

На правах рукописи

АЛТЫНБЕКОВ
Куаныш Сагатович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
БОЛЬНЫМ ШИЗОФРЕНИЕЙ В УСЛОВИЯХ
СТАЦИОНАРА (КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ,
ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

Специальность 14.01.06 – Психиатрия

**Автореферат
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

**Санкт-Петербург
2017**

Работа выполнена в ГКП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ
Незнанов Николай Григорьевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии и организационных проблем психиатрии ФГБУ «ФМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России
Казаковцев Борис Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета
Петрова Наталия Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры психотерапии и сексологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова
Лиманкин Олег Васильевич

Ведущее учреждение: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 28 сентября 2017 года в 10 часов 30 минут на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.208.093.01 на базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 3, Конференц-зал)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева и на сайте <http://bekhterev.ru>

Автореферат разослан 28 августа 2017 года

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук,

Б.Г. Бутома

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования обусловлена высокой распространенностью шизофрении в Республике Казахстан. Заболеваемость шизофренией составляет 215–245 человек на 100 тысяч населения, а доля больных шизофренией – 19% от общей численности психически больных. По данным международных эпидемиологических исследований, у 40–46% больных шизофренией отмечается неблагоприятное течение и исход заболевания, частая инвалидизация и повышенная смертность (Bleuler M., 1969; Harding C.M. et al., 1987; Healy D. et al., 2012; Vos T. et al., 2013; Millier A. et al., 2014; Laursen T.M. et al., 2014; Walker E.R. et al., 2015) в сочетании с необходимостью получения постоянной психиатрической помощи (Аврцкий Г.Я. с соавт., 1988; Валинуров Р.Г., 2003; Мосолов С.Н., 2002; Лиманкин О.В. с соавт., 2016; Davies L.M. et al., 1994; Quah S., 2014; Üçok A. et al., 2014).

Деинституционализация психиатрической помощи, направленная на расширение объемов стационарзамещающих технологий и снижение количества стационарных коек, особенно остро ставит вопрос об эффективности фармакотерапии в стационарных условиях, поскольку от этого во многом зависит дальнейшая эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий.

В системе психиатрической помощи существуют недостатки, связанные с общими причинами (финансовыми, кадровыми, организационными) и недостаточно завершенными мероприятиями по сокращению стационарной помощи в рамках проводимого реформирования. Оказываемая больным шизофренией помощь является одной из самых затратных для общества (Мосолов С. Н., 2012; Millier A. et al., 2012; Zeidler J. et al., 2012; Desai P.R. et al., 2013; Whiteford H.A. et al., 2013; Chong H.Y. et al., 2014, 2016).

В Республике Казахстан более половины больных параноидной шизофренией после выписки из стационара нарушают режим поддерживающей психофармакотерапии (Хамитова А.И., 2007); длительно и часто госпитализирующиеся пациенты нуждаются в комплексном применении психофармакотерапии, психотерапии, активной психологической и социальной реабилитации (Доненко И.Е. и др., 2000; Крайильников Г.Т., 2000; Семке В.Я., 2000; Уткин А.А. с соавт., 2001; Сумароков А.А., 2002; Давыдов К.В., 2003; Семке В.Я. с соавт., 2004; Тургьянов Т. А., 2005; Дмитриев, А.С. с соавт., 2016; Melle I. et al., 2000; Velligan D.I. et al., 2000; Twamley E.W. et al., 2003; Roe D. et al., 2004; Chien W.T. et al., 2013; Farreny A. et al., 2013; Bankovská Motlová L. et al., 2015).

Между тем в Республике Казахстан отсутствуют фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования, повышающие возможности терапевтических результатов больных шизофренией с использованием ресурсосберегающего потенциала эффективных и безопасных антипсихотических препаратов. Известны работы российских авторов, доказывающие эффективность моделей клинико-экономической оценки отдельных видов помощи психически больным (Мосолов С.Н. с соавт., 2012; Омеляновский В. В. с соавт., 2012; Семенова Н. В., 2014; Лиманкин О.В., 2016). Концепция развития клинико-экономического подхода для лекарственного обеспечения больных шизофренией в условиях стационара в Республике Казахстан, основанная на современном системном подходе развития психиатрической помощи, до настоящего времени не создана.

Разработка мер по совершенствованию психиатрической службы определяется необходимостью предупреждения отрицательных социально-значимых последствий психических болезней и снижения общих финансовых затрат при оказании психиатрической помощи.

Цель исследования: научное обоснование и разработка направлений совершенствования стационарной психиатрической помощи больным шизофренией в Республике Казахстан в современных условиях.

Задачи исследования:

1. Изучить современные подходы к организации и оказанию стационарной медицинской помощи, современные стратегии медикаментозной терапии больных шизофренией.

2. С помощью «индикаторов качества» проанализировать практику назначения антипсихотиков и корректоров и оценить рациональность фармакотерапии при стационарном лечении больных шизофренией.

3. Провести клинические исследования эффективности и безопасности основных антипсихотиков (галоперидола, палиперидона, амисульприда и арипипразола), применяемых для терапии шизофрении в психиатрическом стационаре.

4. Изучить фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность оригинального препарата Рисполепта (рисперидон) и его генерической копии (Сизодон).

5. Определить пути оптимизации фармакотерапии шизофрении на основании клинико-экономического анализа эффективности и безопасности антипсихотиков первого и второго поколения (на примере сравнения галоперидола, арипипразола, палиперидона).

6. Оценить реструктуризацию психиатрической службы в Республике Казахстан и динамику показателей заболеваемости шизофренией в 2010–2014 гг.

7. Разработать модель клинико-экономической оценки эффективности медикаментозного лечения шизофрении и рассчитать модельные значения для основных используемых антипсихотиков.

8. Разработать и внедрить научно-обоснованную государственную систему клинико-экономического анализа фармакотерапии с учетом распространенности психических расстройств.

9. Проанализировать динамику показателей эффективности стационарной помощи больным шизофренией с учетом внедрения моделей клинико-экономической оценки эффективности медикаментозного лечения.

Теоретической и методологической основой исследования послужили клинико-психопатологический феноменологический и лонгитудинальный подходы, основанные на трудах ведущих учёных в области психиатрии и менеджмента в здравоохранении (Бобров А. Е. с соавт., 2014; Гурович И. Я., Шмуклер А. Б., 2014; Broome K. et al., 2005), законы и нормативные акты Республики Казахстан, регулирующие отрасли сферы здравоохранения; общенаучная методология; материалы и рекомендации научно-практических конференций, посвященных проблемам оказания помощи больным с психическими расстройствами. В работе широко использовались методология и рекомендации ВОЗ по различным вопросам организации психиатрической помощи и лекарственного обеспечения, анализа качества медикаментозного лечения, анализа, оценки и улучшения качества психиатрической помощи населению. Объектом изучения послужила система оказания психиатрической помощи населению Республики Казахстан, предметом – республиканская модель организации стационарной психиатрической помощи больным шизофренией.

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые:

– Изучена практика назначения лекарственных средств больным шизофренией в условиях республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии г. Алматы. Выявлены стереотипы назначения антипсихотиков, изучена структура фармакотерапии шизофрении;

– Установлены клинико-экономические показатели преимущества использования современных антипсихотических препаратов по эффективности, безопасности и экономичности. Проведен сравнительный клинико-экономический анализ атипичных антипсихотиков арипипра-

зола, палиперидона и типичного нейролептика галоперидола. Предложена модель оценки решений для экономической эвальвации антипсихотиков в терапии больных шизофренией.

– Впервые в условиях республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии г. Алматы проведена фармакоэкономическая и фармакокинетическая оценка биоэквивалентности, терапевтической эквивалентности с использованием методов фармакокинетики, сравнивая оригинальный антипсихотический препарат Рисполепт (Рисперидон) и его генерическую копию (Сизодон).

– Разработаны подходы к оптимизации терапии хронической шизофрении с помощью проведения сравнительного клинико-экономического анализа эффективности, безопасности антипсихотиков I и II поколения.

– Проанализирована организация психиатрической службы и региональных особенностей оказания помощи больным шизофренией в Республике Казахстан. Впервые на основании динамики показателей эффективности стационарного лечения показан эффект от внедрения клинико-экономического моделирования в программы лекарственного обеспечения в рамках развития концепции национальной лекарственной политики в Республике Казахстан.

Теоретическая значимость работы. Реформирование системы оказания психиатрической помощи больным шизофренией Республики Казахстан является научной основой для планирования и эффективной реабилитации больных шизофренией. Показана целесообразность применения фармако-эпидемиологических методов для изучения клинической практики назначений лекарственных средств с целью рационализации фармакотерапии шизофрении и для изучения степени риска при назначении антипсихотиков. Предложены фармакоэкономические модельные расчеты с целью улучшения эффективности и безопасности использования антипсихотических препаратов.

Применение клинико-экономического анализа использования лекарственных средств, назначаемых для лечения шизофрении в стационарных условиях, позволяет обосновывать выбор препаратов для рационального подхода к назначению антипсихотиков и эффективного их использования в рамках системы государственного лекарственного обеспечения больных шизофренией. В работе были установлены клинико-экономические показатели преимущества использования современных антипсихотических препаратов по эффективности, безопасности и экономичности, которые были положены в основу разработанной

модели оценки решений для экономической эвальвации антипсихотиков в терапии больных шизофренией.

Рациональное использование антипсихотиков в рамках государственной системы лекарственного обеспечения позволяет не только существенно повысить качество стационарного лечения больных шизофренией, но и улучшить отдаленный прогноз течения заболевания, что подтверждается сокращением сроков госпитализации, показателей повторности госпитализаций, снижением показателя первичной инвалидизации и увеличением числа лиц, снятых с наблюдения в связи с выздоровлением или выраженным улучшением.

Практическая значимость работы. Применение разработанных ВОЗ «индикаторов качества» фармакотерапии шизофрении при анализе практики назначения лекарственных средств позволило установить недостатки как в системе организации лекарственного обеспечения пациентов в масштабах Республики Казахстан, так и при индивидуальном применении антипсихотиков у пациентов, госпитализированных в психиатрические стационары республики. Внедрение методологии фармакоэкономического анализа и моделирования позволило проанализировать практику применения современных антипсихотиков с целью определения конкретных лекарственных средств, показавших эффективность как с клинической, так и с экономической стороны при лечении больных шизофренией. На основе такого анализа были разработаны новые подходы к системе лекарственного обеспечения, обоснован и аргументирован выбор конкретных антипсихотических средств для использования их при оказании стационарной и амбулаторной психиатрической помощи и для включения в Перечень жизненно важных лекарственных средств (ЖВЛС).

Результаты исследования индивидуального применения лекарственных средств при стационарном лечении больных шизофренией показали ряд проблем, связанных с нерациональностью психофармакотерапии. В большинстве изученных случаев лечения (62%) наблюдалась полипрагмазия (более 6 препаратов), комбинированное применение антипсихотиков (в среднем 3,2 антипсихотика на одного больного), сочетание применения типичных и атипичных антипсихотиков, недостаточное использование современных антипсихотиков II поколения с лучшим профилем безопасности, а также необоснованное применение корректора тригексифенидила совместно с атипичными антипсихотиками.

