

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
КАЗАХСТАН**

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

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

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

Санкт-Петербург

2017

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ШИЗОФРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	19
1.1. Распространенность и социальная значимость шизофрении в современных условиях	19
1.2. Новые подходы к комплексной терапии шизофрении в рамках биопсихосоциальной парадигмы психических расстройств	27
1.3. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: современные тенденции, проблемы и перспективы	37
1.4. Фармакоэкономические аспекты лечения шизофрении антипсихотиками I и II поколения	63
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	72
2.1. План, организация и материалы исследования	72
2.1.1. Методология и методы исследования	87
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРАКТИКИ НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ «ИНДИКАТОРОВ КАЧЕСТВА» ПРИ СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ	110
3.1. Анализ практики использования лекарственных средств при стационарном лечении больных шизофренией	110
3.2. Анализ частоты использования антипсихотиков и корректоров при стационарном лечении больных шизофренией	123
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ В ПСИХИАТРИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ	135
4.1. Сравнительное исследование клинической эффективности и безопасности антипсихотиков I и II поколения	135
4.2. Исследование эффективности и безопасности применения амисульприда и галоперидола у больных шизофренией	145
4.3. Исследование биологической и терапевтической эквивалентности орального раствора и таблеток рisperидона	154
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ	167
5.1. Фармакоэкономический анализ сравнительной терапии амисульпридом и рисперидоном	167

5.2. Сравнение эффективности затрат, связанных с терапией шизофрении препаратами галоперидол, палиперидон и арипипразол	175
5.3. Клинико-экономический анализ сравнительной терапии орального раствора и таблеток рисперидона.....	179
ГЛАВА 6. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ШИЗОФРЕНИИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН И СИСТЕМА ОКАЗАНИЯ СТАЦИОНАРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ШИЗОФРЕНИЕЙ.....	186
6.1. Совершенствование фармакотерапии шизофрении в стационарных условиях в Республике Казахстан и внедрение результатов фармакоэкономического анализа в систему лекарственного обеспечения больных шизофренией в республике	187
6.2. Реструктуризация психиатрической службы в Республике Казахстан	208
6.3. Динамика общей и первичной заболеваемости шизофренией в Республике Казахстан в 2010–2014 гг.	212
6.4. Организация стационарной психиатрической помощи больным шизофренией в Республике Казахстан и анализ показателей ее эффективности.....	221
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	233
ВЫВОДЫ.....	255
Практические рекомендации	259
Обозначения и сокращения.....	261
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	263
Приложение 1	327
Приложение 2	328
Приложение 3	359
Приложение 4	360

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Совершенство оказания психиатрической помощи определяется необходимостью предупреждения отрицательных социально-значимых последствий психических болезней и снижения общих финансовых затрат при оказании психиатрической помощи. По данным Ястребова В.С. и соавт. (2009) наряду с прямыми затратами, связанными с лечением и инвалидизацией психически больных, следует учитывать и косвенные потери. Психически больные часто не способны получить достаточное образование, создать или поддерживать семью, выполнять квалифицированную работу. До 30% больных с хроническими психическими заболеваниями злоупотребляют алкоголем или наркотиками. В результате рост психической патологии сопряжен с ростом преступности, безработицы, бездомности, распространением других социально-значимых заболеваний и прочих негативных явлений.

Актуальность настоящего 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 (Авруцкий 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).

Социально-экономическая значимость данной патологии определяется зависимостью больных шизофренией от стационарного лечения, обусловленного психотическим состоянием, реальностью самоповреждения и причинением вреда окружающим (Дресвянников В.Л., 1998; Никитин Л.Н. с соавт., 1999; Положая З.Б., 1999; Жерехова Е.М., 2002; Кадочникова С.В., 2002; Дмитриева Т.Б. с соавт., 2008; Вишневская О.А., 2013; Букреева Н.Д. с соавт., 2016; Rise D.P. et al., 1996; Lauber C. et al., 2003; Mackinnon A. et al., 2004; Fresan A., 2004; Phanthunane P. et al., 2012; Sarlon E. et al., 2012; de Silva J. et al., 2012; Ekman M. et al., 2013; Sado M. et al., 2013; Zhai J. et al., 2013; Feldman R. et al., 2014; Frey S., 2014; Sicras-Mainar A. et al., 2014; Nasrallah H.A. et al., 2015; Kigozi J. et al., 2016;).

Значительная часть больных с хроническим течением болезни находятся в психиатрических стационарах, более четверти больных частично или полностью нетрудоспособны. В системе психиатрической помощи существуют недостатки, связанные с общими причинами (финансовыми, кадровыми, организационными) и недостаточно завершенными мероприятиями по сокращению стационарной помощи в рамках проводимой деинституционализации (Гурович И.Я. с соавт., 2015).

Длительно и часто госпитализирующиеся пациенты нуждаются в комплексном применении психофармакотерапии, психотерапии, активной психологической и социальной реабилитации (Доненко И.Е. и др., 2000; Красильников 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; Турьянов 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), а 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;).

Шизофрения характеризуется различными клиническими проявлениями, что затрудняет подбор конкретного антипсихотика, наиболее подходящего для лечения каждого болезненного случая, особенно у больных шизофренией с преобладанием негативных нарушений в клинической картине (Протасов П.А., 2013; Ханнанова А.Н., 2013; Ширяев О.Ю. с соавт., 2013; Смирнова Д.А. с соавт., 2014; Prikryl R. et al., 2013; Curley A.A., 2014; Szkultecka-Dębek M. et al., 2015).

Фармакотерапия шизофрении на сегодняшний день является одним из наиболее актуальных и разрабатываемых направлений в психиатрии. В настоящее время отсутствует препарат, который мог бы соответствовать потребностям всех пациентов (Мосолов С.Н. с соавт., 2014), в результате чего на практике часто имеет место комбинированный прием препаратов (Azorin J-M. et al., 2008; Kilian R. et al., 2012; Langle G. et al., 2012; Leucht S. et al., 2012 a, b; Takeuchi H. et al., 2012; Ашер-Сванум Х. с соавт., 2012; Данилов Д.С., 2012; Нюсс Ф., 2012; Точиллов В.А. с соавт., 2012; Костерин Д.Н., 2013; Сюняков Т.С., 2013). Деинституционализация психиатрии, 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 Республике Казахстан более половины больных параноидной шизофренией после выписки из стационара нарушают режим поддерживающей психофармакотерапии. Факторы, влияющие на соблюдение режима терапии, представляют собой разнородную группу, включающую характеристики социального функционирования, самого заболевания и проводимой психофармакотерапии. По данным национальных исследований, факторами, негативно влияющими на соблюдение режима поддерживающей терапии больными параноидной шизофренией, является длительность заболевания, частота госпитализации в психиатрический

стационар, наличие группы инвалидности, а так же полипрагмазия. Мотивированные на лечение пациенты, страдающие параноидной шизофренией, лучше соблюдают режим поддерживающей психофармакотерапии (Хамитова А.И., 2007)

В Республике Казахстан применение оригинальных атипичных антипсихотиков ограничено их высокой стоимостью по сравнению с типичными нейролептиками. Современный фармацевтический рынок Казахстана насыщен разнообразными генерическими копиями психотропных средств, характеризующимися невысокой стоимостью со сравнимой клинической эффективностью (Негай Н.А., 2010). Сопоставимые по эффективности и безопасности с оригинальными препаратами, генерики вследствие экономической доступности предпочитают и население, и государство при закупках.

В этих условиях актуальным является проведение фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований, повышающих возможности терапевтических результатов больных шизофренией с использованием ресурсосберегающего потенциала эффективных и безопасных антипсихотических препаратов при научном обосновании клинической целесообразности реструктуризации психиатрического/фармацевтического бюджета для внедрения стандартов психофармакотерапии и совершенствовании оказания психиатрической помощи больным шизофренией в условиях стационара.

Степень разработанности проблемы.

Система оказания психиатрической помощи во всем мире претерпевает серьезные изменения, обусловленные процессом деинституционализации психиатрии (Мак-Дайд Д., Торникрофт Г., 2005; ВОЗ, 2006; Lamb H.R., Wachrach L.L., 2001; Sapouna L., Herrmann P., 2006). Сокращение объемов стационарной психиатрической помощи сопровождается расширением помощи по месту жительства, развитием различных стационарзамещающих технологий, внедрением полипрофессионального подхода к ведению

больных, созданием системы психосоциальной реабилитации и терапии (Гурович И.Я. и др., 1990, 1999, 2004, 2007; Краснов В.Н., Гурович И.Я., 1999; Лиманкин О.В., 2007; Ястребов В.С. и др., 2008), а также рационализацией психофармакотерапии и развитием персонализированного подхода в медикаментозной терапии.

Имеются лишь единичные работы, целостно рассматривающие деятельность различных организационных форм психиатрических служб и разработку современных технологий с целью их предназначения более широкому кругу пациентов конкретной территории (Бабин С.М., 2011; Волчкова Т.Ф., 2013; Букреева Н.Д., 2015).

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). При этом 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.

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 шизофрений.

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.

Научная новизна исследования.

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 арипипразола, 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 рисперидон (Рисполепт) и его генерическую копию (Сизодон).

Разработаны подходы к оптимизации терапии хронической шизофрении с помощью проведения сравнительного клинико-экономического анализа эффективности, безопасности современных атипичных антипсихотиков амисульприда и рисперидона.

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 фармакоэпидемиологических 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 (не более чем у 20% пациентов), 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 шизофрении. 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.

Методология и методы исследования.

Теоретической и методологической основой исследования послужили клинико-психопатологический феноменологический и лонгитудинальный подходы, основанные на трудах российских и иностранных 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.

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), катамнестический, клинико-психологический (психометрический), клинико-эпидемиологический, клинико-экономический, фармако-эпидемиологический, фармакоэкономический, статистический.

Основные положения, 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 выборок 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 фармако-экономических 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 1 статья в зарубежном журнале, входящем в базы научного цитирования Web of Science и Scopus, 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 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. Кащенко.

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 организационно-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 клинико-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 клинико-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 на русском языке и 319 зарубежных публикаций.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ШИЗОФРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Распространенность и социальная значимость шизофрении в современных условиях

При рассмотрении всего спектра психических расстройств исследователи особое внимание уделяли шизофрении, которую Е. Bleuler считал самой интригующей среди всех психических заболеваний, поскольку понимание ее психопатологии позволяет проникнуть в тонкие механизмы функционирования психики как больных, так и здоровых людей. В то же время с годами пришло понимание того, что в вопросах не только этиологии, но и патогенеза психических заболеваний до сегодняшнего дня нет определенности. Все чаще стали звучать высказывания о том, что за 100 лет, прошедших со времени предложенной Е. Kraepelin нозологической парадигмы, не были раскрыты ни этиологические причины, ни патогенез шизофрении, в связи с чем определение этого заболевания и его границы продолжают изменяться до сих пор (Tandon R. et al., 2009), в значительной степени будучи зависимы от включения новых диагностических инструментов и психофармакотерапии, одновременно концептуально меняя содержание существующих научных парадигм (Колесниченко Е.В. с соавт., 2015; Мазо Г.Э. с соавт., 2015). В связи с отсутствием ясных представлений об этиологии шизофрении, проблематичной представляется ее доболезненная профилактика, и на современном этапе научные изыскания направлены на оптимизацию методов терапии путем предотвращения рецидивов во время ремиссий и, тем самым, формирования шизофренического дефекта (Мосолов С.Н. с соавт., 2012; Антохин Е.Ю., 2015; Федоренко О.Ю. с соавт., 2016).

В связи с этим некоторые исследователи стали говорить о неправомерном объединении в рамках шизофрении гетерогенных, различных по течению и исходам клинических форм, содержание которых должно быть

переосмыслено с позиций современных достижений нейронаук; целесообразность этого обосновывается отличием клиники, течения и исхода собственно «Dementia praecox» (лат.) от других заболеваний шизофренического спектра, специфической локализацией мозговых изменений при этом расстройстве, а также терапевтической эффективностью используемой при терапии конкретной группы фармакологических средств (Снедков Е. В., 2003).

Соответственно, вся концепция классификации психической патологии (и шизофрении в частности), построенная на нозологическом принципе, заимствованном из общей медицины (наличие специфического этиологического фактора, патогенеза, общего для всех проявлений болезни и др.), по мнению некоторых ученых, не соответствует реальности. Не существует болезней – существуют синдромы, психозы, дименсии, что для данного этапа развития науки является наиболее оптимальными для клинической практики (Braff D.L. et al., 2013; Kring A.M. et al., 2013; Heckers S. et al., 2013; Kring A.M. et al., 2014; Fonseca-Pedrero E. et al., 2015; Muñoz-Negro J.E. et al., 2015).

Возражая авторам, придерживающимся этой позиции, А.Б. Смулевич с соавт. (2012) подчеркивает, что возможно, в свете некоторых философских, психологических и патофизиологических концепций эти представления могут составить предмет дискуссии, однако по отношению к клинической практике такой подход чреват серьезными последствиями, поскольку может привести к «растворению» группы эндогенных заболеваний в пространстве психогенных, соматогенных и органических психических расстройств.

Несмотря на доминирование в современной западной психиатрии тенденций, которые направлены на ревизию сформировавшихся в XX столетии взглядов на клинику и патогенез многих психических заболеваний и получают свое отражение в очередном пересмотре американской (DSM-5) и подготавливаемой международной классификациях психических болезней (МКБ-11), нельзя не признать, что существует группа психических

расстройств, определяемых как относительно эндогенные. Манифестация и возникновение этих расстройств на современном уровне знаний не может быть удовлетворительно аргументирована одним лишь воздействием экзогенных, ситуационных, психогенных или соматогенных факторов. Существование этой группы соответствует критериям клинической практики, свидетельствующей о том, что аутохтонные расстройства как при своем формировании, так и последующем течении оказываются связанными с определенными внутренними predispositionами (Смулевич А.Б., Ильина Н.А., 2012).

Систематика DSM-5 имеет ряд отличий от предыдущего пересмотра, в частности, наличием количественных оценочных шкал для оценки клинической динамики присутствия и выраженности симптоматики шизофрении. Данные шкалы градуируются баллами от 0 до 4 в течение по 8 симптомам – галлюцинациям, бреду, дезорганизованной речи, негативным, когнитивным и двигательным нарушениям, депрессии и мании. Уход от категориальной диагностики подтипов шизофрении и переход на дименсиональную оценку с появлением данных изменений, является наиболее своевременным для клинической практики и психиатрической науки (Barch D.M. et al., 2013). Однако авторы признают данный подход неполноценным при оценке эффективности лечения, прогноза шизофрении, клинического определения дезорганизованных, параноидных, гебефренических и других нарушений. D.L. Braff et al. (2013) находят эти изменения объективной действительностью, к примеру, за последние 20 лет произошло снижение упоминания подтипов в научной литературе по шизофрении с 27,7% до менее чем 10% публикаций (Braff D.L. et al., 2013).

В настоящее время тенденциями развития и модернизации психиатрической службы являются ее децентрализация и приближение к населению, рост многообразия форм ее оказания, смещение акцента на развитие амбулаторного звена, интеграция психиатрии с соматической медициной, все большая социальная ориентированность в деятельности

психиатрических учреждений. В результате развития стационарорзамещающих технологий внебольничной психиатрии существует тенденция к сокращению числа больничных коек за счет реабилитации хронически психически больных, их выписки и интеграции в общество.

В современной психиатрии приоритетными являются развитие организационных форм, оказывающих помощь непосредственно в сообществе, внедрение психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации, укрепление диспансерного звена при уменьшении использования коечного фонда. Профессиональные сообщества психиатров постоянно указывают на наличие тяжелых проблем в отрасли от неудовлетворительных условий размещения больных в стационарах и отдаленности психиатрических учреждений от мест компактного проживания до отсутствия федеральных стандартов лечения психических расстройств (Резолюция XVI Съезда психиатров России, 2015).

Шизофрения является одним из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной (галлюцинаторно-бредовой, кататоно-гебефренной, аффективной и др.) и негативной (апатия, абулия, алогия, эмоциональная и социальная отгороженность и др.) симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений (памяти, внимания, мышления и др.) и приводящее к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям (Казаковцев Б.А., 2009). По данным эпидемиологических исследований (Александровский Ю.А., Мартынов А.И., 2009) распространенность шизофрении в мире оценивается в пределах 0,8-1,0%. Шизофренией страдает 45 млн. чел. в мире, число новых случаев в год 4,5 млн. чел. Количество больных в 1985-2000 гг. увеличилось на 30%, соответственно росту населения планеты (данные ВОЗ).

В Республике Казахстан первичная заболеваемость шизофренией в 2010 г. составила 6,3 на 100 тыс. населения, а общая – 245,8 на 100 тыс. населения. В г. Алматы на 100 тыс. населения больные шизофренией

составили в 2010 г. – 12,8, в 2014 г. – 6,0 (Статистический сборник РК, 2015). Сопоставление данных по первичной и общей заболеваемости шизофренией в Республике Казахстан (см. Приложение 4) с аналогичными показателями, представленными в мировой литературе, позволяет считать удовлетворительной выявляемость в республике впервые заболевших шизофренией, но одновременно указывает на необходимость дальнейшей работы, направленной на более активное выявление этого контингента пациентов, что позволит проведение с ними комплекса лечебно-восстановительных мероприятий на более ранних этапах развития процессуального заболевания.

Заболеваемость шизофренией в Российской Федерации в 2011 г. составила 12,2 на 100 000 населения (женщины 46%, мужчины 54%), болезненность – 397,3 на 100 000 населения (мужчины 50%, женщины 50%) (Творогова Н.А. с соавт., 2013). Модальный возраст начала болезни для мужчин составляет 18–25 лет, для женщин 25–30 лет. Характерны хронический в большей части случаев характер заболевания или течение с частыми обострениями, нарастающие изменения личности и высокий уровень инвалидизации (до 40% больных шизофренией). Вместе с тем, до 20%–30% больных при адекватной терапии достигают степени «социального выздоровления» или ремиссии с минимальной симптоматикой (Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., 2015). Сопутствующие соматические заболевания (сердечно-сосудистые, диабет II типа и т.д.), а также суицидальные тенденции (риск суицида составляет 9-13%) значительно сокращают продолжительность жизни больных шизофренией, которая в среднем на 10 лет меньше, чем в популяции.

