, что фармакотерапия пролонгированными АП сама по себе не определяет выраженных сдвигов в динамике психопатологического состояния и не определяется клинико-социальными параметрами, что обуславливает актуальность дальнейшего катамнестического исследования пациентов выделенных когорт после оптимизации фармакотерапии и проведения психореабилитационных мероприятий с учетом их выявленных особенностей.

Литература

1. Ушаков Ю.В., Кравченко Н.Е., Суетин М.Е. К проблеме оценки качества амбулаторной лечебной помощи больным шизофренией в повседневной практике участкового психиатра. *Современная терапия в психиатрии и неврологии* 2018; (3-4):4-7.
2. Белостоцкий А.В., Тер-Израелян А.Ю., Евдокимова Т.Е. Актуальные вопросы организации и оказания психиатрической помощи в современных условиях. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко* 2019; (2): 12-21, doi: 10.25742/NRIPH.2019.02.002
3. Correll C.U., Kim E., Sliwa J.K., Hamm W., Gopal S., Mathews M., Venkatasubramanian R., Saklad S.R. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs* 2021; 35(1): 39-59, doi: 10.1007/s40263-020-00779-5
4. Weiden P.J. Redefining Medication Adherence in the Treatment of Schizophrenia: How Current Approaches to Adherence Lead to Misinformation and Threaten Therapeutic Relationships. *Psychiatr Clin North Am.* 2016; 39(2): 199-216, doi: 10.1016/j.psc.2016.01.004
5. Чумаков Е.М. Современные немедикаментозные и медикаментозные стратегии лечения шизофрении, направленные на повышение приверженности к терапии. *Современная терапия психических расстройств* 2022; (3): 58-66, doi: 10.21265/PSYPH.2022.97.90.007
6. Brissos S., Veguilla M.R., Taylor D., Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2014; 4(5): 198-219, doi: 10.1177/2045125314540297
7. García S., Martínez-Cengotitabengoa M., López-Zurbano S., Zorrilla I., López P., Vieta E., González-Pinto A. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol.* 2016; 36(4): 355-371, doi: 10.1097/JCP.0000000000000523
8. Patel M.X., David A.S. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? *Advances in Psychiatric Treatment.* 2005; 11(3): 203-211, doi:10.1192/apt.11.3.203
9. Sreeraj V.S., Shivakumar V., Rao N.P., Venkatasubramanian G. Long-acting drug delivery systems for schizophrenia treatment. In: Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Long-Acting Drug Delivery Systems. Woodhead Publishing, January 2022. P. 203-222, doi: 10.1016/B978-0-12-821749-8.00009-4
10. Gerlach J. Depot neuroleptics in relapse prevention: advantages and disadvantages. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995; 9 Suppl 5: 17-20, doi: 10.1097/00004850-199501005-00004
11. Heres S., Lambert M., Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2014; 29 Suppl 2: 1409-1413, doi: 10.1016/S0924-9338(14)70001-X

12. Pae C.U., Han C., Bahk W.M., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S. Consideration of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Polypharmacy Regimen in the Treatment of Schizophrenia: Put It on the Table or Not? *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2021; 19(3): 434-448. doi: 10.9758/cpn.2021.19.3.434
13. Remington G.J., Adams M.E. Depot neuroleptic therapy: clinical considerations. *Can J Psychiatry* 1995; 40(3 Suppl 1): S5-11.
14. Huang A., Amos T.B., Joshi K., Wang L., Nash A. Understanding healthcare burden and treatment patterns among young adults with schizophrenia. *J Med Econ.* 2018; 21(10): 1026-1035, doi: 10.1080/13696998.2018.1500370.
15. Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br J Psychiatry* 2009; 52: S13-9, doi: 10.1192/bjp.195.52.s13
16. Glazer W.M., Kane J.M. Depot neuroleptic therapy: an underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(12): 426-433.

Features of Long-Term Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenic Spectrum Disorders (Clinical and Statistical Study)

Burygina L. A.¹

MD, PhD, Head Physician

Berezantsev A. Yu.^{1,2,5}

Doctor of Medicine, Professor, Psychiatrist

Golubev S. A.^{1,3,4}

Doctor of Medicine, Deputy Head Physician

Shumakova E. A.^{1,5}

Psychiatrist, PhD Student

1 – Mental-health clinic No.4 named after P.B. Gannushkin, Moscow, Russian Federation

2 – Mental Health clinic named after F.A. Usol'tsev, Moscow, Russian Federation

3 – Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation

4 – Central State Medical Academy of the Office of the President of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

5 – Mental-health clinic No. 1 named after N.A. Alexeev, Moscow, Russian Federation

Corresponding Author: Berezantsev Andrey; **e-mail:** berintend@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Data on 7,236 patients with schizophrenic spectrum disorders (SSD) treated with long-acting injectable antipsychotics were studied, most of whom had paranoid schizophrenia diagnosis (F20.0 - 91.6%), the rest with SSD (F20.1-25.9) observed in 9.4% of patients. In the studied sample, the majority were men (53.9%). Cluster analysis allowed the formation of three cluster groups (CG) of patients, depending on the severity of psychopathological symptoms – positive and negative at the time of remission. The first group (n=4717) included patients with residual productive symptoms and pronounced negative symptoms (CG1); the second (n=1185) – patients with moderately pronounced positive and negative symptoms (CG2); the third (n=1334) – patients with mild positive and negative symptoms (CG3). The largest cohort (CG1) consisted of patients with the most severe register of mental disorders and the lowest social and labor indicators. Patients with CG3 had a mild register of psychopathological disorders and the highest rehabilitation level. Clinically and socially CG2 patients occupied an intermediate position. Thus, a large cohort of seriously ill patients with a predominance of pronounced negative symptoms (CG1) and patients with more