Выявленные проблемы стали основанием для проведения образовательной кампании среди врачей-психиатров Республики Казахстан, посвященной вопросам рациональной психофармакотерапии шизофре-

нии. Материалы и результаты исследования были включены в программу лекций и практических занятий со студентами и резидентами кафедр психиатрии, психотерапии и наркологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова и Казахстанско-Российского медицинского университета, а также в различные программы дополнительного образования и повышения квалификации врачей-психиатров. Были организованы циклы тематических лекций и семинаров для врачей непосредственно в амбулаторных и стационарных учреждениях психиатрической службы.

Результаты проведения образовательной кампании и внедрение научно обоснованных подходов к рациональному использованию антипсихотиков в рамках государственной системы лекарственного обеспечения позволили существенно повысить качество стационарного лечения больных шизофренией в Республике Казахстан: с 2010 по 2014 году сроки госпитализации больных шизофренией снизились с 77,6 до 69,2 дня, число повторных госпитализаций сократилось с 57,5% до 38,4%, число первично признанных инвалидами больных шизофренией уменьшилось на 29,8%, число лиц, снятых с наблюдения в связи с выздоровлением или выраженным улучшением, увеличилось с 0,2 до 0,4 на 100 000 населения.

Важным практическим результатом исследования является то, что разработанная методология оценки рациональности фармакотерапии на основе индикаторов качества может быть использована для анализа работы и принятия обоснованных управленческих решений как на уровне отдельного психиатрического стационара, так и на уровне хозяйствующего субъекта.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Использование индикаторов качества при анализе практики назначения лекарственных средств позволяет выявить наиболее распространенные ошибки в проведении терапии у больных шизофренией, помогает сделать коррекцию в назначениях с целью рационального и безопасного использования традиционных и атипичных антипсихотических препаратов.

2. Сравнительный клинико-экономический анализ использования лекарственных средств, применяемых при лечении шизофрении, а также фармакоэкономическое моделирование позволяют обосновать выбор препаратов для рационального подхода к назначению антипсихотиков и эффективного их использования в рамках системы государственного лекарственного обеспечения больных шизофренией.

3. Установленные клинико-экономические показатели преимущества использования современных антипсихотических препаратов по

эффективности, безопасности и экономичности положены в основу разработанной модели оценки решений для экономической эвальвации антипсихотиков в терапии больных шизофренией.

4. Внедрение научно обоснованных подходов к рациональному использованию антипсихотиков в рамках государственной системы лекарственного обеспечения позволяет существенно повысить качество стационарного лечения больных шизофренией, что находит свое отражение в сокращении показателей сроков госпитализации, повторности госпитализаций и увеличении числа лиц, снятых с наблюдения в связи с выздоровлением или выраженным улучшением.

Степень достоверности и апробация результатов. Результаты работы получены на основе общенаучных и апробированных специальных методов исследования с позиций доказательного подхода. Степень достоверности определяется достаточным объемом наблюдений и репрезентативностью выборки испытуемых. Методы статистической обработки были адекватны поставленным задачам, полученные данные сопоставлялись с данными других исследователей. Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически обоснованы исходя из системного анализа результатов исследования.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на III Съезде психиатров, психотерапевтов, наркологов и медицинских психологов Республики Казахстан (Алматы, 2009); на XVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2009); на 5-ой международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2010); на Республиканской научно-практической конференции «Основные пути решения организации службы психического здоровья на современном этапе» (Астана, 2010); на Российской научно-практической конференции «Адаптация больных шизофренией» (Томск, 2013); на Республиканском семинаре-совещании «Совершенствование оказания психиатрической помощи населению Республики Казахстан» (Алматы, 2014); на XVI Съезде психиатров России совместно с Всероссийской научно-практической конференцией с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы» (Казань, 2015); на научно-практической конференции с международным участием «Развитие общественно-ориентированной психиатрии» (Алматы, 2015); на I Съезде психиатров Узбекистана (Ташкент, Узбекистан, 2015); на научно-практической конференции с международным участием «Интеграция служб психического здоровья в первичную медико-санитарную сеть в свете реализации Государственной программы развития здравоохранения на 2016–2019 гг. "Денсаулык"» (Акмолинская область, Республика

Казахстан, 2016); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности», посвященной 160-летию со дня рождения Владимира Михайловича Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург, 2017).

Личный вклад автора. Тема диссертации, ее план, основные идеи и содержание разработаны лично автором на основании литературных данных и результатов собственных исследований. Автором лично сформулированы цель, задачи исследования и рабочие гипотезы, разработана методика исследования и учетные статистические карты, осуществлен сбор материала, выполнены обобщение и анализ результатов исследования, научно обоснованы выводы и практические рекомендации. Доля участия автора в сборе и обработке данных составила 85%, в проведении клинико-эпидемиологических, клинико-фармакологических и фармакоэкономических исследований – 80%, экспертизы медицинской документации 80%, в обобщении и анализе результатов – 100%.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, из них 13 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 1 статья в зарубежном журнале, входящем в базы научного цитирования Web of Science и Scopus, 1 монография.

Внедрение результатов работы в практику. Результаты научной работы внедрены в клиническую практику Республиканского научно-практического центра психического здоровья, г. Алматы, психиатрических организаций Карагандинской, Кустанайской, Павлодарской, Южно-Казахстанской, Атырауской, Западно-Казахстанской областей Республики Казахстан, г. Семей, г. Астаны. Они также внедрены в практику в психиатрических учреждениях Ленинградской области, Санкт-Петербургской городской психиатрической больницы № 1 им. П.П. Кашенко.

На основе материалов исследования были разработаны аналитические отчеты и составлены методические рекомендации, которые используются в работе Управлений здравоохранения Карагандинской, Кустанайской, Павлодарской, Южно-Казахстанской, Атырауской, Западно-Казахстанской областей, г. Семей Республики Казахстан.

Данные о деятельности амбулаторной и стационарной психиатрической службы Республики Казахстан используются в работе органи-

зационно-методического консультативного отдела Республиканского научно-практического центра психического здоровья Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Результаты исследования также были использованы при подготовке Плана мероприятий по развитию службы психического здоровья Республики Казахстан на 2017–2019 годы (на момент написания диссертации находится на утверждении в Министерстве здравоохранения Республики Казахстан).

Результаты изучения реструктуризации психиатрической службы в Республике Казахстан, динамики показателей эффективности стационарной помощи больным шизофренией, с учетом внедрения моделей клиничко-экономической оценки эффективности медикаментозного лечения, включены в программу лекций и практических занятий кафедр психиатрии, психотерапии и наркологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова и Казахстанско-Российского медицинского университета. Материалы исследования, результаты изучения клиничко-экономической оценки эффективности медикаментозного лечения шизофрении применяются в лекциях и при проведении практических занятий со студентами и резидентами кафедр психиатрии, психотерапии и наркологии.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 370 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, 4 приложений. Работа иллюстрирована 61 таблицей и 11 рисунками. Библиографический указатель включает 538 источников, из них 219 российских и 319 зарубежных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы, методы и организация исследования

Для реализации цели и задач исследования была разработана специальная программа, включающая 6 основных этапов. На первом этапе изучалась практика назначения антипсихотиков и корректоров при стационарном лечении больных шизофренией, а также производилась оценка рациональности фармакотерапии с использованием «индикаторов качества» (всего 292 истории болезни стационарных больных шизофренией).

На втором этапе осуществлялись клинические исследования лекарственных средств, применяемых для терапии шизофрении в психиатрическом стационаре. В исследованиях приняли участие 170 больных и 18 здоровых добровольцев.

На третьем этапе велась разработка фармакоэкономической модели лечения шизофрении, проводился сравнительный фармакоэкономический анализ стоимости/эффективности использования различных антипсихотиков для лечения шизофрении.

На четвертом этапе осуществлялись разработка научно обоснованных подходов к совершенствованию фармакотерапии шизофрении в стационарных условиях в Республике Казахстан и внедрение результатов фармакоэкономического анализа в систему лекарственного обеспечения больных шизофренией в республике.

На пятом этапе был проведен анализ показателей заболеваемости и эффективности стационарного лечения в Республике Казахстан за 2010-2014 годы и оценка эффектов внедрения в деятельность психиатрической службы научно обоснованных подходов к совершенствованию психиатрической помощи больным шизофренией. Было проанализировано 15 отчетно-статистических форм, число единиц наблюдения составило более 800 000 человек.

В работе применялись следующие методы исследования: клинический (оценка симптомов, синдромов и состояний больных на различных этапах заболевания, динамики клинических проявлений шизофрении в процессе применения психофармакологических методов лечения), катamnестический, клинико-психологический (психометрический), клинико-эпидемиологический, клинико-экономический, фармако-эпидемиологический, фармакоэкономический, статистический.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование практики назначения лекарственных средств с использованием «индикаторов качества» при стационарном лечении больных шизофренией. С помощью индикаторов качества (WHO, 1993; MSH, 1995) сравнивалась частота и рациональность назначений лекарственных средств (традиционных и атипичных антипсихотиков). Ретроспективно были проанализированы все истории болезни пациентов с шизофренией, находившихся на стационарном лечении в республиканском научно-практическом центре психиатрии, психотерапии и наркологии г. Алматы (РНПЦППН) за период 2005–2007 годы. Всего анализу было подвергнуто 292 истории болезни. Отбирались пациенты с диагнозами по МКБ-10: «Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения» (F20.00), «Параноидная шизофрения эпизодическая с нарастающим дефектом» (F20.01), «Параноидная шизофрения эпизодическая со стабильным дефектом» (F20.02), «Параноидная шизофрения, эпизодический ремиттирующий тип течения» (F20.03), «Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении»

(F23.1), «Простая шизофрения» (F20.6), «Гебефренная шизофрения» F20.1.

По результатам проведенного анализа (табл.1) среднее число назначенных лекарственных средств на одного больного составило в 2005 году – 6,6, в 2006 г. – 6,5 и в 2007 – 5,8. Как видно из этих данных, среднее число лекарственных назначений на одного пациента было больше пяти препаратов, тогда как по критериям ВОЗ оно не должно превышать четырех, прежде всего, из-за возрастания риска развития побочных эффектов. Доля генерических препаратов составила 35% – 39%. Применение препаратов, входящих в перечень ЖВЛС, составляло порядка 90%.

Таблица 1. Показатели индикаторов качества лечения исследуемого контингента стационарных больных

Индикаторы качества	2005	2006	2007
Среднее количество ЛС, назначаемых пациенту в один день ($M \pm m$)	6,62 ± 0,24	6,53 ± 0,22	5,75 ± 0,21
Процент ЛС, прописанных под генерическим наименованием	37,2%	39,4%	34,8%
Процент прописанных лекарств, входящих в перечень ЖВЛС	90,8%	92,6%	89,2%

В большинстве изученных случаев лечения (62%) была выявлена полипрагмазия; количество ЛС, назначенных на одного больного, составляло более 6 препаратов. Из всех назначенных препаратов среднее число антипсихотиков за три года исследований составляло 3,2 на одного больного. Комбинированное назначение антипсихотиков, помимо опасности их неблагоприятного взаимодействия, увеличения риска возникновения осложнений и побочных явлений, могло привести к тактическим сложностям в случае необходимости смены препаратов из-за развития лекарственной резистентности.