Имеются данные, указывающие на значительное стоимостное бремя шизофрении для общества в России, – 4980 млн. руб. в год или 0,2% ВВП. До 40% психиатрического бюджета страны тратится на лечение больных шизофренией при 15% представленности в контингенте, охваченном психиатрической помощью. Причем на стационарную помощь расходуется

до 90% медицинских затрат, в общем объеме которых фармакотерапия составляет около 30% (Рекомендации Совета по делам инвалидов при Председателе Совета Федерации Федерального собрания Российской Федерации, 2009).

В других исследованиях указывается, что показатель заболеваемости составляет от 10–70 человек до 30–40 на 100 000 населения (Тиганов А.С., 1999; Weiser M. et al., 1990). В проведенном мета-анализе (январь 1965 – декабрь 2001 гг.) 100 основных исследований, включающих 24 исследования мигрантов, 23 когортных изучения и 14 исследований, базирующихся на других специальных группах из 33 стран, на основе анализа 1458 характеристик были получены следующие показатели: распределение заболеваемости было асимметричным и составило 15,2 на 100 тыс. населения в год (McGrath J. et al., 2004). При этом заболеваемость была значительно выше у мужчин, чем у женщин; среднее соотношение по полу (мужчина/женщина) было 1,40 (от 0,9 у женщин до 2,4 у мужчин).

Распределение заболеваемости у коренных жителей было значительно выше (в 4,6 раза), чем у мигрантов: 1,0 у коренных жителей против 12,8 у мигрантов. Примечательно, что этот показатель не обнаруживал значимых различий в зависимости от региона исследования или его экономических особенностей (Saha S. et al., 2006). Проведенный мета-анализ, основанный на изучении 52 исследований и анализе 167 дискретных уровней заболеваемости, выявил зависимость показателя заболеваемости шизофренией от экономического развития страны, миграции и пола: медиана в наименее развитых странах (3 исследования) была 20,0 (0,4–35,0), в странах с формирующейся рыночной экономикой – 11,0 (5,0–26,0) (9 исследований) и в развитых странах – 16,0 (8,0–48,0) (42 исследования).

Большинство авторов говорят о значительном превышении реальной заболеваемости, чем зарегистрированной (Коцюбинский А.П. и др., 2004; Гурович И.Я. и др., 2012). При этом выявлено, что количество пациентов с 1985 г. по 2000 г. увеличилось на 30%, что соответствует росту

народонаселения планеты. Лишь по данным И.Ю. Ахмеровой (2012), показатель заболеваемости шизофренией (на 100 тыс. населения) за 2006–2010 гг. в Республике Башкортостан снизился на 10,9%, достигнув среднего показателя 7,8 на 100 тыс. населения с неравномерной заболеваемостью по республике, что объясняется, скорее, изменившимися в республике критериями диагностики этого психического расстройства, а не истинным уменьшением числа лиц, заболевшим им.

Средний возраст начала болезни у мужчин – 21 год, у женщин – 27 лет, начало шизофрении чаще наблюдается в позднем подростковом или юношеском возрасте. В большей части случаев отмечается хронический характер шизофрении с различной выраженностью негативных и паранегативных расстройств в динамике, течение заболевания протекает с частыми обострениями, с нарастающими изменениями личности, отмечается высокий уровень инвалидизации, составляющий до 45%, из них 65% больных инвалидизируются в трудоспособном возрасте (Шмуклер А.Б., 2011; Зинчук М.С., 2013; Микилев Ф.Ф., 2013; Краснов В.Н. с соавт., 2007; Скугаревский О.А. с соавт., 2015; Гурович И.Я. с соавт., 2015). Лишь по данным И.Ю.Ахмеровой (2012), больные с первым эпизодом шизофрении в Республике Башкортостан представлены в основном пациентами среднего возраста, не находящимися в браке, бездетными и не имеющими постоянного места работы, с наследственной отягощенностью, с личностными особенностями и социальной дезадаптацией в преморбидном периоде. Такая ситуация объясняется, скорее, поздней диагностикой шизофрении, к моменту которой (в среднем возрасте) пациенты, фактически болеющие уже в течение нескольких лет, проделали определенный негативный «крен» в своем психическом и социальном развитии.

Среди больных шизофренией в США 70–80% не имели работы, составляли треть от всех бездомных одиноких людей и около 10% – от числа всех пожизненных инвалидов (Yakely J.W. et al., 1996; Grebb J.A. et al., 1989). Экономические затраты на больных шизофренией составляли 2,5% от

бюджета здравоохранения США: прямые медицинские затраты в 1998 году в США составили 16–19 млрд. долларов, непрямые – 46 млрд. долларов. Огромное экономическое бремя представляет «цена» шизофрении и в Европе, проявляясь инвалидизацией, необходимостью социальной поддержки этих лиц и их периодической госпитализации (см. Приложение 3), что выражается ежегодными затратами в 100 млрд. евро (Овсепян А. А., 2013; Wittchen et al., 2011; Olesen J. et al., 2012). В 2009 году российское экономическое бремя шизофрении составило 0,48 % ВВП (Ястребов В.С. с соавт., 2014). На лечение больных шизофренией, из предоставленных на финансирование психиатрической помощи в Российской Федерации, идет до 66,5% всех расходов (Любов Е.Б. с соавт., 2013).

Пациенты с тяжелыми психическими заболеваниями, включая шизофрению, имеют меньшую (на 10–25 лет) продолжительность жизни, чем общее население (Roshanaei-Moghaddam B. et al., 2009; Tiihonen J. et al. 2009; Brown S. et al., 2010; Laursen T.M., 2011; Laursen T.M. et al., 2012; Crump C. et al., 2013; Chesney E. et al., 2014; Miller C. et al., 2014; Ringen P.A. et al., 2014). Непосредственно среди больных шизофренией повышенная смертность связана с суицидальными тенденциями, столь характерными для этого заболевания. Суицид совершают примерно 10% больных. Избыточная смертность главным образом связана с соматическими заболеваниями и сопутствующей патологией (сердечно-сосудистой, почечно-печеночной, эндокринной и т.д.).

Наряду с факторами, связанными с психической болезнью, нездоровым образом жизни и отсутствием адекватного доступа к услугам здравоохранения, нельзя исключить тот факт, что психотропные препараты могут вносить вклад в риск соматической болезненности и смертности от антипсихотиков и, в более ограниченной степени, от антидепрессантов и нормотимиков, ассоциирующихся с повышенным риском нескольких соматических заболеваний, в том числе – ожирением, дислипидемией, сахарным диабетом, тиреоидными расстройствами, гипонатриемией;

сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями дыхательных путей, желудочно-кишечными, гематологическими заболеваниями, заболеваниями опорно-двигательного аппарата и заболеваниями почек, а также двигательными и судорожными расстройствами (Correll C.U. et al., 2015). Предельно высокие дозировки назначаемых препаратов, одновременное назначение нескольких лекарственных средств и лечение фармакологически «уязвимых» по определенным параметрам пациентов (например, пожилых или молодых), ассоциируются с большим абсолютным (для пожилых) и относительным (для молодых) риском большинства вышеперчисленных соматических заболеваний. Вопрос, в какой степени взаимодействуют специфические для лекарственных препаратов и специфические для пациентов факторы риска, и как неблагоприятные исходы можно свести к минимуму, позволяя пациентам извлекать максимальную пользу из использования этих препаратов, требует адекватного клинического внимания и дальнейшего исследования.

1.2 Новые подходы к комплексной терапии шизофрении в рамках биопсихосоциальной парадигмы психических расстройств

Одним из подходов холистической медицины, позволяющий интегративно оценивать взаимосвязь болезни с окружающей средой, является биопсихосоциальный подход к изучению психических расстройств (Кабанов М.М., Незнанов Н.Г., 2003; Незнанов Н.Г. и соавт., 2007, 2013; Корнетов Н.А., 2008; Михайлова И.И. с соавт., 2013; Родин А.В. с соавт., 2013; Синдеева Л.В. с соавт., 2013; Семке А.В. с соавт., 2013; Корнетова Е.Г., 2016; Pailhez G. et al., 2014; Snyder S., 2014). Биопсихосоциальная концепция шизофрении включает в себя такие понятия как уязвимость, психический диатез, стрессоры, с характерными для них различной степени выраженности барьерами. Психическая адаптация организма к текущим условиям включает

в себя три компонента – биологический, психологический и социальный. Компенсационные процессы, в дополнение к адаптационным, образуют единый процесс приспособления, направленный не только на выживание, но и на развитие организма. Единое понимание болезни связано с комплексом компенсаторно-адаптационных реакций организма индивидуума, что объясняет развитие заболевания истощением данных универсальных механизмов. В рамках этой концепции формирование негативной психопатологической симптоматики связано преимущественно с адаптационными, а позитивной – с компенсаторными механизмами. Взаимодействие патофизиологических и психологических адаптационно-компенсаторных механизмов обуславливает формирование социальной компетенции пациента. Суммарное влияние биологических, психологических и социальных параметров в большой степени определяет особенности функциональных возможностей индивидуума (Коцюбинский А.П. с соавт., 2015).

Все это отражает адаптационно-компенсаторный потенциал как важнейшую функцию организма, по мере развития болезни позволяющую ему адаптироваться к изменяющимся внутренним и внешним средовым факторам. Данный потенциал интегрирует внутренние (биологические и личностные) и внешние (средовые) специфические адаптационные ресурсы индивидуума. Биологический адаптационно-компенсаторный потенциал объединяет морфофункциональные саногенные механизмы больного, обеспечивающие возможность сохранения им образа жизни в конкретных условиях изменившейся внутренней и внешней среды.

Центральной позицией психологического адаптационно-компенсаторного потенциала является структура «Я», позволяющая согласовывать управление психическими функциями и сохранять собственную индивидуальность.

Базовыми характеристиками адаптационного потенциала личности являются потребности сохранения социальных достижений, а в случаях

утраты – их восстановлению, а также относительно устойчивое стремление больного к преодолению заболевания, отражающее степень его готовности и возможности для реализации своих личностных и социальных потребностей (Семенова Н.Д. с соавт., 2014).

Главной целью антипсихотической терапии больных шизофренией является достижение и удержание ремиссии (Коцюбинский А.П. с соавт., 2016). В российской литературе ремиссия характеризуется как улучшение психического состояния со снижением его остроты или выраженности, возникающее гораздо чаще благодаря влиянию медикаментозной терапии либо в результате саногенеза. Значительная гетерогенность феноменологии и прогноза течения шизофрении требует дифференцированного подхода к оценке формирования ремиссии и практически достижимого терапевтического результата.

В зарубежной (англоязычной) литературе ремиссия определяется как «низко-умеренный уровень выраженности симптома», когда «отсутствие или легкие его проявления не влияют на поведение пациента», или выраженность симптомов при ремиссии оказывается ниже порога, который необходим для постановки диагноза «шизофрения» (Andreasen N.C. et al., 2005; Chue P., 2016).

Современные стандарты психофармакотерапии предполагают после купирования симптоматики однократного приступа заболевания продолжение терапии в тех же дозах в течение года, а при многоприступном течении лечение длится на протяжении не менее 5 лет. В данный период фармакотерапии важно сохранение комплайенса с широким применением психосоциальных, реабилитационных, психообразовательных и психотерапевтических мероприятий, позволяющих достичь качественной ремиссии большему числу пациентов (Мосолов С.Н. с соавт., 2012).

С холистической точки зрения в настоящее время реализуется концепция функционального диагноза и ремиссии при шизофрении, предполагающие адаптацию в биологической, психологической и

социальной сферах (Коцюбинский А.П. с соавт., 2013). Биологическая адаптация определяется категориальными характеристиками, или типом ремиссии, и дименсиональными характеристиками, оцениваемые выраженностью показателей различных шкал. Психологическая адаптация основывается на удовлетворенности терапией, приспособительности поведения и качестве жизни. Социальная адаптация отражает общий уровень социального функционирования, и уровень функционирования в различных социальных сферах. Динамические характеристики ремиссии и личностно-социальное восстановление больных шизофренией могут показывать возможности биологической терапии и психосоциальной реабилитации.

Н.Г. Незнанов с соавт. (2016), анализируя механизмы формирования своеобразной «окраски» шизофрении в старости на основе биопсихосоциального подхода, выявил клиническую трансформацию феноменологии бредовых переживаний идеями «малого масштаба», затрагивающими ближайшее окружение пациента (соседей, родственников, работников служб, обслуживающих их квартиру), и подобное содержание бреда считается характерным для собственно позднего возраста (инволюционных) психозов. В целом, психопатологическая симптоматика, характерная для пациентов с шизофренией позднего возраста, вытекает из комплексного взаимодействия биологических, психологических и социальных факторов, определяющих специфику функционирования индивидуума. В этом функционировании каждая из указанных групп характеризуется сложной взаимосвязью собственных отдельных частей как внутри указанных блоков, так и между ними. Значение биопсихосоциального подхода определяется не только теоретическими воззрениями, но имеет и важную практическую роль. Практический результат базируется на предположении о том, что факторы, определяющие психопатологические симптомы и синдромы, в дальнейшем могут играть важную роль для их устранения в процессе лечения (Незнанов Н.Г. и др., 2013).

В целом холистический подход, являясь надежным индикатором эффективности терапевтических вмешательств, позволяет разработать использование индивидуально обоснованных психофармакологических препаратов, видов психотерапевтических интервенций и психосоциальных вмешательств, а также адекватного соотношения различных форм специализированной медицинской помощи в зависимости от этапа течения психического расстройства, что в настоящее время рассматривается в рамках персонализированной медицины (Коцюбинский А.П. и др., 2014).

Персонализированная медицина основана на новой философии в здравоохранении, направленной на применение инновационных биотехнологий для предикции патологических состояний у человека, разработки превентивных профилактических мер и в случае развития заболевания, планирования индивидуализированной терапии (Jain К.К., 2009).

Одна из важнейших проблем использования препаратов в рамках персонализированной терапии связана с резистентностью к лекарственным средствам, которая остается одной из важнейших проблем современной психиатрии (Мазо Г.Э., Незнанова Н.Г., 2016). Проблема преодоления лекарственной резистентности в психиатрии требует комплексного подхода, включая сопряжение достижений нейропсихологии, нейрофизиологии, нейрохимии и психофармакологии. Понятие лекарственной резистентности с позиций фармакологии предполагает отграничение данного феномена от терапевтической резистентности - явления широко обсуждаемого в научной печати. В психиатрии терапевтическая резистентность значительно более широкое понятие, чем собственно резистентность к лекарственной терапии. В этот термин помимо толерантности к лекарственному пособию, включены факторы психотерапии, комплаентности, стигматизации психически больного и мн. др., сказывающиеся на эффективности лечения в целом (Козловский В.Л., 2016).

Традиционное деление лекарственной резистентности на первичную и вторичную, с позиций фармакологии может быть расширено на моно и полирезистентную. Причем две последних формы, могут встречаться в виде первичной (генуинной) и вторичной ятрогенной. В психиатрии известны состояния первичной резистентности, связанные прямо с психическими нарушениями, например, деперсонализационный, депрессивный и обсессивный синдромы, наличие которых в структуре заболевания ухудшает прогноз. С другой стороны, их появление в клинической картине в ходе лечения приводит к трансформации психической картины заболевания и позволяет предполагать генуинные причины, исходно сопряженные с нейрохимической патологией текущего психического расстройства. Вероятно, нейрохимические аспекты патогенеза психических заболеваний в соответствие с нозологическими формами патологии предполагают не статичное состояние, а активный симптомо/синдромокинез, сопряженный с нейрохимическими нарушениями преимущественно моноаминергических процессов (Козловский В.Л., 2016).

С наибольшей частотой терапевтическая резистентность представлена в клинике расстройств шизофренического спектра, хотя и предлагаются различные методы ее преодоления: замена антипсихотика, высокие и сверхвысокие дозировки препарата, стратегии комбинированной терапии двумя и более антипсихотиками, комбинация нейролептика с другими психотропными препаратами, электросудорожная терапия, методы «полярной терапии», «сенсibilизации», «одномоментной отмены», «зигзагообразной» терапии и т.п. (Козловский В.Л., 2016). Эта проблема обуславливает поиск новых подходов, базирующихся на результатах исследований в области трансляционной психиатрии, основные направления которой связаны с поиском биомаркеров и разработкой фармакогенетических подходов (Коцюбинский А.П. и др., 2014).

Одним из новых направлений в исследовании патогенеза шизофрении и разработке подходов к ее лечению, которому в настоящее время уделяется

большое внимание, является изучение когнитивных дисфункций в контексте понимания природы болезни, лекарственной терапии и психосоциальной реабилитации больных, страдающих расстройствами шизофренического спектра (Вербенко В. А., 2007; Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Шмуклер А. Б., 2010). Нейрокогнитивный дефицит определяется при этом как недостаточность познавательных функций, развившаяся вследствие структурно–функциональных нарушений головного мозга, и включает в себя: нарушения внимания, памяти, исполнительских функций, скорости переработки информации, а также концептуального и контекстуального компонентов мышления (Gold J.M., Harvey P.D., Callhofer B., 1995; Goldberg T.E., Gold J.M., 1995; Morise R., Delahunty A., 1996; Servan-Schreiber D. et. al., 1996; Stratta P. et. al., 1998; Veligan D. I., Bow–Thomas C.C., 2002). В настоящее время установлено, что у большинства больных шизофренией когнитивный дефицит является важным самостоятельным или даже ведущим расстройством, который коррелирует со структурой психопатологических расстройств (Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008), выявляется как при обострениях, так и в ремиссиях заболевания (Saykin A.J. et. al., 1991), существенным образом сопряжен с негативными психопатологическими синдромами и в значительной степени определяет терапевтический прогноз и функциональные (социальные) исходы (Saykin A.J. et. al., 1991; Gold J.M., Harvey P.D., 1993; Harvey P.D., Keefe R.S.E., 1997; Breier A.F., 1999; Sharma T., Harvey P.D., 2000).