favorable clinical and social characteristics and preserved rehabilitation potential (CG3) was identified. A clinical and statistical study has shown that the clinical and nosological heterogeneity of the isolated patients with SSD is dissonant with the approximate homogeneity of the therapy. Regardless of the clinical characteristics of the patients, about a third of them received therapy with prolonged preparations of haloperidol, a third – zuclopentixol, the proportion of long-acting injectable antipsychotics in the groups was also approximately the same and did not exceed 27.4%. It has been established that the subjective perception of psychopharmacotherapy, its direct and side effects is a significant factor influencing the characteristics of long-term antipsychotic therapy. The severity of the clinical course of SSD revealed a relationship with lower compliance, a relatively higher prevalence of episodic therapy intake disorders. It is concluded that pharmacotherapy with prolonged antipsychotics by itself does not determine pronounced shifts in the dynamics of psychopathological disorders and is not determined by clinical and social parameters, which determines the relevance of further catamnestic research of patients of the selected groups after optimizing pharmacotherapy and conducting psychorehabilitation measures taking into account their identified individual characteristics.

Keywords: schizophrenic spectrum disorders, long-acting injectable antipsychotics, clinical and social factors, compliance, cluster of seriously ill patients, uniformity of therapy

References

1. Ushakov Yu.V., Kravchenko N.E., Suetin M.E. K probleme ocenki kachestva ambulatornoj lechebnoj pomoshchi bol'nym shizofreniej v povsednevnoj praktike uchastkovogo psihiatra. [On the problem of assessing the quality of outpatient medical care for patients with schizophrenia in the daily practice of a district psychiatrist.] *Sovremennaya terapiya v psixiatrii i nevrologii [Modern therapy in psychiatry and neurology]* 2018; (3-4):4-7. (In Russ.)
2. Belostotsky A.V., Ter-Israelian A.Yu., Evdokimova T.E. Aktual'nye voprosy organizacii i okazaniya psixiatricheskoj pomoshchi v sovremennyh usloviyah. [Actual issues of organization and provision of psychiatric care in modern conditions.] *Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko [Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko]* 2019; (2): 12-21, doi: 10.25742/NRIPH.2019.02.002 (In Russ.)
3. Correll C.U., Kim E., Sliwa J.K., Hamm W., Gopal S., Mathews M., Venkatasubramanian R., Saklad S.R. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs*. 2021; 35(1): 39-59, doi: 10.1007/s40263-020-00779-5
4. Weiden P.J. Redefining Medication Adherence in the Treatment of Schizophrenia: How Current Approaches to Adherence Lead to Misinformation and Threaten Therapeutic Relationships. *Psychiatr Clin North Am*. 2016; 39(2): 199-216, doi: 10.1016/j.psc.2016.01.004
5. Chumakov E.M. Sovremennye nemedikamentoznye i medikamentoznye strategii lecheniya shizofrenii, napravlennye na povyshenie priverzhennosti k terapii. [Modern non-drug and drug strategies for the treatment of schizophrenia aimed at increasing adherence to therapy.] *Sovremennaya terapiya psixicheskikh rasstrojstv [Modern therapy of mental disorders]* 2022; (3): 58-66, doi: 10.21265/PSYPH.2022.97.90.007 (In Russ.)
6. Brissos S., Veguilla M.R., Taylor D., Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014; 4(5): 198-219, doi: 10.1177/2045125314540297
7. García S., Martínez-Cengotitabengoa M., López-Zurbano S., Zorrilla I., López P., Vieta E., González-Pinto A. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol*. 2016; 36(4): 355-371, doi: 10.1097/JCP.0000000000000523
8. Patel M.X., David A.S. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? *Advances in Psychiatric Treatment* 2005; 11(3): 203-211, doi: 10.1192/apt.11.3.203

9. Sreeraj V.S., Shivakumar V., Rao N.P., Venkatasubramanian G. Long-acting drug delivery systems for schizophrenia treatment. In: Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Long-Acting Drug Delivery Systems. Woodhead Publishing, January 2022. P. 203-222, doi: 10.1016/B978-0-12-821749-8.00009-4
10. Gerlach J. Depot neuroleptics in relapse prevention: advantages and disadvantages. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995; 9 Suppl 5: 17-20, doi: 10.1097/00004850-199501005-00004
11. Heres S., Lambert M., Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry.* 2014; 29 Suppl 2: 1409-1413, doi: 10.1016/S0924-9338(14)70001-X
12. Pae C.U., Han C., Bahk W.M., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S. Consideration of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Polypharmacy Regimen in the Treatment of Schizophrenia: Put It on the Table or Not? *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2021; 19(3): 434-448, doi: 10.9758/cpn.2021.19.3.434
13. Remington G.J., Adams M.E. Depot neuroleptic therapy: clinical considerations. *Can J Psychiatry.* 1995; 40(3 Suppl 1): S5-11.
14. Huang A., Amos T.B., Joshi K., Wang L., Nash A. Understanding healthcare burden and treatment patterns among young adults with schizophrenia. *J Med Econ.* 2018; 21(10): 1026-1035, doi: 10.1080/13696998.2018.1500370
15. Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br J Psychiatry* 2009; 52:S13-9, doi: 10.1192/bjp.195.52.s13
16. Glazer W.M., Kane J.M. Depot neuroleptic therapy: an underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(12): 426-433.