В основном назначались типичные нейролептики, которые в каждом из изучаемых годов лечения больных составили более 30% всех назначенных лекарственных препаратов: чаще применялись такие традиционные нейролептики, как хлорпромазин и галоперидол, которые назначались с первых дней поступления пациента в клинику и преследовали цель подавления психомоторного возбуждения. Помимо до-

стижения седативного эффекта, эти препараты вызывали в качестве побочных эффектов тяжелые экстрапирамидные расстройства.

Препараты второго поколения использовались заметно реже – их доля в общем количестве использованных лекарственных средств составляла 18%–22%. Несмотря на применение атипичных антипсихотиков, предупреждение возможных побочных эффектов проводилось необоснованным назначением многих групп препаратов, таких как тригексифенидил, ноотропы, витамины, аналептики. Не учитывалось то обстоятельство, что при использовании атипичных антипсихотиков назначать препараты, направленные на снижение экстрапирамидной симптоматики, необходимо по клиническим показаниям, а не в качестве дополнения к основной терапии и «на всякий случай». В то же время представляется бесспорной целесообразность предпочтительного назначения большим шизофренией атипичных антипсихотиков, не только эффективных и безопасных при длительном применении и улучшающих качество жизни пациентов, но и являющихся важнейшей характеристикой социального и клинического исхода шизофрении.

Согласно концепции «хлорпромазиновых или аминазиновых эквивалентов», эффективность всех антипсихотиков практически одинакова при применении адекватных доз, уровень которых определяется индивидуальной мощностью антипсихотического действия препарата. Эквивалент служит как для оценки нужной дозы для пациента, так и для стандартизации исследований эффективности и побочных действий антипсихотиков. В проведенном исследовании общее количество назначенных за год типичных и атипичных антипсихотиков были переведены в единый «аминазиновый эквивалент» (АЭ). Было исследовано общее количество назначений типичных и атипичных антипсихотиков в период 2006–2009 годы, проанализированы их средние суточные дозы, дозы в аминазиновом эквиваленте и стоимость проведенного лечения.

Результаты проведенного анализа показали, что в терапии шизофрении большую часть всех антипсихотических препаратов составляли типичные нейролептики, но их доля уменьшилась с 70,3% в 2006 году до 60,0% в 2009 году. Количество применяемых атипичных антипсихотиков, наоборот, постепенно увеличилось с 29,7% в 2006 году до 40,0% в 2009 году.

Для того чтобы выявить взаимосвязь между назначениями антипсихотиков и корректором тригексифенидилом, был введен коэффициент типичности антипсихотиков (КТА) – отношение типичных к атипичным антипсихотикам. По результатам корреляционного анализа

была выявлена взаимосвязь между КТА и частотой назначения корректора тригексифенидила. Так, в 2009 году КТА был наименьшим и составлял 0,04, что говорило о наибольшем назначении атипичных антипсихотиков (2 851 953 условных единиц в аминазиновых эквивалентах), наименьшем – количество типичных антипсихотиков (128 923 условных единиц в аминазиновых эквивалентах), небольшом количестве тригексифенидила (29 798). Чем выше оказывался КТА (1,91 в 2007 году), тем более высоким оказывалось количество назначений тригексифенидила (44 476), что коррелировало с небольшим числом использования атипичных антипсихотиков (103 892 условных единиц) и большим количеством (198 635 условных единиц) типичных антипсихотиков.

Отношение частоты назначений тригексифенидила к сумме всех аминазиновых эквивалентов высоко коррелировало ($r = 0,99$, $p < 0,001$) с КТА. Это свидетельствовало о том, что частота назначения тригексифенидила росла линейно с постоянным ростом общего количества применяемых антипсихотиков, что подтверждалось наличием такой тенденции во всех анализируемых в исследовании годах. Однако корреляция частоты назначений корректора к КТА составляла меньшую величину ($r = 0,72$, $p < 0,001$). Это свидетельствует о том, что некоторая доля тригексифенидила назначалась, возможно, не по показаниям. Не исключено, что тригексифенидил назначался не рационально, а с целью предупреждения побочных явлений атипичных антипсихотиков, которые в коррекции не нуждаются. Учитывая фармакодинамику атипичных антипсихотиков, которые не вызывают ЭПС, можно с большой долей уверенности утверждать об отсутствии необходимости применять при лечении этими препаратами тригексифенидил.

Сравнительное исследование клинической эффективности и безопасности антипсихотиков I и II поколения. В натуралистическом ретроспективном исследовании был осуществлен анализ 80 пациентов с диагнозом шизофрения в возрасте от 20 до 60 лет, поступивших в мужское и женское психиатрические отделения РНПЦППН в 2008–2010 гг. Средний возраст всех пациентов на момент включения в исследование составил $38,0 \pm 5,0$ лет. При этом мужчин было 41 человек (51,0%), женщин – 39 (49,0%).

Критериями включения пациентов в исследование были: диагноз «острая» шизофрения, установленный клинико-психопатологическим методом, а также с помощью критериев МКБ-10; суммарный балл по шкале PANSS от 70 и выше; монотерапия галоперидолом, или палиперидоном, или арипипразолом.

Критериями исключения являлись: прием нейролептических лекарственных средств менее чем за неделю до поступления в стационар; индивидуальная непереносимость палиперидона, арипипразола, амисульприда и галоперидола; наличие беременности и лактационный период у женщин; хронические соматические и неврологические расстройства в стадии суб- и декомпенсации.

Основным параметром оценки эффективности сравниваемых препаратов явилось изменение общего балла по шкале PANSS, полученного на сроке лечения 8 недель, по сравнению с исходной оценкой на 0 неделе. Дополнительные параметры оценки основывались на изменении общего балла по шкале PANSS в конце 1, 2, 3, 5, 6 и 7 недель по сравнению с исходной оценкой.

Терапия считалась эффективной, если уменьшение общего балла по шкале PANSS составляла не менее 30%, тогда больные включались в число респондеров. В случае малой эффективности при монотерапии (динамика по шкале PANSS отсутствовала) в течение четырнадцати дней производилось или изменение терапии, или комбинирование нейролептических лекарственных средств, или аугментация основного метода лечения. В целом, общая длительность наблюдения одного пациента составляла 2 месяца.

На рисунке 1 представлена динамика общего балла по шкале PANSS у пациентов с положительными результатами терапии, получавших различные препараты.

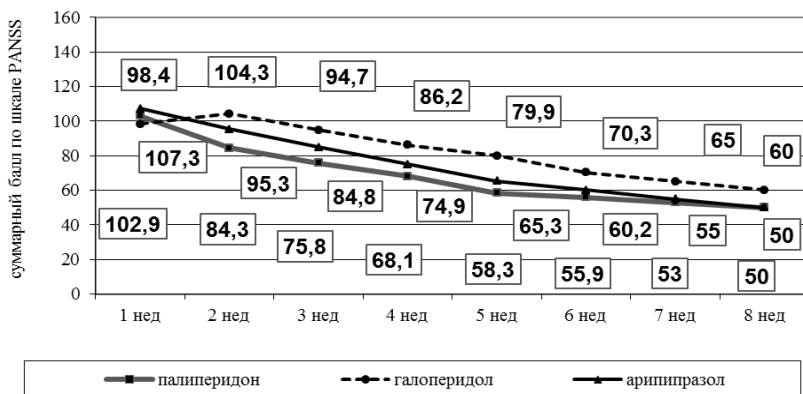


Рис. 1. Динамика общего балла по шкале PANSS в группе респондеров

В группу с положительным эффектом (респондеры) вошли 52 человека: 34 пациента с приступообразно-прогредиентным течением, 16

пациентов с острым аффективным-бредовым эпизодом, а также 2 пациента с непрерывно текущей формой заболевания. Из них получали арипипразол 17 пациентов (33%); галоперидол – 12 пациентов (23%); палиперидон – 23 пациента (44%).

Как видно на рис. 1, у пациентов-респондеров отмечались достоверные ($p < 0,05$) различия между показателями шкалы PANSS в группах сравнения арипипразола с галоперидолом и палиперидона с галоперидолом на 2-й – 7-й неделях лечения. В группах сравнения арипипразола с палиперидоном достоверных различий выявлено не было.

Результаты мониторинга побочных эффектов при терапии палиперидом и арипипразолом не выявили клинически значимых нарушений, за исключением явлений тахикардии (4–7%) и диспептических расстройств по типу изжоги (2–3%). Однако эти явления отмечались только на начальном этапе терапии. Субъективная оценка больными своего состояния, а также результаты клинико-лабораторного и клинико-инструментального обследований пациентов не выявляли данных, указывающих на наличие нежелательных эффектов терапии. Побочные эффекты галоперидола были представлены более заметно. В 11 случаях (44% пациентов, принимавших галоперидол) в первые дни терапии манифестировал острый экстрапирамидный синдром, требовавший незамедлительного купирования, в последующие дни у 14 пациентов (56%) эпизодически отмечались акатизия, сердечно-сосудистые нарушения, снимавшиеся симптоматической терапией, однако приносящие ощутимый дискомфорт пациентам.

Полученные результаты сравнительного анализа при лечении острых психотических эпизодов в рамках шизофрении позволяют говорить о хорошей эффективности арипипразола и палиперидона в 68% и 77% случаев соответственно. Вместе с тем, распределение пациентов по уровню эффективности терапии указывает, что наибольший антипсихотический эффект препараты оказывают на состояния, в структуре которых, наряду с галлюцинаторным и бредовыми проявлениями, отмечаются очерченные аффективные расстройства, а также на первые острые психотические эпизоды шизофрении. Необходимо отметить положительное влияние использования данных препаратов на эффективность в случае давности заболевания менее 5 лет. В этих случаях наблюдалась достаточно быстрая гармоничная редукция психотических расстройств, фиксируемая как клинически, так и по динамике показателей шкалы PANSS. Меньшая эффективность монотерапии (в частности, арипипразолом) отмечалась в группе больных с гебефренической формой шизофрении и параноидной шизофренией, структура психотических приступов которой характеризовалась преимущественно

но галлюцинаторно-параноидными проявлениями и отсутствием очерченных аффективных (маниакальных и депрессивных) расстройств.

Сравнительный анализ показал достоверные ($p < 0,05$) преимущества арипиразола и палиперидона перед галоперидолом как по профилю эффективности, так и по профилю переносимости и безопасности. Сравнение арипиразола и палиперидона установило их сопоставимость по параметрам эффективности и безопасности. В целом, полученные в ходе исследования сведения об эффективности и безопасности палиперидона и арипиразола позволяют определить эти препараты, как средства первого выбора для купирования острых состояний в рамках шизофрении.

По аналогичному дизайну было проведено натуралистическое исследование клинических аспектов применения амисульприда и галоперидола при стационарном лечении больных с шизофренией. Объектом исследования являлись 90 больных с диагнозом шизофрения в возрасте от 20 до 60 лет. Пациенты были госпитализированы в РНПЦПН в период 2013–2014 гг. Из них мужчин – 48 человек (53,3%), женщин – 42 человека (46,7%). В зависимости от принимаемого препарата пациенты были поделены на две группы. В группе амисульприда средний возраст заболевания пациентов составил $37,0 \pm 4,0$ лет, длительность заболевания до года выявлена у 12 (26,7%) пациентов, в течение 1–5 лет – у 18 (40,0%) пациентов, более 5 лет – у 15 (33,3%) пациентов. В группе галоперидола средний возраст заболевания пациентов составил $39,0 \pm 5,0$ лет, длительность заболевания до года обнаружена у 14 (31,1%) пациентов, в течение 1–5 лет – у 19 (42,2%) пациентов, более 5 лет – у 12 (26,7%) пациентов.