Улучшение когнитивных способностей у пациентов с шизофренией является одной из актуальных задач современной психофармакологии. Во многом расширение спектра клинического применения антипсихотиков связано с появлением новых препаратов, относимых к средствам второй генерации, существенно не угнетающим когнитивные способности, а в ряде случаев, влияющих на них благотворно. В соответствии с основными тенденциями развития фармакотерапии на современном этапе использование антипсихотиков второго поколения при лечении шизофрении вполне

удовлетворяет требованиям, которые, с одной стороны, необходимы для коррекции нарушений, а с другой, не ухудшают качества жизни пациентов в ходе проведения поддерживающего лечения (Saykin A.J. et al., 1991; Gold J.M., Harvey P.D., 1993; Harvey P.D., Keefe R.S.E., 1997; Breier A.F., 1999; Sharma T., Harvey P.D., 2000). Практически помимо отсутствия негативного влияния на экстрапирамидную систему, эти препараты способны оказывать антипсихотическое действие и модулировать нейрокогнитивные процессы, активируя в частности эти процессы у пациентов с шизофренией, улучшая их качество жизни. Изменение когнитивных способностей является значимым фактором, определяющим терапевтическую активность антипсихотиков при шизофрении и других расстройствах, где в структуре патологии определяются первичные нарушения когнитивных функций (Шмуклер А. Б., 2010; Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Gold J.M., Harvey P.D., Callhofer B., 1995; Goldberg T.E., Gold J.M., 1995; Morise R., Delahunty A., 1996; Sharma T., Harvey P.D., 2000).

Включение на всех этапах психиатрической помощи, наряду с рациональной психофармакотерапией, адекватных психосоциальных лечебных и реабилитационных мероприятий, является одной из актуальных задач современной психиатрии (Краснов В.Н. и соавт., 2007; Гурович И.Я., Ньюфельдт О.Г., 2007; Бабин С.М. и соавт., 2012; Freedman A.M., 1995; Mueser K.T. et al., 1998; Hemsley D., Murray R.M., 2000; Mueser K.T., Bond G.P., 2000). Задачей терапии пациентов с шизофренией в настоящее время является не только купирования актуальной симптоматики, но и достижение максимального уровня социального функционирования, что возможно при сочетании длительной поддерживающей психофармакологической и психосоциальной терапии и реабилитации (Brown E.C. et al., 2014; Lysaker P.H. et al., 2014).

Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация занимают все более значительное место в системе психиатрической помощи, формируясь в самостоятельное лечебно-реабилитационное направление в

психиатрии (Дмитриева Т.Б., Положий Б.С., 1994; Кабанов М.М., 1998; Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А., 2004; Дмитриева Т.Б., 2004; Ciompi L., 1985, 1995; Hillman K., 1998; Bustillo J.R. et al., 2001).

Специальное внимание уделяется непрерывности и этапности психосоциальных воздействий на всем протяжении ведения психиатрического пациента (Anthony W., et al., 2002; Ten H.M., Vollebergh W., Bijl R., et al., 2002; Addington J., Young J., Addington D., 2003), что связано с переходом к бригадному полипрофессиональному оказанию помощи (Вид В.Д., 1995; Холмогорова А.Б., Довженко Т.В., Гаранян Н.Г., 2002; Дунаева Е.Ю., Лейдерман М.В., Ширыкалова Т.В., 2007; Коцюбинский А.П. и др., 2014). В этой связи преемственные психосоциальные лечебно-реабилитационные мероприятия должны применяться, начиная с возможно более ранних этапов оказания психиатрической помощи и продолжаться до достижения наиболее полного восстановления социальной автономии пациента (Гурович И.Я., Ньюфельдт О.Г., 2007; Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., 2015; Hemsley D., Murray R.M., 2000; Burns T. et al., 2001; Carpenter J., 2002; Chisholm D., 2005).

В последние годы во всем мире в систему реабилитационных мероприятий психически больных активно внедряется психообразование, и его рассматривают как один из возможных путей преодоления стигмы психически больных и их родственников (Семенова Н.Д., 1998; Гурович И.Я., 2003). В настоящее время под психообразованием принято понимать осуществляемый поэтапно процесс обучения психиатрических пациентов в области психических заболеваний и оказания психиатрической помощи, что обеспечивает их необходимыми знаниями и оказывает влияние на их установки и поведение в отношении собственного здоровья (Гурович И.Я., 2003; Еричев А.Н., 2007; Коцюбинский А.П. и др., 2004, 2014; Шмуклер А.Б. и соавт., 2006).

Психообразование направлено на информирование пациента и его родственников о психических расстройствах и обучение методам совладания с проблемами, обусловленными заболеванием, — контролю над болезнью.

Наиболее широко психообразование применяется в ведении пациентов с психосоматической патологией: школы больных бронхиальной астмой, сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности хронической сердечной недостаточностью и т. п. Имеется отечественный опыт использования психообразования в клинике первого психотического эпизода (Шмуклер А.Б. и соавт., 2006). Зарубежные авторы отмечают целесообразность использования психообразования на этапе становления ремиссии и в случае рецидива (Tennakoon L., Fannon D., Doku V., 2000; Zhang M., Wang M., Li J. et al., 2007). В исследовании А.Н. Еричева (2007) выявлен высокий уровень потребности в информированности со стороны больных и членов их семей, подчеркивается положительное влияние психообразования на психологическую и социальную адаптацию больных, их комплаентность.

Для объективизации изменений психосоциального функционирования пациентов в ходе реализации психообразовательных программ разработаны различные психометрические инструменты, например: формы по оценке рисков нон-комплаенса у пациента (количество госпитализаций, наличие зависимости от ПАВ, баллы по шкале PANSS) (Kay S.R. et al., 1987); оценка побочных эффектов (шкала CGI-3) (Guy W., 1976), оценка комплаенса (Medication Adherence Rating Scale) (Thompson K. et al., 2000), шкала собственной самооценки пациента (оценка побочных эффектов и оценка удовлетворенности проводимой терапией по опроснику VAS) (Torrance G.W. et al., 2001), шкала оценки уровня знаний пациента о шизофрении (опросник PRE и опросник менеджмента терапии), шкалы оценки микроокружения (есть ли близкие родственники, выполняют ли они надлежащий надзор над больным) и уровня ресоциализации пациента. Психообразование для пациентов и их родственников может включать также образовательную работу, которую проводят сами пациенты или их родственники (Мадорский В.В., 2012).

Таким образом, холистический подход к диагностике и терапии шизофрении позволяет объективно оценить индивидуальную структуру

системы психической адаптации больного с выявлением «терапевтических мишеней» и базовых саногенных механизмов, в совокупности составляющих биопсихосоциальный потенциал адаптации конкретного пациента. При холистическом подходе достигается системное понимание сущности психических расстройств, при котором взаимодействие биологического, психологического и социального компонентов обуславливают индивидуальную картину развития психического заболевания. Это позволяет более целостно определить стратегию и тактику программы лечения и реабилитации конкретного пациента.

1.3. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: современные тенденции, проблемы и перспективы

Шизофрения является хроническим, полигенно-мультифакторным психическим заболеванием, что позволяет рассматривать ее с позиции биопсихосоциальной парадигмы, доминирующей во многих психиатрических исследованиях в последние годы (Бочкарев В. К. с соавт., 2013, 2015; Бобров А. Е. с соавт., 2014; Гурович И. Я. с соавт., 2014; Bhugra D. et al., 2013). Шизофрения начинается обычно в молодом возрасте и нередко принимает прогрессирующий характер: у 75% больных в дальнейшем наблюдаются повторные эпизоды, и примерно 50% в структуре потерянной трудоспособности по психическим расстройствам составляют лица с данным заболеванием (Harvey P.D., 2014; Naug E. et al., 2014; Sass L.A., 2014; Zhang Z. et al. 2014; Patel R. et al., 2015; Kumar C. N. et al., 2015; Parnas J. et al., 2016). Хронический характер психического расстройства с разнообразными психопатологическими проявлениями обуславливает трудность выбора оптимального терапевтического метода, наиболее обоснованного для проведения персонализированной терапии в конкретной

клинической ситуации (Бойко А.С., 2016; Bottlender R. et al., 2013; Grant P.M. et al., 2013; Lee J.S. et al., 2014; Lecomte T. et al., 2014; Buck V. et al., 2015).

Проблема терапии шизофрении, несмотря на длительный срок применения психотропных препаратов, до сих пор является одной из актуальных в современной медицине. Прежде всего, это связано с высокой распространенностью шизофрении, значительным влиянием заболевания на изменения в личностной сфере, адаптацию и качество жизни больных (Алфимова М.В. с соавт., 2013; Куликова О.С., 2014; Gold J.M. et al., 2013; Kring A.M. et al., 2013). Болезненность (распространенность зарегистрированных заболеваний, как вновь возникших, так и ранее существовавших) шизофренией, по данным ВОЗ, оценивается в пределах 1,0% с небольшими географическими и культуральными вариациями. Согласно мультинациональному исследованию ВОЗ (Sartorius N. et al. 1986; Jablensky A. et al., 1992), заболеваемость шизофренией (число лиц, впервые зарегистрированных с этим расстройством за календарный год среди населения) с применением «широких» критериев МКБ-9 составляет 16–40 человек на 100 тыс. населения в год. Более «узкие» критерии (CATEGO class S+) позволяют определить ее заболеваемость в рамках 7–14 человек на 100 тыс. населения (Wing J.K. et al., 1974).

Главной целью антипсихотической терапии больных шизофренией является достижение и удержание ремиссии (Коцюбинский А.П. с соавт., 2016). На 2010 год в мире было зарегистрировано более 60 антипсихотических препаратов, обладающих различным механизмом действия (Андреев Б.В., 2013; Колюцкая Е.В. с соавт., 2013; Кортеше Л. с соавт., 2013; Петрова Н.Н. с соавт., 2013; Любов Е.Б., 2013, 2014; Любов Е.Б. с соавт., 2014, 2015; Петрова Н.Н. с соавт., 2014; Пантелеева Г.П. с соавт., 2015; Шмуклер А.Б., 2015; Tandon R. et al., 2010; Dan ivas V. et al., 2013; Attar A. et al., 2014; Pereira D.S. et al., 2014; Lai E.C., 2014). Высокий уровень клинической и противорецидивной эффективности терапии наблюдается у

больных, ранее не принимавших антипсихотики (Weiden P.J. et al., 2003; Кирьянова Е.М., 2015). Прежде всего, это связано с высокой фармакодинамической чувствительностью первичных больных и динамической коррекцией доз, со стремлением врача ограничиться в терапии относительно низкими дозами препаратов. Недостатками традиционной нейролептической терапии больных шизофренией является отсутствие или недостаточная редукция психотической (продуктивной) симптоматики, отсутствие или недостаточная эффективность в отношении редукции негативной симптоматики, отсутствие или недостаточная эффективность при негативных и когнитивных нарушениях, частое развитие нейролептических депрессий (Данилов Д.С., 2014; Bruijnzeel D. et al., 2014; Levental U. et al., 2015).

Недостатки традиционной нейролептической терапии включают также высокую частоту развития экстрапирамидных побочных эффектов (50%–60%), включая позднюю дискинезию и злокачественный нейролептический синдром (Малин Д.И., 2016), при которых необходимо дополнительное применение антипаркинсонических средств (корректоров). Часты нейроэндокринные побочные эффекты, в частности, гиперпролактинемия наблюдается в 20-40% случаев. Наблюдается плохое соблюдение больными режима терапии: от 24% до 63% больных в стационаре и от 15% до 33% амбулаторных больных не соблюдают рекомендованный режим приема нейролептиков. Основной причиной являются экстрапирамидные побочные эффекты, особенно акатизия (Saddichha S. et al., 2012; Seemüller F. et al., 2012; Dargani N.V. et al., 2014; Lohr J.B. et al., 2015; Poyurovsky M. et al., 2015). В связи с этим при использовании традиционной терапии часто возникают рецидивы, а отсюда – низкий уровень социально-трудовой адаптации и качества жизни больных (Тараканова Е. А. с соавт., 2015; Fusar-Poli P. et al., 2015).

С внедрением в клиническую практику атипичных антипсихотиков, включая пролонгированные формы, возникает ряд вопросов, касающихся

особенностей их применения и влияния на улучшение качества терапии, проводимой больным шизофренией (Loebel A. et al., 2013; Harvey P. D. et al., 2015; Yu H.-Y. et al., 2015; Correll Ch. U. et al., 2016; Kane J. M. et al., 2016; Kittipeerachon M. et al., 2016; Misawa F. et al., 2016). В частности, возникают вопросы о различиях атипичных антипсихотиков с точки зрения их эффективности, с одной стороны, и безопасности, с другой (Шрайнер А. с соавт., 2016; Grimaldi Bensouda L. et al., 2012; Kishimoto T. et al., 2013; Markowitz M. et al., 2013; De Deurwaerdère P., 2016).

Преимущества атипичных антипсихотиков включают низкий риск развития экстрапирамидного побочного синдрома, в том числе поздних дискинезий; редукцию первичной и вторичной негативной симптоматики; редукцию когнитивных нарушений; избирательную эффективность у части резистентных к традиционной нейролептической терапии пациентов; отсутствие или низкий уровень гиперпролактинемии; сбалансированный блокирующий эффект на D2/D3 и 5-HT2 центральные рецепторы (Мосолов С.Н. с соавт., 2012, 2014; Шмуклер А. Б., 2013; Alberati D. et al., 2012; Gross G. et al., 2012; Kantrowitz J. et al., 2012; Nathan P. et al., 2012; Citrome L., 2013; Slifstein M. et al., 2013; Sokoloff P. et al., 2013; Stahl S., 2013; Zimnisky R. et al., 2013). Доминантные дофаминергические пути головного мозга, через которые реализуется основной механизм действия антипсихотиков, включают средний мост с нигростриальной системой D2/M1 (развитие экстрапирамидных побочных эффектов); мезолимбическую систему (гиппокамп, миндалина, чечевидное тело, височная доля) с гиперфункцией D2 (определяет антипсихотический эффект), и мезокортикальную систему с гипофункцией D2/5-HT2 (уменьшение выраженности негативной симптоматики и когнитивных нарушений при применении атипичных нейролептиков). Дофаминергические пути головного мозга, включающие гипоталамус, проходящие через средний мозг (тубероинфундибулярная система), увеличивают выработку гормона пролактина (нейроэндокринные побочные эффекты).

Наиболее важные различия между традиционными и атипичными антипсихотиками связаны с выраженностью побочных эффектов и соотношением стоимость–эффективность препаратов. Побочные эффекты антипсихотических препаратов включают в себя широкий спектр неврологических, вегетативных, психических, эндокринных и метаболических расстройств, что требует их коррекции (Seeman P. et al., 2013; Горобец Л.Н., 2012; Мазо Г.Э. с соавт., 2013; Петрова, с соавт., 2015). Наибольший риск их возникновения встречается у пациентов, которые принимают препараты длительно и в высоких дозах. Многие больные в связи с выраженностью нежелательных эффектов прекращают прием нейролептиков, что затрудняет терапию шизофрении. Выделяют группу пациентов с отрицательной резистентностью, включающей случаи назначения неадекватных доз антипсихотиков из-за степени выраженности побочных эффектов уже на малых дозах препаратов (Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., 2012).

По данным разных авторов, побочные эффекты, возникающие при назначении типичных нейролептиков в случаях острой психопатологической симптоматики или для профилактики рецидивов, встречаются довольно часто: нейролептический паркинсонизм встречается у 15–60% пациентов, принимающих традиционные нейролептики, и редуцируется при назначении антихолинэргических средств (Петрова Н.Н. с соавт., 2015; Hardie R.G. et al., 1988; Desmarais J.E. et al., 2012).

Первая генерация антипсихотиков дает положительный эффект при продуктивной симптоматике менее чем у 70% пациентов (Kane J.M., 1989, 1992; Ames D. et al., 1996). Трудности в терапии традиционными нейролептиками обусловлены терапевтической резистентностью, а также вариациями в фармакокинетике используемых препаратов. Вероятность развития экстрапирамидных расстройств при приеме определенного нейролептика прямо пропорциональна его способности блокировать мускариновые М-холинорецепторы и серотониновые 5-HT₂-рецепторы.

Особенно часто паркинсонизм развивается при использовании сильнодействующих блокаторов D2-рецепторов с низкой холинолитической активностью и низким сродством к серотониновым рецепторам (галоперидол, фторфеназин, трифтазин). При назначении атипичных антипсихотиков в связи с их блокадой D4-рецепторов и серотониновых рецепторов, вероятность паркинсонизма сведена к минимуму (Leucht S. et al., 1999; Geddes J. et al., 2000).

Типичные и атипичные антипсихотики различаются как по силе действия, так и по побочным эффектам у пациентов шизофренией, что нашло отражение в рекомендациях, регламентирующих применение нейролептиков, а также корректоров их побочных эффектов (Решетько О.В. с соавт., 2013; Хасан А. с соавт., 2014; Дробижев М.Ю. с соавт., 2015; Костюк Г.П. с соавт., 2015; Мосолов С.Н. с соавт., 2015; Liu T. et al., 2015). Первые препараты – хлорпромазин и тиоридазин, обладали более выраженным седативным и М-холиноблокирующим действием и чаще вызывали ортостатическую гипотонию, а более мощные из них – галоперидол, перфеназин и тиотиксен, приводили к экстрапирамидным расстройствам (Кравченко И.В., 2015). Экстрапирамидные побочные синдромы требуют дополнительного назначения антипаркинсонических корректоров, которые утяжеляют течение шизофрении, увеличивают выраженность когнитивных нарушений (например, внимание, память) и аффективных расстройств.

J. Geddes et al. (2000) провели мета-анализ 52 исследований. При первичном анализе было обнаружено незначительное превосходство в эффективности и безопасности атипичных антипсихотиков над традиционными. При применении атипичных антипсихотиков риск возникновения экстрапирамидного побочного синдрома был достоверно ниже. Применение регрессионного анализа авторами для оценки влияния дозы нейролептика сравнения на эффективность и безопасность лечения показал, что с повышением дозы антипсихотика сравнения эффективность

терапии понижалась, а частота возникновения нежелательных побочных эффектов увеличивалась.

С недостатками терапии типичными нейролептиками связывают высокую (до 20%) частоту депрессивных расстройств. Нейролептические депрессии ассоциируют также с паркинсонической симптоматикой и акатизией (Смулевич А.Б., 1961; Мосолов С.Н., 1995; Тиганов А.С., 1997; Gerlach J., 2002; Gerlach J. et al., 2002). Формирование расстройств настроения в виде депрессии обусловлено тем, что нейролептики, оказывая специфическое успокаивающее, общее и избирательное антипсихотическое действие, приводят к редукции галлюцинаторно-бредовой симптоматики, тревоги, маниакального аффекта при отсутствии влияния на депрессию или даже возможном ее усилении. То есть, депрессивные симптомы начинают «выступать» на первый психопатологический план, определяя клиническую картину заболевания (Малин Д.И., 2000). Прямое депрессогенное действие нейролептиков, отражающееся в термине «нейролептическая депрессия», является одним из механизмов, запускающих «постпсихотическую депрессию» (Авруцкий Г.Я. с соавт., 1974; Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., 2012).

В начальный нейролептический период было отмечено, что на фоне применения аминазина и резерпина часто развивались длительные и тяжелые депрессивные состояния, при которых появлялись или усиливались суицидальные тенденции. О более сложных взаимоотношениях депрессивных переживаний в структуре шизофрении говорил S. Hirsch (1989), который отмечал, что процент депрессивной симптоматики снижается в процессе терапии антипсихотиками, а при отмене терапии повышается количество больных, нуждающихся в антидепрессивной терапии. Р.Я.Вовин с соавт. (1986) показали, что отмена нейролептиков из терапии снижает эффект лечения и удлиняет сроки эпизода депрессии. Косвенно это указывает на появившиеся в дальнейшем исследования, связанные с дименсиональным подходом к диагностике психических расстройств и установившие наличие

«аффективной деменции» не только при аффективных, но и при шизофренических расстройствах. Прогресс терапии больных с тяжелыми нейролептическими депрессиями появился в результате синтеза новых антипсихотических препаратов, и, прежде всего, атипичных антипсихотиков, при применении которых депрессогенные побочные эффекты минимизированы (Kogreen R.C. et al., 1993; Casey D.E., 1996).

Антипсихотиками второго поколения свойственен дозозависимый эффект возникновения экстрапирамидных расстройств. Появление экстрапирамидного синдрома при терапии в средне-терапевтических дозах рисперидона и оланзапина вызывается с одинаковой частотой, что и при плацебо. При увеличении дозировки рисперидона более 6 мг/сут и оланзапина – 10 мг/сут и более, частота возникновения экстрапирамидных побочных эффектов превышает плацебо, но в меньшей степени, чем при терапии галоперидолом. На терапии низкопотенцированными нейролептиками паркинсонизм вызывается реже (Casey D.E., 1991). Средняя терапевтическая доза типичного нейролептика обеспечивает 70%–80% «занятости» дофаминовых рецепторов базальных ганглиев мозга, что соответствует высокой степени риска возникновения экстрапирамидных расстройств. В противоположность этому, применение атипичных нейролептиков сопровождается связыванием с серотониновыми рецепторами 5-НТ2 типа в корково-лимбической области, «занятость» которых составляет 80%–90 %, чему соответствует низкая вероятность развития побочного экстрапирамидного эффекта (Leonard B.E., 1997).

В соответствии с американскими стандартами DSM–5 (2013), все экстрапирамидные двигательные расстройства, связанные с терапией антипсихотиками, можно разделить на паркинсонизм, острую дистонию, острую акатизию, поздние акатизии. Ранние экстрапирамидные синдромы возникают после приема препарата в течение первых дней/недель, или увеличения его дозы, их регрессия отмечается вскоре после отмены нейролептика или назначения корректоров (Кунаева А.В. с соавт., 2003;

Шток В.Н. с соавт., 2002; Харабурова Т.Л., 2012; Решетько О.В. с соавт., 2013; Дробижев М.Ю. с соавт., 2015; Gjerden P. et al., 2010; Liu T. et al., 2015). Поздние экстрапирамидные двигательные расстройства появляются при длительном приеме нейролептика в течение нескольких месяцев или лет, могут появляться также после отмены антипсихотика и иметь устойчивый и мало обратимый характер (Correll C.U., 2007). Частота поздней дискинезии, начиная с первого года лечения – 5% в год (Leucht S. et al., 2003). Распространенность при продолжительной поддерживающей терапии нейролептиками первого поколения составляет не менее 30%. Основными причинами побочного эффекта являются превышение дозы нейролептика, повышенная чувствительность больного к психофармакологической терапии, сопутствующие заболевания и полипрагмазия. При определении лечения антипсихотиком необходимо учитывать все ранние и поздние нежелательные действия. Приемлемость или неприемлемость лекарства для пациента – основной фактор, ограничивающий его длительное применение.

Перемена антипсихотиков и их сочетание малоэффективны (Kreyenbuhl J.A. et al., 2007). Подбор дозы для больных индивидуализирован, на него влияют многие обстоятельства: прием и эффективность антипсихотика в прошлом, индивидуальная чувствительность, резидуальная недостаточность и др. Каждый пациент имеет индивидуальную «идеальную дозу», а появление экстрапирамидальных нежелательных эффектов свидетельствует о превышении идеальной дозы (Kopala L.S. et al., 1997). Анализ научных работ последних лет позволил разработать ряд рекомендаций, регламентирующих применение антипсихотиков, а также корректоров их побочных эффектов (Мосолов С.Н., 2004; Gjerden P. et al., 2010; Desmarais J.E. et al., 2012; van Wieringen J.-P. et al., 2013).

Клиническая и затратная эффективность традиционных и атипичных антипсихотиков (рисперидон, сероквель, амисульприд, оланзапин) при лечении в течении года больных сходна не только в клиническом аспекте, но и по параметрам качества жизни (Lewis S.W. et al., 2006). Атипичные

антипсихотики, обладая отчетливым ресоциализирующим эффектом и положительным влиянием на показатели качества жизни больных, позволяют решать следующие задачи: преодолеть терапевтическую резистентность, уменьшить выраженность экстрапирамидных симптомов и негативной симптоматики, на которые традиционные препараты влияют слабо (Гурович И.Я. с соавт., 2004; Гурович И.Я. с соавт., 2010; Ястребов Д.В., 2013; Беккер Р.А. с соавт., 2016; Tandon R. et al., 2010). Атипичные антипсихотики снижают количество рецидивов шизофрении более чем на 10% в сравнении с традиционными препаратами (Smith S., 2003) в условиях рандомизированных контролируемых исследований. Препараты выбора при лечении острых психозов: атипичные антипсихотики рисперидон, оланзапин, кветиапин и амисульприд (Ястребов Д.В., 2015).

Эффективность нового поколения препаратов подтверждена в контролируемых исследованиях длительностью 4-20 недель. Полный антипсихотический эффект развился у 75% больных в течение 2-4 недель (Leucht S. et al., 1999). Результаты многочисленных исследований позволяют предположить, что атипичные антипсихотические препараты лучше, чем типичные, влияют на продуктивные и негативные симптомы (Stahl S.M., 1999; Lieberman J.A. et al., 2005), благодаря чему может повыситься качество соблюдения терапевтического режима.

Блокада антипсихотиками D2-дофаминовых рецепторов по-прежнему остается единственным фармакологическим механизмом с доказанной терапевтической эффективностью при лечении больных шизофренией (Donahue T.J. et al., 2014; Попов М.Ю., 2015). Однако далеко не все симптомы шизофрении могут быть объяснены с позиций дофаминовой гипотезы. Имеются данные о значении дисфункции серотонинергических, глутаматергических, ГАМК-ергических, холинергических нейросистем в патогенезе заболевания, весомое значение имеют процессы нейродегенерации. В этой связи антипсихотическая монотерапия, как стандарт терапии больных шизофренией, часто бывает недостаточно эффективна в плане достижения

качественной ремиссии. Ограниченными остаются результаты влияния нейролептических препаратов на негативные, паранегативные симптомы и когнитивные нарушения. Остающаяся проблема резистентности и частичного терапевтического ответа обосновывает комбинированную терапию, оказывающую влияние на альтернативные нейрохимические мишени, что будет определять дальнейшее развитие фармакотерапии шизофрении.

При использовании атипичных антипсихотиков существует риск возникновения метаболических и эндокринных побочных эффектов. В доказательной медицине нет точных данных о селективном действии отдельных атипичных препаратов на конкретные синдромы, но в обычной практике они отличаются по своей эффективности (Ван Гаал Л.Ф., 2006). Среди данных осложнений более значимыми являются избыточная масса тела, дислипидемия, гипергликемия. Наличие таких метаболических факторов риска является критерием определения метаболического синдрома, который предрасполагает к возникновению риска развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и нарастанию соответствующих показателей заболеваемости и смертности. Метаболический синдром в настоящее время становится важной проблемой здравоохранения при лечении больных шизофренией, а также в отношении общей популяции.

Пациенты с шизофренией, по сравнению с общей популяцией, входят в группу повышенного риска избыточного веса и ожирения (Gracious B.L. et al., 2010; Luppino F.S. et al., 2010; Cerimele J.M. et al., 2013). Вероятность ожирения увеличивается в 2,8–4,4 раза у больных шизофренией и в 1,2–1,7 раза у больных большой депрессией или биполярным расстройством (Vancampfort D. et al., 2013; Mitchell A.J. et al., 2013; Britvic D. et al., 2013; Goldstein B.I. et al., 2011; McElroy S.L., 2012, 2014; Subramaniam M. et al., 2014).

Под фармакогенным увеличением массы тела, что имеет место у 15%–72% больных шизофренией во время лечения обострения заболевания или во

время поддерживающей терапии (Hasnain M. et al., 2012; Bak M. et al., 2014), принято понимать побочный эффект препарата в виде повышения массы тела более 5%–7%. Повышение массы тела – наиболее часто встречающийся побочный эффект, который может привести к отказу больного от лечения (Bernstein J.G., 1987). Ожирение может быть фактором риска возникновения артериальной гипертензии, сахарного диабета, инсульта, ишемической болезни сердца, нарушений кровообращения и других соматических заболеваний (Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report, 1998). Обычно дозозависимое увеличение массы тела представляет собой сложность при длительном лечении антипсихотическими препаратами.

Ни один антипсихотик не может считаться по-настоящему нейтральным в отношении массы тела, так как доля индивидуумов, испытывающих значительное увеличение массы тела, выше с любым из исследуемых препаратов, чем с плацебо (Das C. et al., 2012). Согласно недавнему мета-анализу (Bak M. et al., 2014), почти все антипсихотики показывают какую-то степень увеличения массы тела после продолжительного использования, за исключением амисульприда, арипипразола и zipразидона. Этот мета-анализ также продемонстрировал, что перевод пациентов на метаболически более нейтральные препараты может не привести к снижению массы тела во всех случаях.

В то же время степень повышения массы тела различна при применении разных нейролептиков (Аведисова А.С. с соавт., 2013). Повышение массы тела, связанное с применением нейролептиков первого поколения, было описано вскоре после их появления в клинической практике (Klett C. et al., 1960; Planansky K. et al., 1959). Среди антипсихотиков первого поколения препараты с относительно низкой антипсихотической активностью (такие как хлорпромазин и тиоридазин), имеют более высокий потенциал увеличения массы тела, чем лекарства с высокой

антипсихотической активностью, такие как галоперидол (De Hert M. et al., 2011).

Увеличение массы тела является максимальным и наиболее частым при использовании некоторых антипсихотиков второго поколения (клозапин и оланзапин), в то время как кветиапин, рисперидон, палиперидон и илоперидон имеют средний риск. Арипипразол, амисульприд, zipразидон, азенапин и луразидон имеют меньшее или небольшое влияние на массу тела, хотя наблюдаемые эффекты зависят от степени прошлого опыта лечения.

D. Allison et al. (1999) приводят в обзоре динамику увеличения веса пациентов в течение 10 недель лечения: при терапии клозапином увеличение веса составляет в среднем 4,5 кг, оланзапином – 4,15 кг, хлорпромазином – 2,58 кг, кветиапином – 2,18 кг (на 6-ой неделе), рисперидоном – 2,10 кг, галоперидолом – 1,08 кг, флуфеназином – 0,43 кг, а в группе плацебо вес пациентов снижался на 0,74 кг. Такие же данные приводятся и в других публикациях (Brecher M. et al., 2000; Wetterling T., 2000). При применении оланзапина масса тела увеличивается в течение 8–12 месяцев и в дальнейшем остается на одном уровне (Hennen J., 2004).

Согласно данным, представленным в систематическом обзоре J. Bernstein (1987), существенное повышение массы тела (более чем на 7%) при терапии оланзапином, кветиапином и рисперидоном в 14%–27% случаев происходит к 6–8 неделе, и у 40% больных – через 3,5 года терапии. Определена иерархия риска увеличения массы тела среди антипсихотиков, что подтверждено в различных исследованиях и мета-анализах (Leucht S. et al. 2009; Parsons B. et al., 2009; Rummel-Kluge C. et al., 2010; De Hert M. et al., 2011; Das C. et al., 2012; De Hert M. et al., 2012; Fiedorowicz J.G. et al., 2012; Hasnain M. et al., 2012; Leucht S. et al., 2013; Yogaratnam J. et al., 2013; Bak M. et al., 2014). В этом случае увеличение веса не зависело от лекарственной формы антипсихотика и наблюдалось при терапии оральными и пролонгированными формами нейролептиков (Johnson D.A., 1979; Ganguli R. et al., 2001; Петрова Н.Н. с соавт., 2014).

Антипсихотики следует использовать с осторожностью у детей и молодых больных (Samaras K. et al., 2014). При их применении у детей и подростков младше 18 лет была установлена примерно такая же, как указано выше, иерархия риска увеличения массы тела, но на более высоком статистическом уровне (вероятно, в силу меньшего прошлого опыта терапии антипсихотиками).

Существуют заметные индивидуальные вариации в увеличении веса, независимо от назначенного антипсихотика: некоторые субъекты теряют вес, другие сохраняют или испытывают увеличение массы тела при использовании одних и тех же препаратов. Это обстоятельство можно связать с влиянием на склонность к ожирению (обусловленным применением лекарственных средств) генетических факторов, что подтверждается результатами изучения однойцовых близнецов и сибсов (Lopresti A.L. et al., 2013; Reynolds G.P. et al., 2010; Serretti A. et al., 2010), определяя и объясняя, по оценкам исследователей, увеличение массы тела при приеме антипсихотиков в 60%–80% наблюдений (Reynolds G.P., 2012).

Пациенты без опыта терапии антипсихотиками или больные с первым эпизодом более уязвимы к увеличению массы тела. Более того, было обнаружено, что антипсихотики вызывают более выраженное увеличение массы тела у этих пациентов, по сравнению с пациентами, страдающими хронической шизофренией (Patel J.K. et al., 2009).

Европейская федерация ассоциаций семей, имеющих психически больных родственников (European Federation of Associations of Families of Mental Ill People, 2001) провела исследование по оценке пациентами проводимой им антипсихотической терапии. Всего был опрошен 441 пациент из Великобритании, Италии, Испании и Германии. 91% респондентов сообщили о наличии побочных явлений, которые мешают им в обычной жизни, 60% из этих пациентов страдали от увеличения массы тела. Из них 54% считали увеличение массы тела наиболее трудным для коррекции побочным явлением (Dossenbach M. et al., 2004). Увеличение массы тела у

40%–80% пациентов с шизофренией связано с недостаточно подвижным образом жизни, негативными симптомами заболевания и депрессией, переизбытком, приемом седативных препаратов. Клинически значимым считается изменение веса на 7% от исходного. Группу риска составляют молодые женщины с семейным анамнезом ожирения.

Обычно увеличение массы тела с антипсихотиками является быстрым в течение первых нескольких недель, постепенно замедляется и часто достигает плато в течение одного года. Первый год антипсихотического лечения является критическим периодом для увеличения массы тела и аномалий обмена веществ (Pérez-Iglesias R. et al., 2014), так как начальное быстрое увеличение массы тела является убедительным показателем долгосрочного увеличения массы тела и ожирения (Deng C., 2013).

Данные клинических исследований и исследований на подопытных животных свидетельствуют, что увеличение аппетита и объема пищи, а также отсроченный сигнал о насыщении являются ключевыми вызванными антипсихотиком поведенческими изменениями, ведущими к увеличению массы тела/ожирению (Ballon J.S. et al., 2014). Предполагается, что в этом отношении имеет значение антагонистическое влияние антипсихотиков на 5-HT_{2C} и H₁ рецепторы. Не случайно клозапин и оланзапин, которые среди антипсихотиков обладают самым высоким риском увеличения массы тела/ожирения, имеют самые высокие аффинитеты к 5-HT_{2C} и H₁ рецепторам (Deng C., 2013).

Гипергликемия оказывается дозозависимой и обратимой, уменьшаясь при отмене нейролептика и возобновляясь при нейролептическом лечении этого же пациента по поводу наступающего у него нового ухудшения самочувствия. При длительной терапии риск возникновения гипергликемии не снижается (Fakhoury W.K. et al., 2001; Vagnall A.-M., 2003). Возникновение гиперлипидемии связывают с повышением массы тела, хотя возможны и другие механизмы развития этого побочного нейролептического эффекта.

Анализ литературных данных позволил R. Gardner et al. (2005) оценить риск развития нарушений обмена глюкозы и липидов при использовании клозапина и оланзапина как высокий; как умеренный – при использовании кветиапина и антипсихотических препаратов первого поколения, таких как хлорпромазин и тиоридазин, и как минимальный – при применении рисперидона и арипипразола, а также высокопотентных классических антипсихотических препаратов, включая галоперидол.