На рисунке 2 представлена динамика общего балла по шкале PANSS у пациентов с положительными результатами терапии, получавших различные препараты. По результатам дисперсионного анализа были получены статистически достоверные различия на 2–4 неделе терапии амисульпридом и галоперидолом, дальше наблюдался сходный профиль без статистически достоверных различий.

В группу респондеров (снижение общего балла по шкале PANSS более чем на 30%) вошли 46 больных, в частности, 20 пациентов (43%) с приступообразно-прогредиентным течением, 21 пациент (46%) с аффективно-бредовым приступом и 5 пациентов (11%) с непрерывно-прогредиентным течением заболевания. Из них получали амисульприд 31 человек (67%); галоперидол – 15 (33%).

У пациентов-респондеров (31 пациент), получавших амисульприд (средняя дозировка $800,0 \pm 89,6$ мг/сут, средний балл на момент начала исследования $75,4 \pm 4,0$), к середине второй недели терапии наблюда-

лось клиническое улучшение состояния, регистрируемое, в том числе, по шкале PANSS (снижение показателя среднего балла по шкале PANSS до $67,3 \pm 3,8$; $p < 0,05$).

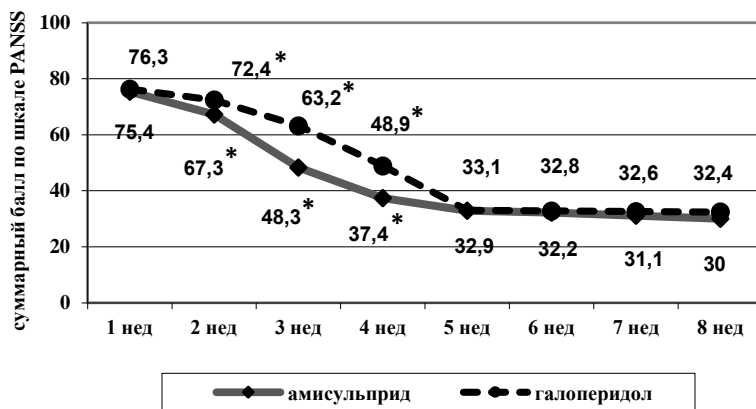


Рис. 2. Динамика общего балла по шкале PANSS в группе респондеров
Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$)

После недельного «латентного» периода отмечалось уменьшение аффективной напряженности, конфликтности, страха, поведение становилось более упорядоченным. Редукция галлюцинаторно-бредовых расстройств, явлений психического автоматизма, уменьшение загруженности болезненными переживаниями проявлялась к началу 3 недели (средний балл PANSS $48,9 \pm 4,1$; $p = 0,001$). Постепенно нивелировались продуктивные психотические проявления (нарушалась целостность синдромальной картины с гармоничной редукцией галлюцинаций, бреда, идей величия, психомоторного возбуждения и аффективной заряженности), улучшался сон, становились менее негативистичными. К началу 4-й недели более половины пациентов ($n = 17$) были включены в число респондеров. В последующем, на 5-й и последующих неделях продолжалась гармоничная редукция психопатологической симптоматики, и к середине 7-й недели в 26 случаях (из 31 пациента, 83,9%) можно было говорить о формировании медикаментозной ремиссии. У остальных пациентов формирование ремиссии происходило к концу 2 месяца терапии. В целом, у пациентов,

принимавших амисульприд, наблюдалась плавное и неуклонное снижение остроты психотической симптоматики.

Клиническая картина пациентов-респондеров, принимавших галоперидол ($20,0 \pm 3,7$ мг/сут.), менялась несколько иначе (средний балл PANSS на момент начала исследования $76,3 \pm 4,9$). У большинства пациентов (77,8%), в первые дни после начала инъекционного приема препарата развивался первичный седативный эффект. Больные были заторможены, сохранялась выраженная подозрительность, они продолжали высказывать бредовые идеи, однако аффективная напряженность практически не выявлялась, поведение характеризовалось, в целом, упорядоченностью. К середине 2-й недели больных переводили на пероральный прием препарата (средний балл PANSS $72,4 \pm 4,1$). К середине 3 недели отмечался распад бредовых систем, сопровождавшийся некоторым увеличением активности, продуктивной деятельности, стремление к соблюдению «психической дистанции» между собой и окружающей действительностью. К 5-й неделе 53,3% ($n = 8$) пациентов было включено в число респондеров. В последующем положительные изменения психического состояния носили не столь выраженный характер, и к концу исследования в 5 случаях можно было говорить о формировании полноценной ремиссии, а у 10 пациентов состояние квалифицировалось как нестабильная ремиссия.

Полученные результаты позволяют говорить о хорошей эффективности амисульприда при лечении острых психотических эпизодов в рамках шизофрении в 67% случаев. Вместе с тем, так же, как и в предыдущем исследовании, распределение пациентов по уровню эффективности терапии указывает, что наибольший антипсихотический эффект препарат оказывает на состояния, в структуре которых, наряду с галлюцинаторным и бредовыми проявлениями, отмечаются очерченные аффективные расстройства, а также на первые острые психотические эпизоды шизофрении. Необходимо отметить положительное влияние использования данных препаратов на эффективность в случае давности заболевания менее 5 лет. В этих случаях наблюдалась достаточно быстрая гармоничная редукция психотических расстройств, аффективных и волевых нарушений, фиксируемых как клинически, так и по динамике показателей шкалы PANSS.

Сравнение терапии амисульпридом с галоперидолом показывает преимущества амисульприда как по профилю эффективности (количество респондеров), так и по профилю переносимости и безопасности (низкая частота побочных явлений), которые дают основания рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения

стационарного контингента больных с шизофренией. Полученные данные указывают на необходимость дифференцированного подхода к назначению терапии с учетом психопатологической картины состояния пациентов, а также обуславливают продолжение исследований, направленных на дальнейшее уточнение показаний для эффективного применения новых препаратов.

Исследование биологической и терапевтической эквивалентности орального раствора и таблеток рисперидона. В исследовании фармацевтической эквивалентности приняли участие 18 здоровых добровольцев обоего пола в возрасте 20–45 лет, рандомизированные в две группы по 9 человек. В качестве испытуемых были привлечены мужчины и женщины (средний возраст $38,3 \pm 0,60$ лет, вес $71,7 \pm 1,04$ кг, рост $166,2 \pm 0,72$ см), добровольно изъявившие желание участвовать в исследовании, прошедшие клинико-физиологическое обследование и отвечающие критериям включения и исключения. Исследование проводилось по перекрестной схеме, для чего 18 добровольцев методом простой рандомизации разделили на две группы по 9 человек; достоверных различий в группах по полу, возрасту, массе тела выявлено не было.

Испытуемые получали один из препаратов в 8 ч утра, однократно, в дозе 2 мг (2 мл раствора/1 таблетка). В случайном порядке 9 испытуемых (группа А) принимали сначала рисполепт раствор для приема внутрь, а затем, спустя 14 дней – препарат сравнения – таблетки рисперидона. Другая группа испытуемых (группа В) принимала препараты в обратном порядке. Решение, будет ли доброволец первоначально принимать препарат испытуемый или сравниваемый, было принято случайно. Все испытуемые в период за 1–14 дней до исследования проходили клинико-лабораторное обследование (врачебный осмотр, сбор анамнеза, лабораторные обследования). С целью определения динамики концентрации рисперидона и его метаболита 9-гидроксирисперидона в плазме крови отбор проб крови осуществлялся из кубитальной вены в количестве 5 мл в стеклянные гепаринизированные пробирки до и после приема препарата. Временная схема отбора крови у испытуемых включала 23 пробы в течение 120 часов. Концентрацию рисперидона и его метаболита в плазме крови определяли с помощью высокочувствительной жидкостной хроматографии.

В таблице 2 и на рисунке 3 представлена динамика изменения сывороточных концентраций рисперидона во времени после однократного приема таблеток рисперидона и орального раствора рисперидона (усредненные данные).

Таблица 2. Средние значения фармакокинетических параметров рисперидона после однократного перорального приема 2 мг

Параметр		Оральный раствор	Таблетки	90% ДИ	Mean Ratio, %
AUC _(0-t) , нг*ч/мл	Mean	60,56	44,31	94,58-108,98	73,16
	SD	65,46	49,72		
	CV, %	108,09	112,21		
AUC _(0-inf) , нг*ч/мл	Mean	62,41	57,04	94,51-109,19	91,39
	SD	67,67	64,62		
	CV, %	108,43	113,30		
C _{max} , нг/мл	Mean	11,69	9,18	87,39-103,80	78,53
	SD	5,78	4,62		
	CV, %	49,39	50,39		
t _{max} , ч	Mean	1,02	1,15	80,85-110,42	112,75
	Max	3,00	1,96		
	Min	0,50	0,50		
	Median	1,00	1,00		
T _{1/2} , ч	Mean	4,12	4,01	98,15-109,59	97,33
	SD	6,61	6,68		
	CV, %	160,46	166,69		
K _{el} , 1/ч	Mean	0,269	0,231	96,50-104,62	85,87
	SD	0,105	0,09		
	CV, %	38,79	41,09		
<i>Примечание.</i> Mean - среднее арифметическое; SD - стандартное отклонение; CV - коэффициент вариации, =SD/Mean*100; Max и Min - максимальное и минимальное значение из полученных; Median - медиана.					

Среднее значение максимальной концентрации рисперидона в крови после применения орального раствора составляет 11,69 нг/мл; время, необходимое для достижения максимальной концентрации препарата в крови при применении раствора равно 1,02 часа. Максимальная концентрация рисперидона в крови после применения таблеток выявляется в среднем через 1,15 часа и составляет 9,18 нг/мл, что на 21,5% ниже по сравнению с аналогичными фармакокинетическими параметрами раствора рисперидона. Очевидно, что таблетки риспери-

дона не обеспечивают максимального уровня концентрации, наблюдаемого после применения раствора. Средняя площадь под фармакокинетической кривой рисперидона после применения раствора также достоверно больше площади под кривой таблетированного препарата – 60,56 и 44,31 нг*ч/мл соответственно.

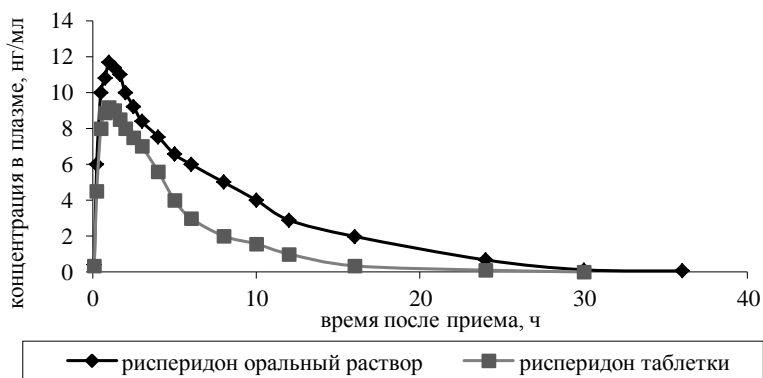


Рис. 3. Динамика концентрации рисперидона в плазме крови после однократного перорального приема 2 мг изучаемых препаратов

Аналогичная закономерность прослеживается и при анализе концентрации основного метаболита рисперидона – 9-гидроксирисперидона в крови.