Распространенность сахарного диабета 2 типа, согласно различным исследованиям, у больных шизофренией, биполярным расстройством и шизоаффективным расстройством в 2–3 раза выше, чем в общей популяции (Deng C., 2013; Calkin C.V. et al., 2013; Bai Y.M. et al., 2013). Два мета-анализа обнаружили общую распространенность сахарного диабета 2 типа у людей с множественными психотическими эпизодами – 9,5% (N = 116,751) по результатам первого исследования и 12,8% (N = 2,098) – по результатам второго исследования, что почти в два раза выше, чем в общей популяции (Mitchell A.J. et al., 2013). Таким образом, существует определенная ассоциация между антипсихотиками и сахарным диабетом 2 типа. Распространенность сахарного диабета 2 типа не повышается существенно у пациентов во время первого эпизода шизофренического психоза (при сопоставлении со стандартизированными по возрасту контрольными группами), однако в дальнейшем, в течение длительного лечения, метаболические аномалии у этих пациентов резко накапливаются.

Первый мета-анализ показал, что традиционные нейролептики, имеют более сильный диабетогенный риск, чем атипичные нейролептики, при этом такой риск в 1,3 раза выше у людей с шизофренией, принимающих традиционные нейролептики первые, по сравнению с теми, кто получает их ранее. Вместе с тем, последующий мета-анализ указал на то, что в данный момент, еще недостаточно фактов, чтобы делать жесткие и определенные выводы об относительном риске первой и второй генерации антипсихотиков

(Smith M. et al., 2008; Hartling L. et al., 2012). Ни один из двух классов не является однородным относительно кардиометаболического риска.

Несколько исследователей высказывают точку зрения, что атипичные нейролептики, отличающиеся большей, чем типичные, склонность к увеличению массы тела, параллельно отличаются и большим, чем типичные неролептики, риском развития сахарного диабета 2 типа. К числу таких атипичных антипсихотиков относят, прежде всего, оланзапин и клозапин, и, в меньшей степени, кветиапин и рисперидон, которые, как было показано, ассоциируются с повышенным риском дезрегуляции глюкозы у пациентов с шизофренией или биполярным аффективным расстройством (Fiedorowicz J.G. et al., 2012; Yood M.U. et al., 2009).

J. Nielsen et al. (2010) показали развитие сахарного диабета 2 типа у пациентов с первым эпизодом шизофрении, лечившихся сначала оланзапином (соотношение рисков, HR = 1,41) и типичными нейролептиками средней антипсихотической активности (HR = 1,60). Во время долгосрочного лечения (по результатам длительного катамнеза) сахарный диабет 2 типа, возникший у этих пациентов, ассоциировался не только с типичными нейролептиками низкой антипсихотической активности (отношение шансов, OR = 1,45), но и с атипичными антипсихотиками - оланзапином (OR = 1,57) и клозапином (OR = 2,31). W.W. Fleischhacker et al. (2013) обнаружили, что у пациентов с первым эпизодом шизофрении, получавшим оланзапин и амисульприд в течение 52-недельного лечебного периода, имело место развитие впервые диагностированных случаев сахарного диабета 2 типа.

Недавнее исследование (Bobo W.V. et al., 2013) обнаружило 3-кратное повышение риска сахарного диабета 2 типа у детей и молодых больных (чаще всего регистрировались такие психиатрические диагнозы: расстройства настроения, расстройство дефицита внимания/гиперактивности и расстройство поведения), которые недавно начали получать нейролептическое лечение (HR = 3,03; 95% доверительный интервал, CI:

1,73-5,32), по сравнению с теми, кто получал медикаментозное лечение иными психотропными препаратами. Риск повышался уже в первый год лечения (HR = 2,49, 95% CI: 1.27–4.88), увеличивался далее с накоплением дозы используемого препарата и оставался повышенным в течение года после отмены антипсихотика (HR = 2,57; 95% CI: 1,34–4,91) (Weston-Green K. et al., 2013).

Вместе с тем, антипсихотики могут индуцировать сахарный диабет 2 типа независимо от увеличения массы тела и ожирения (Ballon J.S. et al., 2014). Это обстоятельство делает модель, согласно которой индуцированный антипсихотиком сахарный диабет 2 типа имеет место единственно в силу эффектов, способствующих излишней полноте, достаточно упрощенной. В реальности нейролептики способствуют сахарному диабету 2 типа как косвенно, путем индуцирования увеличения массы тела, так и непосредственно способствуя резистентности к инсулину. В этом случае M3 рецепторы играют решающую роль в регуляции секреции инсулина как через периферические, так и центральные холинергические пути. Поэтому индуцированный атипичными нейролептиками сахарный диабет 2 типа может иметь место частью в силу блокады центральных и периферических M3 рецепторов. При этом оланзапин и клозапин оказываются препаратами с самым высоким риском индуцирования сахарного диабета 2 типа, так как обладают самым высокимаффинитетом связывания M3 рецептора. M3 блокада может привести к начальному разрушению секреции инсулина и гомеостазу глюкозы, что, в свою очередь, в процессе константного лечения может прогрессивно привести к резистентности в отношении инсулина и развитию сахарного диабета 2 типа (Weston-Green K. et al., 2013).

Частота диабетического кетоацидоза по сравнению с общей популяцией, почти в 10 раз выше у пациентов с шизофренией (Cohen D. et al., 2009). Хотя диабетический кетоацидоз остается редким неблагоприятным эффектом атипичных нейролептиков, клиницисты должны оставаться

бдительными по причине его острого начала и потенциальной летальности (Jin H. et al., 2004).

Чаще диабетический кетоацидоз всего присутствует у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (Guenette M.D. et al., 2013), но может быть и первым очевидным проявлением сахарного диабета 2 типа. Соматические симптомы включают повышенную жажду (полидипсия) и мочеиспускание (полиурия), избыточный аппетит (полифагия), тошноту, боль в животе и рвоту, дегидратацию, дыхание Куссмауля (гиперпноэ), ацетоновый запах изо рта, слабость или летаргию, спутанность и тревожное сознание.

Случаи диабетического кетоацидоза (включая несколько смертельных случаев), возникших у пациентов, которые ранее не рассматривались как страдающие диабетом, ассоциировались исследователями с фактом лечения почти всеми атипичными нейролептиками. Однако, по меньшей мере половина всех сообщений включает в этом случае индивидуумов, характеризующихся полифармакотерапией, что осложняет отнесение риска к какому-либо специфическому антипсихотику. Самое большое количество случаев диабетического кетоацидоза наблюдалось при лечении клозапином и оланзапином. Однако, также сообщалось о случаях диабетического кетоацидоза при лечении кветиапином, рисперидоном и даже арипипразолом и зипразидоном (Baker R.A. et al., 2009).

В то же время механизмы развития этого феномена пока недостаточно поняты, так как связанный с антипсихотиками диабетический кетоацидоз может наступить не только вскоре после начала лечения и увеличения массы тела, но и при отсутствии увеличения веса (более трети зафиксированных случаев представляли пациенты либо без увеличения веса, либо даже со снижением веса).

Повышенный риск развития метаболического синдрома и его отдельных компонентов, наблюдаемый у больных шизофренией, заставляет уделять ему все больше внимания, особенно в ходе лечения определенными

атипичными антипсихотическими препаратами, которые могут приводить к дальнейшему увеличению этого риска.

В значительной степени антипсихотики ассоциируются с нарушениями липидного обмена (De Hert M. et al., 2011). Неблагоприятные метаболические эффекты, связанные с влиянием антипсихотических препаратов на уровень триглицеридов и холестерина, могут проявиться в начале применения антипсихотиков и даже предшествовать увеличению массы тела, указывая тем самым на наличие молекулярных эффектов, связанных как с весом тела, так и, дополнительно, несвязанных с массой тела. Так, больные шизофренией на повышение содержания триглицеридов (OR = 2,73, 95% CI: 1,95-3,83) и понижение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (OR = 2,35, 95% CI: 1,78-3,10) чаще, по сравнению со стандартизированными по возрасту и полу когортами общей популяции, отвечали развитием метаболического синдрома. Более того, у хронически лечащихся антипсихотиками больных также чаще, чем у пациентов с первым эпизодом или у не лечившихся больных с шизофренией, обнаруживаются признаки метаболического синдрома: повышенные триглицериды (19,6% и 16,9% против 41,1%) и низкий HDL холестерин (21,9% и 20,4% против 44,7%). Повышенный риск развития метаболического синдрома, касающийся уровня триглицеридов и HDL холестерина, также был обнаружен у пациентов с биполярным расстройством (Vancampfort D. et al., 2013), причем более высокий риск метаболического синдрома имел место у тех пациентов, которые получали антипсихотики.

Метаболические расстройства могут быть оптимизированы терапевтической стратегией, подразумевающей индивидуальный выбор препарата, замедленное титрование либо понижение в необходимых случаях его дозы, а также проведение скрининга на ранних этапах терапии (Keks N.A., 1996). Отмечают, что эффективно проведенный скрининг на ранних этапах, а также продолженное динамическое наблюдение в сочетании с мероприятиями, направленными на снижение риска, способствуют

улучшению долгосрочных показателей состояния здоровья у больных, страдающих шизофренией (Ван Гаал Л.Ф., 2006).

Гиперпролактинемия при терапии классическими антипсихотическими препаратами развивается довольно часто – 60 % женщин и 40 % мужчин, принимающих нейролептики первого поколения или, из атипичных антипсихотиков, рисперидон, который по воздействию на уровень пролактина не отличается от типичных антипсихотиков (Haddad P.M. et al., 2004; Kleinberg D.L. et al., 1999; Shiwach R.S. et al., 1998), а при лечении амисульпиридом пролактинный «сдвиг» может быть даже более выраженным, чем при применении типичных антипсихотиков (Dickson R.A. et al., 1999; Goodnick P.J., 2002.; Lavalaye J. et al., 1999). В целом же атипичные нейролептики в меньшей степени, чем традиционные, повышают пролактин (Bagnall A.–M. et al., 2003). Установлено, что при терапии клозапином, оланзапином, кветиапином и зипрасидоном в большинстве случаев гиперпролактинемия может быть транзиторной (Goodnick P.J., 2001).

Частота возникновения осложнений, связанных с гиперпролактинемией, таких как галакторея, аменорея, эякуляторная и эректильная дисфункция, составляет 10–15% (Gardner D.M. et al., 2005).

Прием некоторых типичных нейролептиков опасен ввиду высокой вероятности возникновения полиморфной желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти. Из длительно используемых препаратов мезоридазин и тиоридазин перестали использоваться в силу высокой вероятности развития данного осложнения. Лечение сероквелем формирует 10% риск желудочковой тахикардии и соответствует подобному при лечении галоперидолом и в 1,5 раза меньше, чем при назначении рисперидона (Titier K. et al., 2005).

Токсикоаллергические реакции наблюдаются в виде аллергических реакций, поражения печени, гематологических осложнений. Развитие гепатитов связано с явлениями аллергического воспаления желчных канальцев, вызывающих закупорку желчных протоков с нарушением оттока

желчи, разрывом желчных канальцев, приводящими к некрозу гепатоцитов из-за токсического действия желчи (Арана Д. с соавт., 2006).

Как гематологический побочный эффект наблюдается агранулоцитоз. Наиболее часто агранулоцитоз встречается при терапии клозапином (1—3%) и очень редко - при применении алифатических или пиперидиновых производных фенотиазина (Alvir J.M. et al., 1993). Риск развития агранулоцитоза повышается с возрастом, причем у женщин он выше, чем у мужчин. Были опубликованы результаты исследования работы программы годового мониторинга, проведенного сразу после того, как в США возобновили применение клозапина (Falkai P. et al., 2006). Из 11 555 пациентов, получавших клозапин в течение 12 и 18 месяцев, частота выявления агранулоцитоза составила соответственно 0,80% и 0,91%. В большинстве случаев он развивался в первые три месяца лечения (84%). У 14% пациентов, которые получали высокие дозы клозапина (более 600 мг в сутки, при обычной поддерживающей дозе 150–300 мг в сутки), наблюдались судорожные реакции, угнетение костного мозга.

В настоящее время для лечения шизофрении доступны многие пероральные антипсихотические препараты. Традиционные нейролептики выпускаются в самых разнообразных формах: например, галоперидол доступен для перорального приема в таблетках, капсулах, содержащих небольшие дозы препарата, и в жидкой форме; кроме того, есть инъекционные и депо-формы галоперидола. Атипичные антипсихотики доступны в настоящее время как в таблетированной форме, так и в инъекционных формах пролонгированного действия, а рисперидон выпускается также в виде сиропа для перорального применения.

При поддерживающей терапии обычно используются пероральные или депо-препараты (по меньшей мере, в течение одного года после первого приступа). Малое количество депо-форм атипичных нейролептиков является существенным недостатком для терапии, особенно для лечения рекуррентных форм шизофрении, которые лечатся в течение

неопределенного по длительности времени. Кроме того, депо-формы препаратов нужны в том случае, когда отсутствие у пациентов терапевтического комплайенса приводит к нарушению ими лекарственного режима, в результате чего рецидив заболевания развивается примерно у 75% пациентов через 12–18 месяцев после прекращения лечения (Kane J.M., 1996; Livingstone M.G., 1996). В этом случае препаратами выбора становятся инъекционные нейролептики пролонгированного действия (типичные или атипичные) (Незнанов Н.Г. с соавт., 2006). При этом перед введением депо-форм нейролептика необходимо назначение короткого курса соответствующей пероральной формы с целью определения переносимости препарата.

Побочные неврологические эффекты чаще развиваются у хронических больных (Лопатин А.С., 1990) и чаще связаны с высокими дозами нейролептических препаратов. Koreen et al. (1994) отмечают, что повышение доз антипсихотиков не связано с увеличением их эффективности, как не связана концентрация нейролептика в плазме и клинический ответ на лечение. Равный клинический ответ наблюдался у больных принимавших галоперидол в низких 4 мг и высоких 12 мг дозах. Однако у больных, получавших высокую дозу (12 мг), развивались побочные неврологические нарушения (Mc Evoy et al., 1999). По другим данным, отмечено, что доза галоперидола 4 мг/сутки равна по эффективности более высоким дозам 10 и 40 мг/сутки (Arvanitis L.A. et al., 1997). По результатам S. Kapur et al. (2000), у больных, получающих галоперидол в течение 2 недель в суточной дозе 2,5 мг, блокада D2 рецепторов составила 75%, причем 7 из 9 больных признаны ответившими на терапию. Другое исследование Р.Е.МакКус соавт. (2006) 5 из 7 больных, получавших галоперидол в течение 2 недель в суточной дозе 2 мг, показали значительное клиническое улучшение. Высокая эффективность и толерантность низких доз галоперидола у больных шизофренией отмечена в работах Р. Oosthuizen (2004). Эти данные подтверждают целесообразность использования на начальных этапах терапии минимальных доз

нейролептиков. Для галоперидола это доза 2–5 мг (Kane J.M. et al., 2002), для рисперидона – 4 мг (Conley R.R. et al., 2001), для других антипсихотических препаратов необходимо использовать дозы, эквивалентные 100 мг хлорпромазина.

В настоящее время в Казахстане в терапии шизофрении применяются такие атипичные нейролептики, как клозапин (Азалептин, Лепонекс), оланзапин (Зипрекса), рисперидон (Рисполепт), кветиапин (Сероквель) и амисульприд (Солиан). В купировании позитивной симптоматики такие атипичные нейролептики, как рисперидон, оланзапин и кветиапин сопоставимы по эффективности с типичными нейролептиками. Однако же атипичные нейролептики эффективны и в отношении редукции негативной симптоматики, когнитивных и депрессивных нарушений, а также в резистентных случаях (Brennan M. et al., 2014; Diaz F. et al., 2014; Hefner G. et al., 2015; Cadeddu G. et al., 2015; Мосолов С.Н., 2000; Мосолов С.Н. с соавт., 2000; Красных Л.М. с соавт., 2014; Мирошниченко И.И. с соавт., 2014; Бурминский Д.С. с соавт., 2015). Преимущества применения атипичных нейролептиков по сравнению с нейролептиками первого поколения, а именно – способность редуцировать негативную симптоматику, получили отражение в сравнительных ретроспективных рандомизированных исследованиях, проведенных зарубежом (Claghorn G. et al., 1987; Scholler N. et al., 1999; Saletu V. et al., 1994; Blin O. et al., 1996). Вместе с тем, проспективные сравнительные исследования атипичных и типичных нейролептиков проводились редко, и в них не отражены детальные различия, характеризующие влияние этих препаратов на редукцию негативной симптоматики (Heinrich K et al., 1994; Klieser E. et al., 1995; Alvarez E., 1998).

В большинстве исследований дифференцированные различия в характере действия изучаемых нейролептиков установлено не было (Beng-choon H. et al., 1999). В некоторых исследованиях показана эффективность кветиапина по сравнению с рисперидоном по влиянию на аффективную симптоматику и более частое возникновение ЭПС при лечении

рисперидоном, чем при использовании оланзапина и кветиапина. Отмечается, что рисперидон оказывает преимущественное влияние на антибредовую и галлюцинаторную симптоматику (Калинин В.В., 2001; Мосолов С.Н., 2001), характеризуясь эффектом связывания с различными медиаторными системами, что отличает его от традиционных нейролептиков и других атипичных нейролептиков. По данным фармакологических исследований, рисперидон преимущественно связывается с дофаминовыми D2 рецепторами и серотониновыми 5-Н2 рецепторами, а также с норадренергическими рецепторами типа альфа-1 и альфа-2 (Carpenter W., 1995; Farge L. et al., 1995). Исследователи отмечают, что у первично заболевших шизофренией больных, принимавших рисперидон, общий показатель качества жизни выше, чем у больных, принимавших традиционные нейролептики (Franz M. et al., 1997).