Из результатов исследования видно, что все параметры, характеризующие всасывание рисперидона, его распределение и элиминацию в организме (C_{max} , t_{max} , AUC) при приеме изучаемых лекарственных форм для раствора рисперидона и таблеток рисперидона различны, причем эти различия связаны с более высокими значениями C_{max} , t_{max} и AUC рисперидона в случае применения раствора.

Полученные результаты не позволяют сделать вывод о совпадении основных фармакокинетических параметров и о биоэквивалентности исследуемых лекарственных форм. Оральный раствор обладает лучшими фармакокинетическими характеристиками, позволяющими более надежно достичь стационарного уровня концентрации препарата. Рисперидон в виде раствора для приема внутрь всасывается более полно из лекарственной формы, уровень максимальной концентрации в крови и

время, в течение которого рисперидон находится в пределах терапевтической концентрации в организме, существенно выше, чем при применении таблеток. Таким образом, генерическая копия рисперидона – таблетки «Сизодон» фармакокинетически и терапевтически неэквивалентны оригинальному оральному раствору рисперидона «Рисполепт».

Клинико-экономический анализ фармакотерапии шизофрении.

Сравнительные клинико-экономические исследования были основаны на фармакоэкономическом моделировании или создании «дерева решений». Оценка «дерева решений» осуществлялась по 2 параметрам: производимая выгода (в денежном/эффективном эквиваленте) с вероятностью выполнения решения. Полученный результат высчитывался путем умножения выгоды результата на его вероятность. Стоимость каждого узла решений оценивалась дополнительно. Основные клинические параметры, использованные для фармакоэкономических исследований: комплаентность, эффективность, переносимость лекарственного средства, частота рецидивов и неблагоприятных событий, а также сопутствующая терапия. Динамика состояния пациентов в модели лечения хронической шизофрении описывалась на протяжении 12 месячных циклов (рис. 4).

Клинико-экономический анализ проведен с максимальным учетом всех возможных прямых расходов на лечение. Приведены данные, рассчитанные на основании результатов привычной реальной клинической практики, предложены модельные расчеты. Данные о продолжительности рецидивов, требовавших госпитализацию, были получены из казахстанских публикаций, касающихся эпидемиологических исследований. На основании данных этих исследований была рассчитана средняя продолжительность пребывания в стационаре. Данные по рецидивам, не требовавшим госпитализации, в литературе не были найдены, потому было использовано мнение клинических экспертов.

Как правило, проведение антипсихотической терапии сопровождается определенными побочными эффектами, требующими адекватной коррекции. Была также рассчитана стоимость лечения этими дополнительными препаратами в связи с чем смоделирована ситуация, когда коррекционная терапия назначалась как комплаентным, так и некомплаентным больным на весь временной период анализа – 12 мес. В случае непереносимости, недостаточной эффективности или вследствие других причин производилась замена на другой препарат, при этом терапия антипсихотиком предыдущей линии отменяется. При этом было сделано допущение, что препаратом замены будет клозапин.

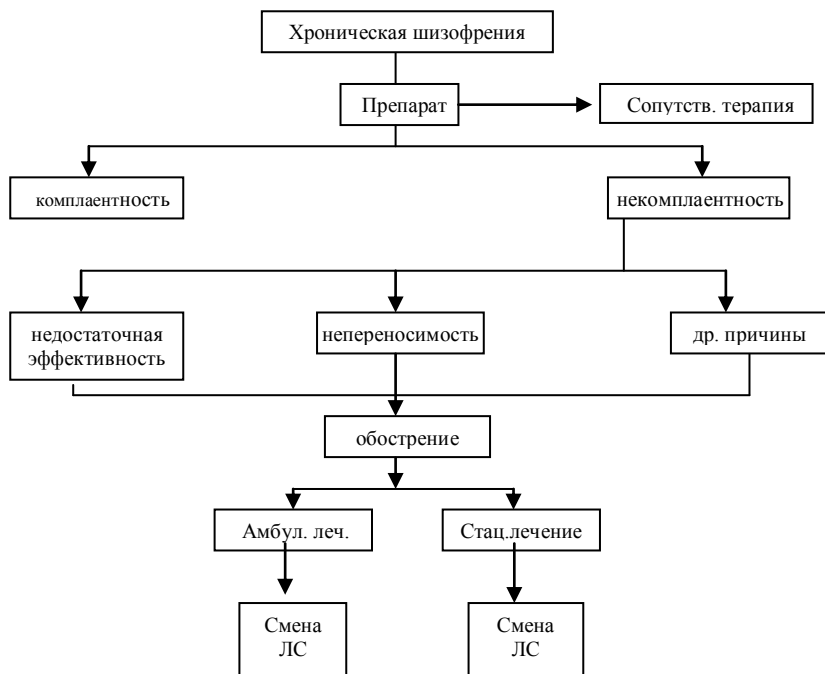


Рис. 4. Модель анализа решений для экономической оценки антипсихотиков в лечении больных хронической шизофренией

При сравнительном клинко-экономическом анализе терапии шизофрении амисульпридом и рисперидоном было выявлено, что амисульприд является более эффективным и безопасным, чем рисперидон (по критериям комплаентности, недостаточной эффективности, частоте обострений и количеству госпитализаций). По приведенным результатам клинко-экономического анализа показатель стоимость-эффективность составил для амисульприда 427 024 тенге, для рисперидона – 898 738 тенге. Стоимостные показатели у амисульприда были меньшими, чем у рисперидона, что обусловлено эффективностью и безопасностью препарата, лучшим терапевтическим его ответом по сравнению с рисперидоном. Проведенный анализ показывает, что амисульприд представляет собой наиболее фармакоэкономически эффективный вариант лечения больных шизофренией, ранее перенесших рецидивы, требовавших госпитализации.

Моделирование медицинских исходов при шизофрении представляет особую проблему в связи со сложностью заболевания, его широким диапазоном влияния на утилизацию ресурсов здравоохранения и относительной недостаточностью согласующихся клинических данных по важным параметрам. В проведенном анализе одним из основных предположений (допущений) было повышение приверженности больного к лечению. Вероятность улучшения комплаентности в сравнении с существующими режимами лечения подразумевает, что более высокая первоначальная стоимость может быть возмещена снижением частоты рецидивов. Повышение комплаентности к амисульприду может привести к увеличению клинических выгод и, таким образом, изменить соотношение затрат и эффективности.

По аналогичному дизайну был проведен сравнительный клинико-экономический анализ терапии галоперидолом и палиперидоном, а также палиперидолом и арипипразолом. С учетом стоимости препаратов, стоимости одного дня госпитализации в клинике, принимая во внимание эффективность терапии, которая определяла длительность пребывания пациентов в клинике, также, как и стоимость сопутствующей терапии, рассчитывалась стоимость «успеха» и «неудачи» терапии шизофрении галоперидолом и палиперидоном (рис. 5).



Рис. 5. Дерево решений при определении эффективности затрат на лечение шизофрении (палиперидон/галоперидол)

Учитывая несоизмеримо более высокую эффективность палиперидона, этой небольшой разницей в цене между двумя стратегиями

(2,5%) можно пренебречь и с уверенностью утверждать, что стоимость лечения шизофрении палиперидоном и галоперидолом одинакова, но с разной эффективностью, которая составляет 77% для палиперидона и только 48% для галоперидола.

Эффективность стратегии лечения шизофрении, когда терапию начинали с применения арипипразола, составила 68% (состояние 17 из 25 больных к концу 8-ой недели терапии оценивалось как ремиссия). Стоимость одного успешно пролеченного больного составила 197 232 тенге. Затраты на терапию, при которой стартовый препарат (в данном случае арипипразол) оказался неэффективным, составили 160 000 тенге. Эта сумма включает не только стоимость госпитализации, стоимость неудачного курса арипипразола и стоимость препаратов, назначенных после арипипразола, но также и стоимость купирования выраженного двигательного возбуждения в начале терапии (рис. 6).

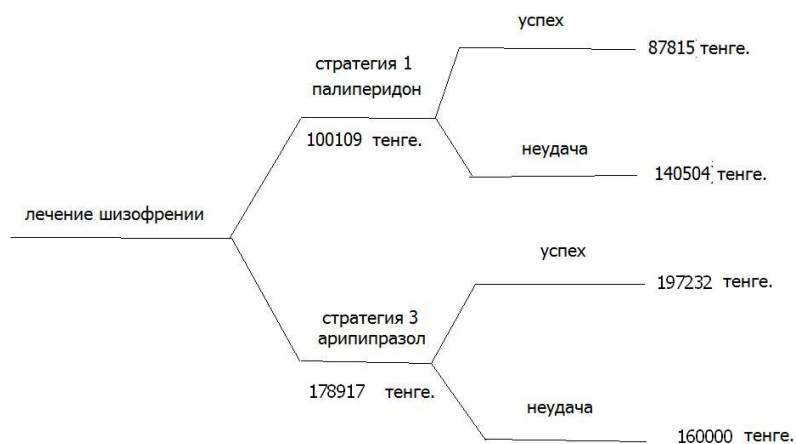


Рис. 6. Дерево решений при определении эффективности затрат на лечение шизофрении (палиперидон/арипипразол)

Таким образом, эффективность затрат на лечение шизофрении в зависимости от стартовой терапии составляет 100 109 тенге для палиперидона, 178 917 тенге – для арипипразола и 97 674 тенге – для галоперидола. С этой точки зрения, палиперидон очевидно является препаратом, обеспечивающим оптимальное соотношение стоимость/эффективность при лечении шизофрении в условиях, сложившихся на современном фармацевтическом рынке РК.

Был также проведен клинко-экономический анализ использования различных лекарственных форм рисперидона для определения средней стоимости прямых расходов специализированной клиники на лечение 100 больных шизофренией в течение года.

Больные, у которых стартовой терапией был рисперидон (оригинальный оральный раствор), придерживались предписанного лечения гораздо лучше больных, которых начали лечить таблетками рисперидона (генерическая копия). Так, 64,4% больных, принимавших раствор рисперидона, оставались на этом препарате в течение 12 месяцев. У 35,6% пациентов, принимавших раствор рисперидона, препарат был отменен из-за непереносимости. Следует отметить, что средняя продолжительность комплаентного периода у этих больных составила более 9 месяцев. Пациенты, которым в качестве стартовой терапии был назначен рисперидон в таблетках, переносили лечение гораздо хуже. Только 32% больных продолжили лечение этим препаратом в течение всего периода, включенного в анализ. Более чем у 67% больных появились причины для отмены препарата, и средняя продолжительность периода, в течение которого эти больные были привержены терапии, была существенно меньше по сравнению с аналогичным периодом у больных, принимавших раствор рисполепта.

В таблице 3 представлены данные о клинической эффективности лечения длительного лечения шизофрении в терминах длительности и частоты госпитализации.

Таблица 3. Показатели эффективности лечения разными лекарственными формами рисперидона

Препарат	Параметр	Количество госпитализаций в год	Количество дней стационарного лечения
Рисперидон оральный раствор	Комплаентные пациенты	1,3	45,6
	Некомплаентные пациенты	2,4	50
Рисперидон таблетки	Комплаентные пациенты	1,3	63,8
	Некомплаентные пациенты	2,6	86,7

Очевидно, что эффективность терапии, включающей рисполепт (оральный раствор), была существенно выше, если критерием эффективности служили продолжительность госпитализации и частота обострений заболевания.

Несмотря на более высокую стоимость собственно медикаментозной терапии, общая стоимость затрат на лечение 100 больных шизофренией в год оральным раствором рисперидона ниже по сравнению с таблетками рисперидона (40,09 и 43,8 млн. тенге соответственно). Разница между сравниваемыми лекарственными формами рисперидона становится еще более очевидной при сравнении затратоэффективности раствора и таблеток рисперидона: стоимость одного успешно пролеченного больного шизофренией в год обходится государству 626 377 тенге, если применять оригинальный рисполепт оральный раствор, и 1 683 838 тенге, если больной принимает генерический рисперидон в таблетках. Низкая эффективность затрат таблеток рисперидона обусловлена высокой частотой смены препарата, продолжительной госпитализацией и высокой стоимостью коррекции побочных эффектов препарата.

Эпидемиологические аспекты шизофрении в Республике Казахстан и система оказания стационарной психиатрической помощи больным шизофренией. В 2010–2014 гг. осуществлялась работа по совершенствованию фармакотерапии шизофрении в стационарных условиях в Республике Казахстан и внедрение результатов фармакоэкономического анализа в систему лекарственного обеспечения больных шизофренией в республике. В этот период под кураторией Республиканского центра психиатрии психиатры Казахстана участвовали в двух международных исследованиях – PILAR и HospiPalm (Clinical Study Report R092670SCH4017, Synoptic Study Report R076477SCH4016), а также значительно углубили опыт применения атипичных антипсихотиков (арипипразол, амисульприд, палиперидон, кветиапин), включая пролонгированные формы атипичных нейролептиков. Отражением этого явилось повышение количества научных публикаций и методических рекомендаций, посвященных эффективности и безопасности применения современных антипсихотических препаратов (на 40% по сравнению с предыдущими годами).

Материалы и результаты исследований, проведенных на предшествующих этапах диссертационной работы, определили направления и стратегии реформирования психиатрической помощи в республике. Усилия психиатрической службы РК в эти годы, в соответствии с рекомендациями ВОЗ по расширению доступности и улучшению каче-

ства использования психотропных средств, были направлены на улучшение качества помощи лицам с психическими расстройствами. Приоритетной задачей являлось расширение доступа к ограниченному набору «основных психотропных средств». Реализация направлений реформирования осуществлялась в рамках образовательных, управленческих и регулирующих стратегий.

В рамках образовательных стратегий в период 2013–2015 практически все регионы Казахстана участвовали в серии семинаров, посвященных обучению навыкам психосоциальной работы, которые впоследствии нашли широкое отражение в повседневной практике. Методологической основой семинаров являлись труды германского психиатра Й. Боймля. Результаты адаптации его трудов нашли отражение в отечественном руководстве по ведению психообразовательных групп при шизофрении. В этот период также были опубликованы фармакоэкономические исследования, проведенные в Казахстане, показавшие необходимость рационализации подходов к терапии шизофрении с использованием как типичных, так и атипичных антипсихотиков.

Стратегии в области управления ставили своей задачей оказать положительное влияние на практику использования лекарственных средств путем широкого внедрения клинических рекомендаций, а также моделей клинико-экономического анализа при формировании лекарственных формуляров. В исследуемый период в РК с участием ведущих специалистов, научных сотрудников кафедр психиатрии, психотерапии и наркологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова и Казахстанско-Российского медицинского университета были разработаны и изданы методические рекомендации, посвященные вопросам рациональной фармакотерапии шизофрении и использованию современных атипичных антипсихотиков в лечении больных шизофренией. Важной особенностью этих рекомендаций стало использование результатов международных доказательных исследований и мета-анализов для описания конкретных клинических ситуаций и эффективности использования препаратов.

Проведение клинико-экономического анализа применения лекарственных средств и медицинских услуг в психиатрическом стационаре являлось еще одним важнейшим элементом управления качеством фармакотерапии. В Республике Казахстан с 2013 г. отбор лекарственных средств был возложен на Формулярную комиссию (Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 декабря 2013 года № 723; Приказ Министра здравоохранения и социального разви-

тия Республики Казахстан от 6 декабря 2016 года № 1037 «Об утверждении Положения о Форумлярной комиссии Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан»).

Основной задачей Форумлярной комиссии Министерства является разработка и обновление Казахстанского национального лекарственно-го форумляра – перечня лекарственных средств с доказанной клинической эффективностью и безопасностью, сформированного для оказания гарантированного объема бесплатной медицинской помощи с указанием предельных цен. Национальный форумляр является обязательной основой для разработки и утверждения лекарственных форумляров в организациях здравоохранения. В психиатрических стационарах РК были созданы специальные форумлярные комиссии, отвечающие за проведение комплексной клинической и экономической оценки (мониторинга) применения лекарственных средств и медицинских услуг с использованием разработанной клинико-экономической модели.

В рамках развития регулирующих стратегий на основании полученных результатов исследования были подготовлены предложения для Плана мероприятий по развитию службы психического здоровья Республики Казахстан на 2017–2019 годы (на момент написания диссертации находится на утверждении в Министерстве здравоохранения Республики Казахстан). Ряд предложенных направлений развития и конкретных мероприятий были ориентированы на обеспечение выполнения следующих положений:

- основные лекарственные средства для лечения психических заболеваний должны быть доступны для всего населения РК;
- лекарственные средства должны быть безопасны, эффективны и иметь надлежащее качество;
- лекарственные средства должны рационально назначаться врачами и применяться пациентами.

Психиатрическая служба Республики Казахстан представлена специализированными психиатрическими бригадами скорой медицинской помощи, стационарными психиатрическими учреждениями и отделениями, а также сетью учреждений, оказывающих амбулаторную и внестационарную психиатрическую помощь. На 01.01.2015 г. в Республике Казахстан функционировало 29 психиатрических организаций. В стационарную психиатрическую сеть республики входят 14 психиатрических стационаров, в том числе две республиканские организации: Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии (РНПЦПН), Республиканская психиатрическая больница специализированного типа с интенсивным наблюдением (РПБСТИН); 15

психоневрологических диспансеров со стационарными отделениями, 7 психиатрических отделений общей лечебной сети, наркологические и противотуберкулезные отделения.

Внебольничную психиатрическую помощь населению республики оказывают 15 психоневрологических диспансеров, 14 диспансерных отделений психиатрических больниц, 187 психиатрических кабинетов, 32 психотерапевтических кабинета, 78 специализированных психиатрических бригад скорой медицинской помощи, 2 лечебно-трудовые мастерские на 53 места, 16 дневных стационаров на 945 мест.

В Республике Казахстан в 2010–2014 гг. происходила реструктуризация психиатрической сети. С 19 до 15 (на 21%) уменьшилось число ПНД как самостоятельных юридических лиц, они были преобразованы путем присоединения к областной психиатрической организации. Коечный фонд психиатрических больниц и стационарных психиатрических отделений сократился на 830 коек (на 8,7%). Обеспеченность психиатрическими койками в учреждениях, оказывающих специализированную психиатрическую помощь, на 10 тыс. населения, по отчетным данным, составила: в 2010 г. – 5,8; в 2011 г. – 5,6; в 2012 г. – 5,3; в 2013 г. – 5,2; в 2014 году – 5,0. Работа койки в психиатрическом стационаре составила в 2010 г. – 344,2 дня, в 2011 г. – 342,7, в 2012 г. – 337,9, в 2013 г. – 339,4, в 2014 г. – 353,2 дня.

В Республике Казахстан с 2010 г. по 2014 г. сократилось число психиатрических (на 2%) и психотерапевтических (на 13,5%) кабинетов и мест в лечебно-трудовых мастерских (на 22,1%). Однако на этом фоне существенно (на 22,7%) увеличилось число мест в дневных стационарах и, соответственно, число пролеченных больных. Так, в дневных стационарах в 2010 году было пролечено 5711 больных, в 2011 г. – 5884 больных, в 2012 – 6540 больных, в 2013 г. – 6754 больных, в 2014 г. – 7773 больных. Прирост числа пролеченных больных за 5 лет составил 36,1% (более двух тысяч человек).

Число врачей-психиатров в РК составляло: в 2010 г. – 833 человека (0,5 на 10 тыс. населения), в 2011 г. – 699 (0,4), в 2012 г. – 732 (0,4); в 2013 г. – 746 (0,4), в 2014 г. – 785 (0,5 соответственно). В целом в республике наблюдается стабильное число психиатров – 0,4–0,5 на 10 тыс. населения. Число врачей-психотерапевтов составляло: в 2010 г. – 79 человек (0,05 на 10 тыс. населения), в 2011 г. – 88 (0,05), в 2012 г. – 72 (0,04); в 2013 г. – 70 (0,04), в 2014 г. – 61 (0,03). Число медицинских психологов составляло: в 2010 г. – 31 человек (0,02 на 10 тыс. населения), в 2011 г. – 40 (0,02), в 2012 г. – 30 (0,02); в 2013 г. – 26 (0,01), в 2014 г. – 25 (0,01).

Таким образом, по своей структурно-функциональной организации развитие психиатрической сети в Республике Казахстан в целом соответствует современным тенденциям деинституционализации и децентрализации психиатрической помощи, с развитием стационарзамещающих технологий и приближением помощи к населению: сокращение коечного фонда за 2010–2014 гг. составило 8,7%, число мест в дневных стационарах увеличилось на 22,7%, обеспеченность населения психиатрическими койками – 5,0 на 10 тыс. населения, обеспеченность врачами-психиатрами – 0,5 на 10 тыс. населения, врачами-психотерапевтами – 0,03 на 10 тыс. населения.

Было проведено исследование региональных особенностей состояния психического здоровья населения Республики Казахстан. Изучены основные показатели психического здоровья населения Республики Казахстан в период с 2010 по 2014 гг.

В Республике Казахстан число впервые заболевших лиц, так же, как и уровень первичной заболеваемости всеми психическими расстройствами (ПР), уменьшились за пять лет практически вдвое – с 19 951 человек в 2010 г. до 10 191 в 2014 году (на 48,9%), или с 122,2 на 100 тыс. населения до 58,9 на 100 тыс. населения соответственно (на 51,8%). Первичная заболеваемость шизофренией в Республике Казахстан с 2010 по 2014 годы уменьшилась 1039 до 737 человек (на 29,1%), или с 6,3 до 4,3 случаев на 100 тыс. населения (на 31,7%).

Показатели первичной заболеваемости всеми психическими расстройствами в Республике Казахстан был в 2,8–5,2 раза ниже, чем аналогичные показатели в России. При этом уровень первичной заболеваемости шизофренией в РК ниже, чем в России, всего в 1,5–2 раза, а удельный вес шизофрении в структуре первичной заболеваемости всеми ПР, наоборот, в 2–2,5 раза превышает аналогичный общероссийский показатель.