Наряду с негативной симптоматикой, изучаются нейрокогнитивные нарушения, которые трудно поддаются терапии нейролептиками, и особенно – традиционной нейролептической терапии (Гурович И.Я. с соавт., 2015; Marder S.R. et al., 1984). Основной причиной нарушения социальной и трудовой адаптации больных шизофренией является нейрокогнитивный дефицит (Green M.F., 1996). При длительном применении нейролептической терапии нейрокогнитивные нарушения усиливаются, особенно нарушаются моторные функции и кратковременная память (Saykin A. J. et al., 1991). Удалось установить, что традиционные нейролептики нарушают когнитивную сферу, ухудшают выполнение моторных функций и внимания (Sweeney J. A. et al., 1991). Совместное назначение с традиционными нейролептиками антихолинергических препаратов тоже негативно влияет на когнитивные функции, в частности – за счет ухудшения памяти и моторных функций (Tune L.E. et al., 1982).

Большое число исследований, открытых и двойных слепых, в том числе сравнительных, подтвердили способность атипичных нейролептиков уменьшать явления нейрокогнитивного дефицита, отмечают даже

способность этих нейролептиков приостанавливать прогрессирование когнитивных расстройств (Hoff A.L et al., 1998; Sax K.W. et al., 1998). Мета-анализ этих работ показал, что в 3 из 4 двойных - слепых исследований обнаружено достоверное улучшение одной из когнитивных сфер при применении атипичных нейролептиков, что отличалось от пациентов, принимавших традиционные нейролептики.

Отмечены различия по влиянию конкретных атипичных нейролептиков на отдельные когнитивные функции. Например, рисперидон повышает внимание и исполнительные функции, память и моторные процессы; оланзапин и кветиапин влияют на внимание, обучаемость, память, визуально-моторные функции и, в меньшей степени, на исполнительные функции; клозапин улучшает исполнительную функцию, внимание и речевую динамику, тонкие моторные реакции, но ухудшает зрительную память (Meltzer H.Y, 1992; Golberg T.E. et al., 1993). Эти свойства препаратов объясняются различиями в механизмах их действия: например, клозапин и оланзапин, в отличие от рисперидона, обладают большим холинергическим действием.

В заключение можно сказать, что проведение сравнительных исследований эффективности и переносимости нейролептиков I и II поколения, их противорецидивной эффективности при длительном периоде наблюдения, включая оценку наблюдаемой при этом динамики показателей качества жизни, позволяет оптимизировать фармакотерапию, используемую для больных шизофренией. Различия в отношении целостного эффекта терапии (учитывающего все перечисленные выше факторы) при лечении атипичными антипсихотиками или традиционными нейролептиками выделяют предикты положительного ответа для выбора того или иного антипсихотического препарата на разных этапах течения шизофренического процесса.

1.4 Фармакоэкономические аспекты лечения шизофрении антипсихотиками I и II поколения

Шизофрения является наиболее затратным по своим социально-экономическим последствиям заболеванием, о чем свидетельствует высокая распространенность во взрослой общей популяции и значительная заболеваемость лиц трудоспособного возраста. Расходы на лечение шизофрении значительны, в экономически развитых странах они составляют 1,5-3% бюджета здравоохранения или 0,03% ВВП (Davies J.M. et al., 1994). Прямые финансовые затраты на терапию больных шизофренией в Великобритании составляют 1,6%, в Германии этот показатель равняется 1,3%, в Нидерландах и во Франции – 2%, в США – 2,5% от общего бюджета здравоохранения (Росслер В. с соавт., 2006). При этом медицинские затраты, определяющиеся стоимостью медикаментов, лечения во внебольничных условиях и стационарах, составляют лишь $\frac{1}{4}$ от совокупных затрат. Основное «бремя» шизофрении связано с социальными затратами.

На протяжении многих лет больные шизофренией продолжают оставаться нетрудоспособными. В стоимостном выражении болезнь шизофрения сравнима с потерями в результате сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, имеющих приоритетное финансирование в здравоохранении (АРА, 2004; Хасан А. с соавт., 2013). Например, ежегодные затраты на шизофрению в Великобритании составляет 2,6 миллиарда фунтов, в Канаде – более 2,3 миллиардов долларов в год. В России первичные затраты на шизофрению составляют 4980 млн. руб. в год или 0,2% ВВП (Гурович И.Я. с соавт., 2003), номинальный объем произведенного ВВП составил 10 830,5 млрд рублей в 2002 году и 13 243,2 млрд рублей в 2003 году. В развивающихся странах, где стационарное лечение больных затруднено и малодоступно, терапия обходится дешевле, значительная стоимость антипсихотических препаратов второго поколения при оценке

эффективности затрат может играть более важную роль, чем в западноевропейских странах (Golberg T. E. et al., 1993).

Атипичные нейролептики получили широкое распространение и занимают 90% рынка в Соединенных Штатах Америки (Harrington C. et al., 2000), что делает их применение дорогим. В США до 70% больных шизофренией лечатся атипичными нейролептиками, в Западной Европе – не более половины больных, в РФ – менее 10%. Изменение назначения атипичного антипсихотика в течение года встречается у половины больных, в том числе и на традиционные нейролептики. Критерием при назначении препаратов второго поколения является профессиональное распределение медицинского потенциала для эффективного лечения специальных групп больных с особыми требованиями в сравнении с популяцией больных шизофренией в целом.

В данный момент на мировом фармацевтическом рынке синтезировано более 60 оригинальных нейролептических средств, на основе которых созданы новые лекарственные препараты (приблизительное количество – 900 торговых марок). Отмечается ежегодное обновление фармакологических групп нейролептиков на 13% (Рыженко И. М. с соавт., 2008). В силу «экономических соображений» часто происходит использование генерических копий вместо брендовых препаратов. При подобной замене необходимо внедрять сравнительные исследования, показывающие превосходство или его отсутствие в фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентности оригинальных и генерических препаратов.

Различная терапевтическая эффективность препаратов, содержащих одинаковые активные вещества, обусловлена изменением биодоступности изучаемых средств – количеством лекарственного вещества в системном кровотоке, и скоростью этого процесса. В этой связи возникло понятие «биоэквивалентность». Два лекарственных препарата считаются биоэквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны, имеют

одинаковую биодоступность и после назначения в одинаковой молярной дозе обеспечивают должную эффективность и безопасность. В настоящее время оценку биоэквивалентности лекарственных средств считают одним из основных методов медико-биологического контроля качества генерических препаратов. Это в первую очередь относится к лекарственным средствам, применяющимся для лечения хронических заболеваний, многие из которых имеют тенденцию к рецидивированию. Ввиду этого современные рекомендации предусматривают, наряду с купирующей, осуществлять и длительную поддерживающую терапию. На практике часто наблюдаются ситуации, когда купирующая терапия проводится оригинальным лекарственным средством в стационаре. В дальнейшем после выписки поддерживающая терапия продолжается уже генерическими копиями.

Компаниями производителями разработаны стандартные рекомендации по применению атипичных препаратов, основанные на результатах клинических исследований. Однако накапливающийся практический опыт использования этих препаратов свидетельствует, что имеющиеся рекомендации нуждаются в определенных коррективах (Kane J.M., 1996). Оптимальным является индивидуальный подбор эффективной дозы, а не стандартное применение одних и тех же терапевтических схем (Livingstone M.G., 1996). В фармакоэкономических исследованиях дозы лекарственных препаратов в каждом случае должны соответствовать потребностям конкретного пациента. При использовании плана с фиксированной дозой полученные данные о преимуществах и недостатках препарата нельзя обобщать на реальные условия лечения (NICE, 2002).

Многие исследования поддерживаются производителями оригинальных препаратов, которые заинтересованы в показе эффективности затрат при лечении данными препаратами, и поэтому возможна систематическая ошибка, основанная на отказе в публикации работ с отрицательными экономическими результатами. Это отражено в зарубежных сообщениях, где сравниваются антипсихотические препараты, и указывается вероятность изменения

информации в пользу новых лекарственных средств. Так, S.Ahmer et al. (2005) проанализировали зависимость результатов исследований эффективности антипсихотиков в зависимости от источников финансирования. Было показано, что в исследованиях, финансируемых фармацевтическими фирмами, достоверно чаще получались результаты в пользу вновь созданного препарата. Известно, что спонсорская поддержка является одним из самых мощных факторов, определяющих эффективность терапии даже в условиях слепых рандомизированных исследований. Например, по данным мета-анализов (Freemantle N. et al., 2002; Heres S. et al., 2005) около 90% результатов рандомизированных исследований было в пользу спонсора.

Снижение продолжительности времени нахождения в стационаре резистентных пациентов и улучшение качества жизни пациентов шизофренией являются наиболее значительными экономическими выгодами в хронической терапии (Awad A.G. et al., 1997). Количество рецидивов и повторных госпитализаций больных шизофренией зависит от приверженности пациентов к лечению. P. Thieda et al. (2003) выявил прямую связь между приверженности и финансовыми затратами на больных шизофренией. M. Knapp et al. (2004) отметили, что несоблюдение больными режима терапии увеличиваются годовые расходы психиатрической службы на 50 процентов.

Преимущественной причиной повторной госпитализации больных, применяющих нейролептики первого поколения, являются проблемы некомплайентности, составляющие до 60% (Novac-Grubic V. et al., 1996; Johnson D.A.W., 1988). Проблемы комплайенса в большинстве случаев обусловлены побочными эффектами нейролептиков. Фармакологические исследования отражают преимущества использования атипичных нейролептиков. Например, наиболее часто применяемым антипсихотиком в различных странах является рисперидон, его доля составляет более 25% объёма нейролептиков в психиатрических учреждениях и 40–60% в числе

больных шизофренией (Ashcroft D.M. et al., 2002; Williams C. et al., 1999; Leslie D.L. et al., 2002; Van Brunt D.L. et al., 2003; Weissman E., 2003).

Внедрение атипичных антипсихотиков в Западной Европе и в США носит прорывной характер, в Восточной Европе этот процесс идет более замедленными темпами. В конце двадцатого века рисперидон назначали менее чем 3% больным шизофренией (О Научном Совете по использованию рисполепта, 2000). Большое количество рандомизированных клинических исследований, обоснованных с позиции доказательной медицины, показывают эффективность атипичных нейролептиков, сравнимую с антипсихотиками первого поколения, в отношении редукции продуктивных симптомов шизофрении (Davis J.M. et al., 2003; Marinis T.D. et al., 2007). Доказанные преимущества второго поколения нейролептиков отмечены в их способности оказывать действие на негативные нарушения.

Оценка «затрата–полезность» определяет результаты медицинской интервенции с позиции целостной личности пациента и его потребностью в благополучной и независимой жизни. Выбор дорогостоящей, но более эффективной терапии клинико-экономически обоснован для общества в целом. Учитывая затраты на 1 QALY, отражающие преимущества в безопасности и переносимости, атипичные антипсихотики являются препаратами выбора для хронических больных с различным стажем расстройства с высоким риском экстрапирамидных расстройств.

При оценке клинической и экономической эффективности затрат терапии нейролептическими лекарственными средствами принято рассматривать косвенные и прямые затраты, определенные к конкретному периоду времени. Максимальную часть прямых затрат создают расходы на госпитализацию, последующую реабилитацию или оказание полустационарной помощи. Косвенные затраты формируются при отсутствии доходов в результате заболевания или инвалидности. По данным исследований (Marder S.R. et al., 1998; Revicki D.A., 1999), в порядок расчета затрат и рассчитываемые результаты входят утрата финансовых доходов

родственников, осуществляющих уход за пациентом, или денежная помощь социальных служб. Многие исследования используют разные показатели исходов терапии. Часть авторов определяют затраты на стационарное обслуживание и объединяют их с расходами на закупку нейролептических лекарственных средств. Другие авторы оценивают все прямые затраты.

S. Tunis (1999) анализировал преимущества, которые пациент имеет от субъективных ощущений при терапии (самооценка функционирования и уровня здоровья). Косвенные затраты, включающие нетрудоспособность, играют определяющую роль при шизофрении в связи с ранним началом заболевания, но не учитывались в данных исследованиях. Оценка эффективности затрат при лечении нейролептическими лекарственными средствами 2-го поколения может недооцениваться и быть более высокой, чем это отображено в научных изданиях. Американская работа S.H. Hamilton et al. (1999) отмечала более высокие прямые затраты при терапии оланзапином в сравнении с галоперидолом, при этом различия не достигали статистически значимых различий. При трансляции этих результатов на другие системы здравоохранения, например, в Германии, необходимо учитывать, что расчеты S.H. Hamilton основаны на стоимости дня присутствия в стационаре (599 американских долларов). В Германии эта стоимость составляет примерно 150-200 американских долларов, что необходимо принимать во внимание при статистическом анализе (Curson D.A. et al., 1985). Стоимость одного дня стационарного лечения в Германии составляет приблизительно $\frac{1}{3}$ от таковой в Северной Америке, и даже при изменении в расчетах только одного стоимостного фактора, эффективность затрат при терапии галоперидолом оказалась более высокой в сравнении с оланзапином. Данный пример ярко иллюстрирует невозможность приведения достоверных выводов об эффективности затрат при лечении нейролептиками второго поколения в условиях различных систем здравоохранения,

основываясь на исследованиях, проведенных в Соединенных Штатах Америки и в других иностранных государствах.

Данная позиция диктует острую необходимость проведения фармакоэпидемиологического анализа рациональности использования нейролептических лекарственных средств применительно к условиям стационарного лечения больных в Республике Казахстан.

Различные организации, медицинские ассоциации пациентов и отдельные специалисты все требовательнее настаивают на снятии ограничений на назначение новых нейролептиков 2-го поколения, но более дорогостоящих по сравнению с нейролептиками предыдущего поколения. Подчеркивается целесообразность оценки со всех сторон экономической эффективности, а также необходимость обратить пристальное внимание на повышение качества жизни пациентов с шизофренией. Многочисленные работы (Foster R.H et al., 1998, 1999; Revicki D.A., 2001; Rice D.P. et al., 1996) убедительно доказывают эффективность затрат при лечении современными антипсихотиками, имеющих меньше экстрапирамидных побочных эффектов, повышающих качество жизни, снижающих количество госпитализаций. Вероятней всего, с данной точки зрения J.A. Lieberman (1996) отмечает назначение больным с первым психотическим эпизодом атипичный нейролептик, как наиболее переносимый и эффективный вариант терапии, предлагая пролонгированное лечение. Значительные различия в стоимости нейролептиков первого и второго поколения (Loxse M.J. et al., 2001) требуют проведения исследований по фармакоэкономке, доказывающих преимущества по эффективности и безопасности при назначении нейролептических лекарственных средств (рис. 1).

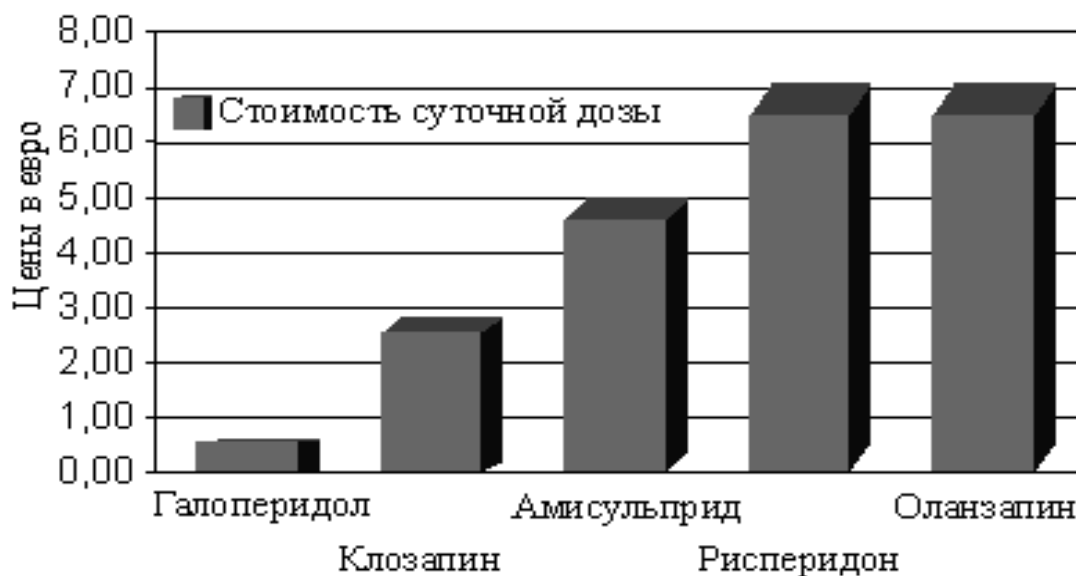


Рис. 1 – Стоимость суточной дозы различных антипсихотических препаратов

Процитированные литературные данные отражают весь спектр рассуждений исследователей о фармакологической терапии больных шизофренией. Холистический подход определяет больных шизофренией как наиболее уязвимую когорту пациентов с нарушением комплаентности, финансовыми и социальными проблемами. Поэтому главными клиническими параметрами в фармакоэкономических исследованиях применительно к когорте больных этой группы являются показатели комплаентности, клинической эффективности, частоты встречаемости побочных эффектов и рецидивов. Весомой составляющей частью психофармакотерапии является самоудовлетворенность пациента терапией, значимое улучшение показателей его социальной адаптации, уменьшение числа госпитализаций, повышение качества жизни больных шизофренией и родственников, ухаживающих за ними.

Модернизация психофармакотерапии больных шизофренией позволит снизить совокупные медицинские затраты, имеющие весомый финансовый вклад для пациентов шизофренией и системы здравоохранения в целом. Исследования, изучающие фармакоэкономические особенности терапии

больных шизофренией, необходимо проводить и в Республике Казахстан, это следует из отличий и особенностей в организации психиатрической помощи населению, стандартов психофармакотерапии, объемам финансовых затрат на медицинские услуги и психотропные лекарственные средства.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 План, организация и материалы исследования

В качестве основного объекта исследования была выбрана существующая система оказания стационарной психиатрической помощи больным шизофренией в Республике Казахстан. В соответствии с задачами исследования проведение работы осуществлялось в несколько этапов.