При этом в динамике за 5 лет можно отметить тенденции, характерные для обеих стран – снижение первичной заболеваемости всеми ПР, более выраженное в РК (на 51,8%), чем в РФ (на 11,6%), снижение первичной заболеваемости шизофренией, также более выраженное в РК (на 31,7%), чем в РФ (на 14,1%). И если в России удельный вес шизофрении в структуре первичной заболеваемости всеми ПР оставался в целом стабильным, то в РК можно видеть отчетливую тенденцию к росту этого показателя в последние годы.

Численность контингента наблюдаемых психиатрической службой больных, так же, как и регистрируемый уровень общей заболеваемости всеми психическими расстройствами (ПР), претерпели за пять лет существенные изменения. Очевидно значительное уменьшение и

абсолютного числа больных (на 31%), и показателя распространенности (на 32%) с 2011 по 2012 год, что связано с изменением порядка регистрации заболеваемости – исключением из отчетных форм пациентов, находящихся на консультативном наблюдении, составлявших до 2012 года примерно треть от общего контингента зарегистрированных больных. Вместе с тем, наблюдается и общая тенденция к ежегодному постепенному снижению заболеваемости всеми психическими расстройствами. Так, и в 2013, и в 2014 году отмечается отрицательный прирост общей заболеваемости в абсолютных значениях (–1,5% и –1% в год соответственно) и в расчете на численность населения (–2% и –3% соответственно).

Общая заболеваемость шизофренией в Республике Казахстан с 2010 по 2014 годы уменьшилась 40 418 до 37 186 человек (на 8,0%), или с 245,8 до 213,5 случаев на 100 тыс. населения (на 13,1%).

Показатели общей заболеваемости всеми ПР в РК в 1,7–2,5 раза ниже, чем аналогичные показатели в России. Уровень общей заболеваемости шизофренией в РК ниже, чем в России, в 1,4–1,6 раза, а доля шизофрении в структуре общей заболеваемости всеми ПР, наоборот, превышает аналогичный общероссийский показатель (на 12%–14% в 2010–2011 гг. и на 53%–59% в 2012–2014 гг.).

При этом в динамике за 5 лет можно отметить тенденции, характерные для обеих стран – снижение общей заболеваемости всеми ПР (более выраженное в РК – на 37,8%, чем в РФ – на 4,4%, за счет изменившейся в РК системы регистрации заболеваемости), снижение общей заболеваемости шизофренией (также более выраженное в РК – на 13,1%, чем в РФ – на 3,6%). И если в России доля шизофрении в структуре общей заболеваемости всеми ПР остается довольно стабильным (12,0–12,1%), то в РК она выросла за 5 лет на 40%.

Традиционный подход к оценке эффективности стационарного лечения основан на анализе фактических данных большого числа госпитализированных больных, включая клинический диагноз, пол, возраст, длительность и стоимость лечения. Из всех перечисленных параметров именно длительность госпитализации испытывает на себе влияние практически всех факторов и используется в качестве критерия группировки и оценки случаев госпитализации. Нами были проанализированы показатели средней длительности стационарного лечения больных шизофренией во всех районах республики.

Средний срок стационарного лечения больного шизофренией Республике Казахстан снизилась с 77,6 в 2010 году до 69,2 дней в 2014 году. Для сравнения, в РФ этот же показатель составлял в 2010 г. 106,1 дней, в 2011 г. – 107,7 дней. Эти данные, в комплексе с показателями

увеличения работы дневных стационаров, позволяют заключить, что в республике наблюдается отчетливая тенденция к замене госпитализации в стационар больных относительно легкими формами заболеваний и с профилактической целью альтернативное обследование и лечение в амбулаторных условиях или в дневном стационаре.

Эффективность оказания психиатрической помощи в стационаре больным шизофренией отражается также в динамике показателей регоспитализаций. Повторность поступления больных с шизофренией в Республике Казахстан снизилась с 57,5% в 2010 году до 38,4% в 2014 году (в 1,5 раза). Для сравнения, в России этот показатель, по данным разных авторов, составлял от 28,6% до 26,9%.

Число инвалидов вследствие психических расстройств в республике за 5 лет увеличилось на 19% в абсолютных значениях, и на 12% в расчете на численность населения. В связи с упомянутым выше изменением порядка регистрации психиатрической заболеваемости, доля инвалидов в общем контингенте больных, находящихся на динамическом наблюдении, выросла с 26% до 81%. В группе больных шизофренией общее число инвалидов увеличилось на 10%, в расчете на численность населения – всего на 4%. Доля инвалидов среди контингента больных шизофренией постепенно увеличилась с 44% до 55%.

Наблюдается снижение числа первично признанных инвалидами пациентов с психическими расстройствами: это снижение составило 12% в абсолютных значениях и 18% в расчете на численность населения. Еще более выраженной была аналогичная тенденция в группе больных шизофренией: число первично инвалидизированных больных за 5 лет сократилось на 25% в абсолютных значениях и на 30% в расчете на численность населения. Таким образом, благоприятная динамика последних показателей может служить определенным подтверждением гипотезы о долгосрочной эффективности рациональной психофармакотерапии с расширением использования современных антипсихотиков второго поколения на уровне Республики Казахстан.

Еще одним показателем, отражающим качество оказания психиатрической помощи, является число больных, снятых с наблюдения в связи с выздоровлением или выраженным улучшением. Показатели больных шизофренией, снятых с учета в связи с выздоровлением или стойким улучшением, по Республике Казахстан увеличились вдвое в 2011 году по сравнению с 2010 годом (с 0,2 до 0,4 на 100 тыс. населения), и в дальнейшем оставались стабильными на уровне 0,4 случаев на 100 тысяч населения.

Таким образом, исследование динамики заболеваемости психическими расстройствами и других ключевых показателей, определение круга основных проблем, имеющихся в работе психиатрической службы, являются основой мероприятий по повышению эффективности работы учреждений психиатрического профиля и оказанию медико-социальной помощи лицам с психическими расстройствами.

Для повышения эффективности оказания психиатрической помощи населению Республики Казахстан – своевременного выявления первично заболевших пациентов шизофренией, уменьшения числа находящихся на диспансерном наблюдении больных, необходимо улучшить укомплектованность лечебно-профилактических учреждений врачами-психиатрами и психотерапевтами, проводить работу по децентрализации оказания психиатрической помощи с усилением внебольничного звена; продолжить внедрение ресурсосберегающих технологий и интеграцию психиатрической помощи в первичную медико-санитарную сеть. Немаловажное значение имеет также использование современных атипичных антипсихотических препаратов, улучшающих compliance и формирующих лучший ответ на терапию.

ВЫВОДЫ

1. При анализе назначений лекарственных средств при стационарном лечении шизофрении с использованием индикаторов качества было установлено, что в большинстве изученных случаев лечения (62%) обнаруживалась полипрагмазия: количество ЛС, назначенных на одного больного, составляло более 6 препаратов.
 - 1.1. Из всех назначенных препаратов среднее число антипсихотиков составляло 3,2 на одного больного, при этом доля генерических препаратов составила 34,8% – 37,2%, а применение препаратов, входящих в перечень ЖВЛС, – 89,2%.
 - 1.2. Среди всех применяемых антипсихотических препаратов преобладали типичные нейролептики, но их доля уменьшалась с 70,3% в 2006 году до 60,0% в 2009 году; количество применяемых атипичных антипсихотиков, наоборот, увеличилось с 29,7% в 2006 году до 40,0% в 2009 году.
 - 1.3. Несмотря на назначения атипичных антипсихотиков, предупреждение возможных побочных эффектов проводилась необоснованным назначением большого количества препаратов, включая тригексифенидил, ноотропные препараты, витамины, аналептики.
2. В открытом сравнительном исследовании клинической эффективности и безопасности антипсихотиков I и II поколения динамика редукции

среднего балла по шкале PANSS и характер ремиссии показали статистически достоверные преимущества арипипразола и палиперидона в сравнении с галоперидолом по эффективности, переносимости и безопасности ($p \leq 0,05$).

3. В сравнительном исследовании терапии амисульпридом и галоперидолом были показаны преимущества амисульприда как по эффективности (количество респондеров), так и по профилю переносимости и безопасности (низкая частота побочных явлений), которые дают основания рекомендовать амисульприд в качестве препарата выбора для лечения стационарного контингента больных с шизофренией.
4. Исследование биоэквивалентности оригинального препарата – орального раствора рisperидона «Рисполепт» и генерика – таблеток рisperидона для приема внутрь «Сизодон» показало отсутствие у них фармакокинетической и терапевтической эквивалентности:
 - 4.1. Все параметры, характеризующие всасывание рisperидона, его распределение и элиминацию в организме (C_{max} , t_{max} , AUC) при приеме изучаемых лекарственных форм для раствора рisperидона и таблеток рisperидона различны, причем эти различия связаны с более высокими значениями C_{max} , t_{max} и AUC рisperидона в случае применения раствора.
 - 4.2. Рisperидон оральный раствор обладает лучшими фармакокинетическими характеристиками, позволяющими более надежно достичь стационарного уровня концентрации препарата (явно выраженное плато на фармакокинетической кривой).
 - 4.3. Рisperидон в виде раствора для приема внутрь всасывается более полно из лекарственной формы, уровень максимальной концентрации рisperидона в крови и время, в течение которого рisperидон находится в пределах терапевтической концентрации в организме, существенно выше, чем при применении таблеток рisperидона.
 - 4.4. Отсутствие фармакокинетической эквивалентности приводит к существенной разнице в клинической эффективности раствора и таблеток рisperидона, что отражается в уровне комплаентности пациентов: у 74% больных, принимавших таблетки рisperидона, лечение было прервано из-за недостаточной эффективности и большого числа побочных эффектов, а 64% больных, которым был назначен оральный раствор рisperидона, продолжали принимать этот препарат в течение 12 месяцев, демонстрируя высокую эффективность и безопасность лечения.
5. При терапии больных шизофренией более эффективным и безопасным, чем рisperидон, является амисульприд, который одновременно имеет

и фармакоэкономическое преимущество: клинико-экономический показатель «стоимость-эффективность» составил для амисульприда 427 024 тенге, а для рисперидона – 898 738 тенге.