На *подготовительном этапе* были сформулированы цель и задачи исследования, разработан план исследования, определены методы исследования и клинические базы, разработаны карты обследования и анкеты, размножены в необходимом количестве бланки опросников и анкет для заполнения их испытуемыми. На основании данных научных публикаций были изучены и проанализированы распространенность и социальная значимость шизофрении в современных условиях, новые подходы к комплексному лечению шизофрении в рамках биопсихосоциальной парадигмы, современные стратегии медикаментозной терапии больных шизофренией, актуальные проблемы психофармакотерапии антипсихотиками и пути их решения, а также фармакоэкономические аспекты при лечении шизофрении антипсихотиками I и II поколения.

В задачи *первого этапа* исследования входило изучение и анализ с помощью «индикаторов качества» практики назначения антипсихотиков и корректоров, а также оценка рациональности фармакотерапии при стационарном лечении больных шизофрений.

Сбор данных проводился в соответствии с руководствами ВОЗ и Management Science for Health (MSH). «Индикаторы качества», использованные для изучения практики назначения лекарственных средств, были взяты из источников «How to Investigate Drug Use in Health Facilities:

Selected Drug Use Indicators» (WHO, 1993) и «Rapid pharmaceutical management assesmant: An Indicator-based approach» (MSH, 1995). Использование «индикаторов качества» в фармакоэпидемиологическом анализе назначений нейролептиков позволяет оценить рациональность фармакотерапии шизофрении, выявить наиболее распространенные ошибки в проведении терапии у больных шизофренией, эффективно и безопасно использовать типичные и атипичные нейролептики.

Исследования проводились в Республиканском научно-практическом центре психиатрии, психотерапии и наркологии г. Алматы (РНПЦППН)¹.

В исследовании ретроспективно изучены и проанализированы 292 истории болезни взрослых пациентов с шизофренией, находившихся на стационарном лечении в РНПЦППН в 2005–2007 годы. Мужчины составили 139 человек (47,6%), женщины – 153 человека (52,4%). 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).

Данные, полученные из историй болезни пациентов, включали также следующую информацию о пациенте – возраст, пол и год рождения, диагноз и назначенные лекарства, включая название, форму, дозу, число приемов в день и количество лекарственных средств. Лекарственные средства сравнивали с копией действующего списка Список Основных лекарственных

¹ В декабре 2016 года Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственной собственности «Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (РНПЦППН) было реорганизовано в Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (РНПЦПЗ).

средств Республики Казахстан (1995) и справочником «Синонимы лекарственных средств» (1998). В каждом случае, обращалось внимание на то, патентованное ли лекарство или нет, инъекция это или нет, включено ли оно в Список Основных лекарственных средств Республики Казахстан (СОЛС). Полученные результаты были внесены в Форму индикаторов качества (Приложение 1).

Далее в каждый год исследования было посчитано среднее количество назначенных ЛС, процент назначенных генерических препаратов, процент прописанных лекарств, входящих в перечень жизненно важных лекарственных средств. Назначения лекарственных средств были проанализированы, статистически обработаны, из общего количества назначений в каждый год были выявлены наиболее часто назначаемые антипсихотики первого и второго поколения, а также количество назначенного тригексифенидила.

Также был осуществлен анализ частоты назначений типичных и атипичных антипсихотиков и тригексифенидила при лечении антипсихотиками за период 2006–2009 гг. Согласно американской концепции «хлорпромазиновых или аминазиновых эквивалентов», эффективность всех нейролептиков практически одинакова при применении адекватных доз, уровень которых определяется индивидуальной мощностью антипсихотического действия препарата (Арана Д., 2006). В связи с этим все нейролептики могут считаться взаимозаменяемыми. Эквивалент служит для оценки нужной дозы для пациента и для стандартизации исследований эффективности и побочных действий препаратов. В нашем исследовании общее количество назначенных за год типичных и атипичных антипсихотиков были переведены в единый «аминазиновый эквивалент». Для того чтобы выявить взаимосвязь между назначениями антипсихотиков и корректором тригексифенидилом, был введен коэффициент типичности антипсихотиков, который был равен отношению типичных к атипичным антипсихотикам.

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.

Сравнительное исследование клинической эффективности и безопасности препаратов галоперидол, палиперидон и арипипразол. Было проведено сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов галоперидол, палиперидон и арипипразол в лечении острых психотических состояний при шизофрении.

Объект исследования: в этом натуралистическом 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 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:

1. Диагноз «острая» шизофрения, установленный клинико-психопатологическим методом, а также с помощью критериев МКБ-10.
2. Суммарный балл по шкале PANSS от 70 и выше.
3. Монотерапия галоперидолом, или палиперидоном, или арипипразолом.

Критериями исключения являлись:

1. Прием нейролептических лекарственных средств менее чем за неделю до поступления в стационар;
2. Индивидуальная непереносимость палиперидона, арипипразола, амисульприда и галоперидола;
3. Наличие беременности и лактационный период у женщин;
4. Хронические соматические и неврологические расстройства в стадии суб- и декомпенсации.

Больные, получавших палиперидон, арипипразол и галоперидол, были поделены на 3 подгруппы. В одной подгруппе (25 человек) пациенты получали перорально арипипразол в дозе 15 мг/сутки (максимально 30 мг/сутки), во второй (25 человек) проводилась терапия галоперидолом в средних терапевтических дозировках (инъекционно и перорально), в третьей (30 пациентов) – в качестве терапии использовался палиперидон в дозировке 6мг/сутки (макс. 12 мг/сутки).

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 изменение общего балла по шкале PANSS в конце 1, 2, 3, 5, 6 и 7 недель по сравнению с исходной оценкой. Предшествующей терапией считался прием препарата, принимаемого до начала приема исследуемого препарата. Сопутствующей терапией считался прием препарата, принимаемого с первым приемом исследуемого препарата. В нашем исследовании при бессоннице разрешалось применение Золпидема (до 10 мг/сут.), Залеплона (до 20 мг/сут.), Зопиклона (до 7,5 мг/сут.). Прием других психотропных препаратов являлся запрещенным в качестве сопутствующей терапии.

Клинические результаты осмотра (включая побочные явления) фиксировались в разработанной индивидуальной регистрационной карте. Эффективность терапии оценивалась результатами динамических изменений показателей по шкале PANSS. Терапия считалась эффективной, если уменьшение общего балла по шкале PANSS составляла 50%, 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 исследования одного пациента составляла 2 месяца.

Исследование эффективности и безопасности применения амисульприда и галоперидола у больных шизофренией. 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 РНПЦППН 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.

Так же, как и в предыдущем исследовании, 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. Предшествующей терапией считался прием препарата, принимаемого до начала приема исследуемого препарата. Сопутствующей терапией считался прием препарата, принимаемого с первым приемом исследуемого препарата. В нашем исследовании при бессоннице разрешалось применение Золпидема (до 10 мг/сут.), Залеплона (до 20 мг/сут.), Зопиклона (до 7,5 мг/сут.). Прием других психотропных препаратов являлся запрещенным в качестве сопутствующей терапии.

Клинические результаты осмотра (включая побочные явления) фиксировались в разработанной индивидуальной регистрационной карте. Эффективность терапии оценивалась результатами динамических изменений показателей по шкале PANSS. Терапия считалась эффективной, если уменьшение общего балла по шкале PANSS составляла 50%, 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 исследования одного пациента составляла 2 месяца.

Исследование биологической и терапевтической эквивалентности орального раствора и таблеток рисперидона. Исследование было проведено в рамках работ по биоэквивалентности кафедры фармакологии Алматинского института усовершенствования врачей и одобрено Комитетом по этике Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии.

Клинический материал: исследование фармацевтической эквивалентности было проведено на 18 здоровых добровольцах обоего пола в возрасте 20–45 лет. 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 пожелавшие принять участие в исследовании, им было проведено клинико-физиологическое освидетельствование, и все пациенты отвечали критериям включения/исключения. Представленные группы подверглись рандомизации по возрасту, полу и массе тела.

Методы исследования: исследование происходило по перекрестной схеме, при которой рандомизационным методом были созданы две одинаковые группы из 18 добровольцев. 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 лекарственные средства в обратном порядке. Принятие решения, будет ли доброволец первоначально принимать препарат испытуемый или сравниваемый, формировалось случайно. Все испытуемые в период за 1–14 дней до исследования проходили клинико-лабораторные исследования (врачебный осмотр, сбор анамнеза, биохимическое исследование крови, общий анализ крови и прочее).

С целью определения динамики концентрации рисперидона и его метаболита 9-гидроксирисперидона в плазме крови отбор проб крови производился из локтевой вены в количестве 5,0 мл в пробирки с гепарином до приема препарата и после приема препарата. Отобранные пробы крови центрифугировали в течение 10 минут при 3000 оборотов в минуту, полученную плазму крови переносили в стеклянные пробирки и хранили при минус 18°C до проведения анализа.

Концентрацию рисперидона и его метаболита в плазме крови определяли путем метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для этого к 1,0 мл плазмы крови добавляли 100,0 мкл 1М раствора NaOH и 5 мл этилацетата, экстрагировали 10 минут и центрифугировали 5 минут при 3000 оборотов в минуту. Органический слой перемещали в конические колбы и упаривали на роторном испарителе в вакууме при 37,0°C. полученный сухой остаток растворяли в 150,0 мкл подвижной фазы и фракцию (100,0 мкл) наносили на колонку хроматографа. Использовали хроматографическую колонку диасорб-130-C16Т 7 мкм, 4 × 150 мм. Детектирование проводили при длинах волн ($\lambda_{em} = 222$ и $\lambda_{ex} = 305$ нм). Извлечение проводили подвижной фазой состава: ацетонитрил – 1/15 М КН₂РО₄ 345:655. Мобильную фазу перед применением дегазировали под вакуумом. Скорость вымывания составляла 2 мл/мин. Количественное определение осуществлялось методом абсолютной калибровки по высоте пиковых значений. Калибровочные операции осуществлялись следующим образом. К ½ мл интактной сыворотки

крови, полученной стандартным способом, добавляли определенное количество рисперидона (стандартный раствор в метиловом спирте) для извлечения пяти растворов с концентрацией 3, 10, 15, 40 и 90 нг/мл сыворотки (5 растворов). В результате, полученные калибровочные пять растворов обрабатывали и анализировали вышеописанным способом. Таким образом, калибровочный график в изученном интервале концентраций являл собой прямую линию ($K_{\text{корр}}=0,987$), описываемую следующим уравнением:

$$C=0,143xh,$$

где:

C — концентрация рисперидона в сыворотке крови – в нг/мл;

h — высота хроматографического пика – в мм.

Каждая проба крови обязательно анализировалась дважды. Далее, калибровочные кривые формировали по полученным результатам хроматографического анализа путем измерения высот хроматографических пиков. Полученные результаты анализа контрольных образцов переносили в таблицу, высчитывали среднее значение, стандартную ошибку и только затем строили калибровочный график. Полученные значения концентраций на графике представляли собой линию во всем исследованном диапазоне (0–100 нг/мл), соответственно график представлял собой прямую линию. Взятые контрольные образцы для получения калибровочных графиков готовили трехкратно с интервалом в семь дней. Далее, образцы сыворотки крови, содержащие определенное количество рисперидона и хранившиеся в морозильной камере при минус 18,0°C в течение 14 дней, становились предметом регулярного контрольного хроматографического анализа каждые два дня. Определено, что концентрация рисперидона оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения. Абсолютная чувствительность по рисперидону в анализируемой пробе – порог чувствительности метода, составлял выше 0,5 нг препарата в одном миллилитре сыворотки крови.

Фармакокинетические расчеты. Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программы Kinetica™2000. Определялись следующие параметры:

максимальная концентрация C_{max} – максимальное значение из измеренных;

T_{max} – время, при котором измерялась максимальная концентрация;

AUC_{0-t} – площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдений.

Сформированные экспериментальные данные были далее обработаны с помощью статистического пакета systatw5. Рассчитывали такие статистические параметры как среднее арифметическое значение (Mean), стандартное отклонение среднего значения (SD), коэффициент вариации (CV), медиану (Median). Достоверность полученных различий параметров биоэквивалентности оценивали путем дисперсионного анализа (ANOVA). Для анализа параметров биоэквивалентности были рассчитаны и 90% доверительные интервалы. Показатели «AUC» для рисперидона (площадь под кривой «концентрация–время») были рассчитаны в соответствии с правилом трапеции. Полученные тесты и сравнения оценивали при уровне достоверности 95% ($p < 0,05$).

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

Клинико-экономические исследования проводились в РНПЦППН. Были изучены современные антипсихотики: аripипразол, палиперидон, рисперидон и его генерическая копия, амисульприд, традиционный нейрорептик галоперидол. В таблице 1 приведена краткая характеристика этих препаратов.

Таблица 1 – Антипсихотики, изученные в сравнительном клинико-экономическом исследовании

	Лекарственная форма	Фирма производитель, страна	Примененные дозы	Курс лечения	Путь введения
Арипипразол (Абилифай®)	таблетки 30 мг	Bristol-Myers Squibb (Соединенные Штаты Америки)	0,015г/сутки (макс. 0,03г/сутки)	8 недель	перорально
Галоперидол	таблетки 1,5—5 мг, ампулы	Gedeon Richter (Венгрия)	20мг/сутки (макс. 100мг)	8 недель	инъекционно, перорально
Палиперидон (Инвега®)	таблетки 6мг	Альза Корпорейшн (Соединенные Штаты Америки)	0,006г/сутки (макс. 0,012г/сутки)	8 недель	перорально
Рисперидон (Рисполепт®)	раствор 30мл	Янссен-Силаг (Бельгия)	2 мг/сутки	2 недели	перорально
Генерический рисперидон (Сизодон)	таблетки 2мг	Sun Pharmaceutical industries ltd (Индия)	2 мг/сутки	2 недели	перорально
Амисульприд (Солиан®)	таблетки 100-200 мг	Санофи-Авентис (Франция)	400—800 мг/сутки	12 месяцев	перорально

Дальнейшие сравнительные клинико-экономические исследования были основаны на фармакоэкономическом моделировании или создании «дерева решений». «Дерево решений» – это метод, решающий выбор между несколькими направлениями решений. «Дерево решений» представляет собой диаграмму, в основе которой лежит поставленная задача, например, рациональная психофармакотерапия. Конкретный узел «дерева» – это несколько альтернатив решения, принимаемое исследователем и которое устанавливает, в какой узел проводится дальнейший переход. Выполняемым результатом является доступ от начального узла к конечному, состоящий из ряда последовательных действий.

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 (Бабкин А. и др., 2007).

Основные клинические параметры, использованные для фармакоэкономических исследований, включали показатели приверженности лечению, эффективности, безопасности, частота встречаемости рецидивов и побочных эффектов, сопутствующая терапия.

Клинико-экономическая оценка терапии шизофрении пероральными атипичными нейролетиками включила данные, полученные из результатов опубликованных рандомизированных клинических исследований (Травис М. с соавт., 2006; Miller A.L. et al., 1999). Были учтены результаты проведенных эпидемиологических и фармакоэкономических исследований (Кан Д.М. с соавт., 2004; Измаилова Н.Т., 2006; Olivares J.M. et al., 2006; Зозуля Т.В., 1998; Рытик Э.Г., 1993; Прейскурант на оказание медицинских услуг Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии МЗ РК, 2007; Прейскурант на оказание медицинских услуг городской психиатрической больницы, 2007; Стандарты оказания помощи больным шизофренией Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии МЗ РК, 2006; Прайс-листы на лекарственные средства, 2009; Fleishhacker W.W. et al., 2003; Knapp M.R. et al., 2004; Edwards N. et al., 2005).

Динамика состояния пациентов в модели лечения хронической шизофрении описывалась на протяжении 12 месячных циклов, так как рекомендуется продолжить прием нейролептиков в течение не менее 1 года (Spenser E. et al., 2001).

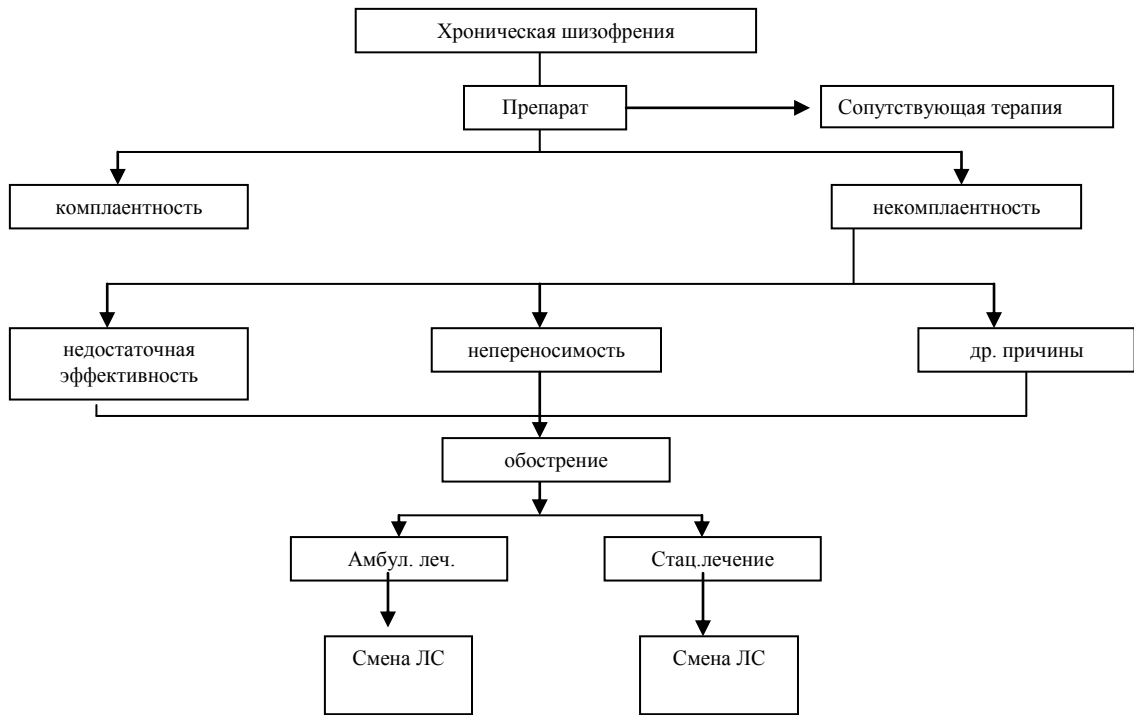


Рис. 2 – Модель анализа решений для экономической оценки антипсихотиков в лечении больных хронической шизофренией

Средняя стоимость расходов на терапию больных шизофренией определялась посредством оценки средних розничных цен во всех аптеках г. Алматы по состоянию на 01.04.2009 года и прайс-листов на оказываемые медицинские услуги определенных здравоохраненческих учреждений г. Алматы. В экономический мониторинг были включены все прямые медицинские затраты на терапию больных шизофренией. Для расчета общей стоимости лечения шизофрении каждым из исследуемых препаратов (галоперидол, палиперидон, арипипразол) оценивали не только прямые и косвенные затраты, связанные с терапией, но и стоимость «неудачи», то есть затраты, которые несет клиника в том случае, если пациент не отвечает на начальную терапию и требует изменений либо режима дозирования препарата, либо его смены, коррекции побочных эффектов и т.д. Исходя из стоимости препаратов, стоимости одного дня госпитализации в клинике, принимая во внимание эффективность терапии, от которой зависела длительность пребывания пациентов в клинике, учитывая также стоимость

назначенных им медикаментов, рассчитывалась стоимость «успеха» и «неудачи» терапии шизофрении галоперидолом и палиперидоном, арипипразолом.