6. Фармакоэкономический анализ использования при лечении шизофрении арипипразола, палиперидона и галоперидола свидетельствует о сопоставимости арипипразола, палиперидона по эффективности и безопасности и преимуществе их по сравнению с галоперидолом, но фармакоэкономическом преимуществе палиперидона: стартовая терапия палиперидоном составляет 100 109 тенге, арипипразолом – 178 917 тенге, а галоперидолом – 97 674 тенге. Палиперидон очевидно является препаратом, обеспечивающим оптимальное соотношение стоимость/эффективность при лечении шизофрении в условиях, сложившихся на современном фармацевтическом рынке Республики Казахстан.
7. Фармакоэкономический эффект генерических и оригинальных антипсихотических препаратов не является идентичным: при более низкой, чем при использовании оригинальных препаратов, клинической эффективности таблеток рисперидона, в стоимостном выражении их назначение больным шизофренией оказывается в 2,7 раза выше, чем стоимость успешной терапии шизофрении оригинальным раствором рисперидона.
8. Результаты фармакоэкономического моделирования говорят о том, что вероятность улучшения комплаентности в сравнении с существующими режимами лечения подразумевает, что более высокая первоначальная стоимость лечения может быть возмещена снижением частоты рецидивов, так, например, повышение комплаентности к амисульприду может привести к увеличению клинических выгод и, таким образом, изменить соотношение затрат и эффективности.
9. Структурно-функциональная организация психиатрической сети в Республике Казахстан в целом соответствует современным тенденциям деинституционализации и децентрализации психиатрической помощи, с развитием стационарзамещающих технологий и приближением помощи к населению: сокращение коечного фонда за 2010–2014 гг. составило 8,7%, обеспеченность населения психиатрическими койками – 5,0 на 10 тыс. населения, число мест в дневных стационарах увеличилось на 22,7%, обеспеченность врачами-психиатрами – 0,5 на 10 тыс. населения, врачами-психотерапевтами – 0,03 на 10 тыс. населения.
10. Анализ показателей заболеваемости и эффективности стационарного лечения больных шизофренией за 2010–2014 гг. показал уменьшение сроков госпитализации с 77,6 до 69,2 дня, сокращение числа повторных госпитализаций с 57,5% до 38,4%, уменьшение числа первично

признанных инвалидами больных шизофренией на 29,8% и увеличении числа лиц, снятых с наблюдения в связи с выздоровлением или выраженным улучшением с 0,2 до 0,4 на 100 000 населения.

Практические рекомендации

1. В индивидуализированной комплексной терапии и реабилитации пациентов с шизофренией рекомендуется назначение менее 4 лекарственных средств. Неприемлемым является назначение более 3 антипсихотических препаратов больному из-за риска возникновения побочных эффектов. Следует избегать назначения корректоров вне показаний, «с профилактической целью», особенно при использовании атипичных антипсихотиков.

2. Препаратами выбора по параметрам эффективности, безопасности и фармакоэкономичности являются атипичные антипсихотики арипипразол и палиперидон в лечении больных шизофренией с острыми психотическими эпизодами и амисульприд – в терапии пациентов хронической шизофренией.

3. Клинически обоснованным является применение оригинального орального раствора антипсихотика «рисперидон», превосходящим генерическую копию таблеток рисперидона по биоэквивалентности, терапевтической и фармакокинетической эквивалентности.

4. Разработанная методология оценки рациональности фармакотерапии на основе индикаторов качества может быть использована для анализа работы и принятия обоснованных управленческих решений как на уровне отдельного психиатрического стационара, так и на уровне хозяйствующего субъекта.

5. Широкое внедрение принципов рационального использования антипсихотиков в лечении больных шизофренией в рамках образовательных программ повышения квалификации для врачей-психиатров и психообразования для пациентов и их родственников позволяет не только существенно повысить качество стационарного лечения больных шизофренией, но и улучшить отдаленный прогноз течения заболевания, что подтверждается сокращением сроков госпитализации, показателями повторности госпитализаций, снижением показателя первичной инвалидизации и увеличением числа лиц, снятых с наблюдения в связи с выздоровлением или выраженным улучшением.

6. Для повышения эффективности оказания психиатрической помощи населению Республики Казахстан – своевременного выявления первично заболевших пациентов шизофренией, снижения частоты регоспитализаций, уменьшения находящихся на диспансерном наблюдении больных, необходимо улучшить укомплектованность лечебно-

профилактических учреждений врачами-психиатрами, продолжить работу по децентрализации психиатрической помощи с усилением внебольничного звена, внедрение ресурсосберегающих технологий и интеграцию психиатрической помощи в первичную медико-санитарную сеть.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Работы, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Алтынбеков К. С. Новые подходы к терапии больных шизофренией (обзор литературы по данным последнего десятилетия) / К. С. Алтынбеков // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 5. – С. 54–59.
2. Алтынбеков К. С. Фармакоэкономические аспекты терапии шизофрении / К. С. Алтынбеков // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 6. – С. 51–55.
3. Алтынбеков К. С. Фармакоэкономические аспекты антидепрессивной терапии (литературный обзор) / А. В. Семке, К. С. Алтынбеков // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2014. – № 1 (82). – С. 71–74.
4. Алтынбеков К. С. Открытое сравнительное нерандомизированное проспективное исследование препаратов рилептид и рисполепт при лечении психотических расстройств шизофренического спектра / К. С. Алтынбеков // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2014. – № 2 (83). – С. 70–73.
5. Алтынбеков К. С. Анализ статистических данных лиц с диагнозом «шизофрения» в Республике Казахстан за период с 2006 по 2008 годы / Н. А. Негай, К. С. Алтынбеков // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2015. – № 3. – С. 32–36.
6. Алтынбеков К. С. Прогностические факторы клинической динамики невротических расстройств по данным эпидемиологического исследования / К. Т. Сарсембаев, К. С. Алтынбеков // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2015. – № 4. – С. 83–86.
7. Алтынбеков К. С. Региональные особенности организации психиатрической помощи населению Республики Казахстан / К. С. Алтынбеков, А. В. Семке, Б. А. Шахметов, Н. А. Негай // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2015. – № 4 (89). – С. 80–82.
8. Алтынбеков К. С. Клиническая эффективность и переносимость нейролептических препаратов первого и второго поколения при

- стационарном лечении больных с шизофренией / К. С. Алтынбеков // Психическое здоровье. – 2016. – № 2 (117). – С. 48–51.
9. Алтынбеков К. С. Исследование эффективности и безопасности нейролептических препаратов первого и второго поколений при стационарном лечении больных шизофренией / К. С. Алтынбеков // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – № 2 (91). – С. 100–104.
 10. Алтынбеков К. С. Клинические аспекты применения амисульприда и галоперидола при стационарном лечении больных с шизофренией / К. С. Алтынбеков // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2016. – № 3. – С. 41–45.
 11. Алтынбеков К. С. Клинические формы невротических развитий личности в городской популяции по данным клинико-эпидемиологического исследования / К. Т. Сарсембаев, К. С. Алтынбеков // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2016. – № 3. – С. 57–60.
 12. Алтынбеков К. С. Клинические особенности и эффективность терапии больных шизофренией рисперидоном и галоперидолом / К. С. Алтынбеков, А. В. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2017. – № 1 (94). – С. 80–84.
 13. Алтынбеков К. С. Анализ назначения нейролептиков у больных с шизофренией с применением "индикаторов качества" в психиатрическом стационаре / К. С. Алтынбеков // Неврологический вестник. – 2017. – Т. XLIX, вып. 1 – С. 17–21.

Монография

14. Алтынбеков К. С. Современные подходы к оптимизации психиатрической помощи больным шизофренией в Республике Казахстан / К. С. Алтынбеков, Н. Г. Незнанов. – Алматы : издательство ТОО «Артикул», 2017. – 184 с.

Работы, опубликованные в других печатных изданиях

15. Алтынбеков К. С. Фармакоэкономическая оценка терапии шизофрении пероральными атипичными антипсихотиками / К. С. Алтынбеков, М. А. Асимов, Г. Е. Байкешева, Т. С. Нургожин // III Съезд психиатров, психотерапевтов, наркологов и медицинских психологов Республики Казахстан, 10-11 сентября 2009 г. – Алматы, 2009. – С. 135–139.
16. Алтынбеков К.С. Фармакокинетическое и клинико-экономическое исследование орального раствора и таблеток рисперидона /

- К. С. Алтынбеков, З. Т. Бектасова, Н. А. Негай, Т. С. Нургожин // III Съезд психиатров, психотерапевтов, наркологов и медицинских психологов Республики Казахстан, г. Алматы, 10-11 сентября 2009 г. : материалы съезда. – Алматы, 2009. – С. 139–143.
17. Алтынбеков К.С. Кризисные состояния и проблема суицидов в современном обществе и Республике Казахстан / К. С. Алтынбеков, Т. С. Букашов, Е. М. Нуркатов // III Съезд психиатров, психотерапевтов, наркологов и медицинских психологов Республики Казахстан, г. Алматы, 10-11 сентября 2009 г. Алматы : материалы съезда. – Алматы, 2009. – С. 175–176.
18. Алтынбеков К. С. Суицид как следствие социально-психологической дезадаптации личности / К. С. Алтынбеков, Т. С. Букашов, Е. К. Миронова, Е. М. Нуркатов // III Съезд психиатров, психотерапевтов, наркологов и медицинских психологов Республики Казахстан, г. Алматы, 10-11 сентября 2009 г. : материалы съезда. – Алматы, 2009. – С.176–178.
19. Алтынбеков К. С. Основные принципы организации психиатрической службы и оценка качества ее деятельности / К. С. Алтынбеков // Судебная и социальная психиатрия. – 2012. – № 1.– С. 109–111.
20. Алтынбеков К. С. О необходимости организации психореаниматологии в психиатрических учреждениях/ К. С. Алтынбеков // Судебная и социальная психиатрия. – 2012. – № 1.– С. 111–115.
21. Алтынбеков К. С. О роли психофармакотерапии с позиции биопсихосоциального представления о шизофрении / К. А. Адильханова, К. С. Алтынбеков, А. А. Махамбетова // Психиатрия, психотерапия және наркология. – 2012. – № 3 (32). – С. 9–13.
22. Алтынбеков К. С., Аутоагрессивное поведение в психиатрическом стационаре / К. С. Алтынбеков, К. А. Адильханова, Д. Т. Попова, Д. А. Ахметова // Психиатрия, психотерапия және наркология. – 2012. – № 3 (32). – С. 13–17.
23. Алтынбеков К. С. Обзор рекомендаций по разработке национальных стратегий превенции суицидального поведения / Ж. К. Касымжанова, А. М. Мусабаева, К. С. Алтынбеков // Медицина (Международный профессиональный журнал). – 2013. – № 8/134. – С. 55–57.
24. Алтынбеков К. С. Современные атипичные нейролептики и их возможности при лечении больных шизофренией / К. С. Алтынбеков // I Съезд психиатров Узбекистана, г. Ташкент,

- 15 мая 2015 г. : материалы съезда, – Ташкент, 2015. – С. 10–17.
25. Altynbekov K. S. Atypical antipsychotics: features modern pharmacotherapy (Review based on literature) / K. S. Altynbekov, A. J. Tolstikova // Proceedings of the 6th European Conference on Biology and Medical Sciences (June 10, 2015). «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. – Vienna, 2015. – P. 21–27.
26. Алтынбеков К. С. Динамика основных показателей (инвалидность, повторность и длительность госпитализации) больных шизофренией при внедрении новых технологий в организации лекарственного обеспечения в Республике Казахстан / К. С. Алтынбеков // Школа В. М. Бехтерева: от истоков до современности : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения Владимира Михайловича Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. – СПб.: Изд. НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2017. – С. 11–13.
27. Алтынбеков К. С. Некоторые показатели динамики первичной и общей заболеваемости шизофренией в Республике Казахстан в 2010–2014 годы / К. С. Алтынбеков // Школа В. М. Бехтерева: от истоков до современности: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения Владимира Михайловича Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. – СПб.: Изд. НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2017. – С. 14–15.