На *четвертом этапе* 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 HosiPalm (Clinical Study R092670SCH4017, Clinical Study 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). Кроме того, 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 (Алматы, 2015). Наконец, именно в этот период были опубликованы фармакоэкономические исследования, проведенные в Казахстане, показавшие необходимость рационализации подходов к терапии шизофрении с использованием как типичных, так и атипичных антипсихотиков.

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. На основании отчетных данных по общепринятым методикам были рассчитаны показатели обеспеченности населения психиатрическими койками, показатели использования коечного фонда, другие количественные и качественные индикаторы работы учреждений амбулаторного и стационарного звена.

Изучалась деятельность медицинских учреждений РК, оказывающих психиатрическую помощь, за 5 лет (2010–2014 гг.), их ресурсное обеспечение, кадровый потенциал и уровень квалификации специалистов различных звеньев оказания психиатрической и психотерапевтической помощи. Была осуществлена оценка качества оказания стационарной и амбулаторной психиатрической помощи – ее объем и адекватность используемых диагностических, лечебных и социореабилитационных мероприятий – в условиях реструктуризации психиатрической службы.

В задачи исследования входило также получение объективной оценки распространенности психических расстройств и отдельно шизофрении среди населения Республики Казахстан за 2010–2014 гг. Использовались годовые статистические отчетные формы всех учреждений психиатрической службы РК за 2010–2014 гг. а также официальные материалы статистических сборников Министерства здравоохранения РК «Психиатрическая помощь населению Республики Казахстан» за 2010–2014 годы. Для сравнительного анализа изучались официально опубликованные статистические материалы психиатрической службы Российской Федерации (2010–2014 гг.) и данные из источников ВОЗ.

Был проведен анализ уровня госпитализации больных шизофренией в психиатрические стационары РК и проанализированы показатели, отражающие эффективность стационарного лечения: средняя длительность госпитализации, повторность госпитализации, показатели выхода на

инвалидность и прекращения наблюдения в связи с выздоровлением или выраженным улучшением.

На *заключительном этапе* на основании результатов проведенного исследования были сформулированы выводы, отражающие особенности организации стационарной психиатрической помощи больным шизофренией в РК, ее наиболее актуальные проблемы и задачи на перспективу. Сформулированы рекомендации по оптимизации терапии шизофрении.

Оценена организация психиатрической службы и региональных особенностей оказания помощи больным шизофренией в Республике Казахстан. 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.

Выявленные тенденции изменения оказания психиатрической помощи больным шизофренией Республики Казахстан являются научной основой для планирования и эффективной реабилитации больных шизофренией. Показана целесообразность применения фармакоэпидемиологических методов для изучения клинической практики назначений 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.

2.1. Методология и методы исследования

Теоретической и методологической основой исследования послужили клинико-психопатологический феноменологический и лонгитудинальный подходы, основанные на трудах отечественных и зарубежных 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 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.

Также был использован системный анализ, включая методы декомпозиции, композиции, оценки структурной адекватности. Объектом изучения послужила система оказания психиатрической помощи населению Республики Казахстан, предметом – республиканская модель организации стационарной психиатрической помощи больным шизофренией.

Клинический метод.

Ведущая роль в диагностической оценке психических нарушений принадлежит клиническому психопатологическому анализу поведения больного во время общения с врачом и в повседневной жизни. Этот анализ включает определение психического статуса и клинических особенностей психопатологических проявлений; изучение индивидуально-типологических психологических особенностей пациента и их динамической связи с психическим статусом; обнаружение причин (психогенных, соматогенных, экзогенных, эндогенных) развития болезненного состояния.

Клинический метод в психиатрии иногда трактуется как субъективный, описательный, феноменологический, зависящий от позиции врача в понимании психопатологических проявлений и от его видения психических

нарушений у пациента. Однако компетентность в психопатологической оценке определяется не только «чувствованием» и «видением» (что необходимо в любой творческой деятельности), но и научной доказуемостью суждений, вытекающих из рассмотрения психического и соматического состояния (Александровский Ю.А., 2005).

Для того чтобы оценить состояние пациента и назначить обоснованное лечение, надо подробно ознакомиться со всеми данными, характеризующими его личность. Это положение в принципе справедливо для всех врачебных специальностей, но особенно актуально в психиатрии. Врач должен выяснить поведение больного в различных ситуациях, его отношение к окружающим, к своей профессии, его вкусы, изучить жесты, мимику. Естественно, что ответы на столь важные вопросы можно получить лишь от самого больного и его близких при условии полного доверия и откровенности.

К клиническому методу в психиатрии относятся: расспрос (беседа) больного, анализ анамнестических субъективных (полученных у больного) и объективных (со слов близких родственников, друзей, коллег) сведений, клиническое обследование соматического состояния больного и наблюдение за его поведением.

Беседа, направленная на выяснение характера психических расстройств, является продуманной и целенаправленной системой исследования всех сторон психической деятельности. Искусство врача во многом состоит в том, чтобы терпеливо выслушать подчас нелепые и длительные рассуждения и с величайшим тактом коснуться существа переживаний. Врач должен уметь выжидать, улавливать удобный для расспросов момент и, завоевав доверие, строить беседу так, чтобы без назойливости и нажима добиться желаемого результата. Психиатр не просто созерцает, воспринимает, регистрирует наличие у пациентов тревожных признаков – он познаёт их (Александровский Ю.А., 2005).

При осмотре и разговоре с пациентом необходимо оценить внешний вид, позу, жесты, выражение лица; обратить внимание на наличие

психомоторного возбуждения или заторможенности, манерности, гримасничанья, стереотипных движений; составить представление об эмоциональном состоянии (тревога, страх, беспокойство, напряжённость, угнетенность, восторженность и т.п.), способности концентрировать внимание; обратить внимание на наличие нарушения восприятия окружающего (галлюцинации), бредовые идеи, расстройства долговременной и кратковременной памяти; оценить полученные данные о соматическом и неврологическом статусе.

Собирая анамнестические сведения, необходимо уделить внимание обнаружению психотравмирующей (психогенной, социогенной) ситуации, способствующей развитию психического расстройства. Оценка психопатологического состояния требует высоко-дисциплинированного и целенаправленного мышления. Для этого необходима компетентность в области психопатологической оценки, что позволяет обосновать заключения, предвидеть прогноз развития психопатологического феномена и всего заболевания и рационально строить терапевтический план.

Отталкиваясь от анализа патологических состояний, клинический метод позволяет достаточно отчётливо представить индивидуальные и общие показатели в адаптированной и болезненно изменённой психической деятельности. Однако и клиническое изучение психических нарушений различно. Оно может основываться на клинико-психопатологическом, клинико-психологическом, клинико-физиологическом уровнях. Объединение этих направлений исследования может связать в единую систему представления о механизмах, формирующих и поддерживающих состояние психической адаптации и вызывающих психические расстройства. Комплексный клинический метод позволяет, не упуская из вида представления о психической адаптации, исследовать и учитывать всё многообразие факторов онтогенетического и филогенетического развития человека, совокупность воздействий на него окружающей природной и социальной среды. Это способствует выяснению прошлых и настоящих

индивидуальных возможностей психической деятельности и обоснованному предсказанию их изменений под влиянием патогенных условий.

Клинико-психопатологический метод может прежде всего обнаружить, констатировать и «описательно сфотографировать» психические расстройства, что имеет важнейшее значение для установления диагноза. В ряде случаев, особенно при анализе психотических расстройств, клинико-психопатологического исследования вполне достаточно для установления диагноза и определения прогноза заболевания.

Для оценки преморбидных особенностей психической деятельности больных, решения вопросов о том, когда началось заболевание, можно ли считать его проявления декомпенсацией личностных черт или качественно новыми проявлениями психической деятельности, необходимы не только хорошие анамнестические данные, но и ретроспективный анализ личностных особенностей и их динамики – сбор объективного и субъективного анамнеза.

Для оценки психопатологических проявлений у пациента также важен анализ общесоматического и неврологического статуса. При этом следует выяснить причинно-следственную (непосредственную и опосредованную) зависимость психических и биологических (соматических) нарушений. Наибольшее значение в таких случаях имеет неврологический анализ, что связано с ролью травм головного мозга, инфекций, интоксикаций в развитии энцефалопатии, сопровождаемой личностными декомпенсациями и полиморфными невротическими (неврозоподобными) расстройствами. Обнаружение неврологических нарушений (в том числе минимальных) требует не только уточнения диагноза любого психогенного расстройства, но и планирования соответствующего комплексного лечения.

Психопатологическое изучение симптоматики, психологический (психодиагностический) анализ состояния и ретроспективное обнаружение личностного своеобразия больного, соматическое (неврологическое) обследование с попыткой объяснения либо всей клинической картины, либо

определённых симптомов позволяют видеть общее и частное в структуре болезненных нарушений и проводить «послойную» структурную диагностику болезненного состояния. При таком подходе обнаруженное расстройство расценивают не абстрактно и изолированно, а в соотношении со всей системой полученных сведений. На этом пути возможны более обоснованные диагностические решения, терапевтические и реабилитационные разработки.

При дифференциально-диагностической оценке неспецифических феноменологических психопатологических проявлений важнейшее место занимает динамический анализ развития болезненного процесса. Он позволяет выявлять эпизодичность, фрагментарность отдельных симптомов или, напротив, их стабильность и тенденцию к усложнению. На этом основании можно делать заключение о динамике состояния.

«Увиденные» врачом психопатологические расстройства, установленная или предполагаемая их причинная зависимость и взаимосвязь с личностно-типологическими особенностями, психогенными, соматогенными, экзогенными и эндогенными факторами развития заболевания позволяют перейти к формулированию диагноза, выделению ведущего и второстепенных симптомокомплексов и определению причинно-следственных взаимоотношений этиологически и патогенетически значимых для развития заболевания. На этой основе можно делать заключения не только об основных характеристиках нозологической формы, но и о варианте, типе течения, прогрессивности частных клинических особенностей заболевания.

Катамнестический метод.

Катамнез в психиатрии – это совокупность сведений о состоянии психически больного и дальнейшем течении болезни после установления диагноза и выписки из стационара. Катамнез собирают через определенное время после первоначального наблюдения за больным. При этом так же, как и при сборе анамнеза, пользуются данными, установленными при расспросе

больного во время осмотра в стационаре, диспансере или на дому, и сведениями, полученными со слов родных, знакомых, сослуживцев, из различных видов медицинской и другой документации.

Беседуя с больным с целью получения катamnестических сведений, психиатр должен оценить особенности состояния больного – возможное наличие психических расстройств (изменений сознания, бредовых или галлюцинаторных симптомов, негативизма, тенденции к диссимуляции и др.), затрудняющих или исключающих получение полноценных сведений. При сборе катamnеза проводят всестороннее обследование больного, включающее лабораторные методы исследования. Материал для катamnестической оценки получают на основании всего предшествующего динамического наблюдения за больным. Особое значение имеет оценка трудоспособности больного, степени реабилитации, социальной адаптации, описание его образа жизни, взаимоотношений с членами семьи и окружающими, его интересов, занятий, контактов, степени его психической активности.

Катamnез может быть собран в разные сроки после начала заболевания, причем особую ценность представляют отдаленные, проведенные порой через много лет, катamnестические наблюдения, позволяющие более полно судить о течении и исходе болезни. В результате широкого внедрения эпидемиологического метода изучения психических болезней открылась возможность проведения катamnестических исследований популяций больных с различными видами психических расстройств.

С целью получения сопоставимых результатов такие массовые или сплошные катamnестические исследования ведутся обычно по унифицированной методике, путем заполнения стандартизованных карт, содержащих данные, необходимые для катamnестической оценки состояния больного. Благодаря изучению катamnеза больных появилась возможность описать различные типы исхода психических болезней и разные по своей структуре исходные (конечные) состояния, наступающие при психических

болезнях. Катамнез дает материалы для оценки трудоспособности психически больных, в частности в работе медико-социальной экспертизы. Катамнестические сведения о динамике трудоспособности и социальной адаптации больных позволяют рационально планировать мероприятия по их реабилитации после выписки из стационара.

При анализе результатов катамнестического исследования часто делаются попытки установить причинную связь между отдельными факторами (относящимися к индивидуальным особенностям больных, окружающей их среды, проводившегося лечения) и особенностями психического состояния больных в момент обследования. Такие попытки имеют важное значение для уточнения прогноза заболевания и разработки эффективных лечебных и профилактических мер. Особое значение приобрело изучение катамнеза психически больных в связи с использованием психофармакологических средств. При этом важны не только сведения об эффективности лекарственного препарата и отдаленных результатах лечения им, но и данные, позволяющие судить о возможности использования его в поддерживающей терапии.

Клинико-психологический (психометрический) метод.

В современной психиатрии применение психометрических методик является не только неотъемлемой частью научных исследований (эпидемиологических, катамнестических, психофармакологических), но и одним из эффективных подходов к решению ряда насущных проблем клинической практики. В деятельности медицинских учреждений стандартизованная регистрация наблюдаемых на клиническом уровне психопатологических проявлений обеспечивает первичное выявление (скрининг) контингентов больных, предположительно страдающих психическими расстройствами, а также оценку динамики состояния в процессе терапии.

В общем виде любая оценочная шкала представляет собой фиксированный перечень утверждений (пунктов), каждый из которых

соответствует определенным клиническим проявлениям. Набор входящих в шкалу пунктов разрабатывается на основе диагностических критериев депрессии и клинических данных, полученных в ходе обследования репрезентативных контингентов больных, что гарантирует информативность и надежность оценки психических расстройств с помощью соответствующих стандартизованных показателей. После заполнения шкалы информация кодируется в соответствии со стандартным ключом. Процедура психометрического исследования включает в себя статистическую обработку исходных данных с использованием как наиболее простых способов обсчета, так и специальных математических методов (например, факторного анализа). На заключительном этапе проводится интерпретация полученных результатов.

В настоящем исследовании использовалась шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) – наиболее популярная и получившая международное признание при клиническом изучении действия нейролептиков и других методов лечения шизофрении.

Шкала позитивной и негативной симптоматики (PANSS) – клиническая рейтинговая шкала, предназначенная специально для типологической и многомерной оценки психопатологической симптоматики у больных шизофренией. Шкалу PANSS разработали американские исследователи С.Кэй, Л. Оплер и А. Фишбейн в 1986 году специально для типологической и многомерной оценки психопатологической симптоматики у больных шизофренией, особенно для выявления и регистрации позитивных и негативных синдромов шизофренического спектра, которые постулированы Т. Crow (1980) и N. Andreasen, S. Olsen (1982). Основной целью разработчиков шкалы было предоставление исследователям четко определенной (на основе операциональных критериев), стандартизованной, чувствительной, стабильной при повторном и длительном применении, надежной и валидной психометрической методики оценки позитивных и

негативных нарушений, соответствующей современным методологическим требованиям и не требующей больших затрат времени или длительного обучения по ее применению.

Шкала позволяет проводить стандартизованную оценку различных векторов психопатологической симптоматики шизофрении, определять клинический профиль больного и проследивать динамику состояния в процессе терапии. Современная версия шкалы состоит из 33 признаков, оцениваемых по 7 градациям выраженности и позволяет вычислить:

- тяжесть продуктивной симптоматики по Шкале позитивных синдромов (7 признаков);
- тяжесть негативной симптоматики по Шкале негативных синдромов (7 признаков);
- композитный индекс (позитивная симптоматика минус негативная);
- выраженность других психических нарушений по Общей психопатологической шкале (16 признаков);
- риск возможной агрессии (3 дополнительных признака вместе с анамнестическими данными).

Дополнительно также возможна оценка по 5 кластерам – анергия, нарушения мышления, возбуждение, параноидное поведение и депрессия. Шкала содержит четкие инструкции по ее заполнению, дает операциональные критерии для каждой равноудаленной градации выраженности признака и детально описывает процедуру интервью, что значительно повышает надежность и валидность оценок. Стимульный материал Шкалы PANSS приведен в Приложении 2.

Клинико-эпидемиологический метод.

Как научная проблема, эпидемиология психических расстройств впервые рассматривалась в 1959 г. на специальном заседании Комитета экспертов ВОЗ по вопросам психогигиены. Тогда же были приняты рекомендации по разработке программ эпидемиологических исследований в области психиатрии в международном масштабе. Эпидемиологические

исследования психических расстройств позволили изменить методологию изучения этих нарушений: в 1970–1980-е годы появилась возможность оценить распространенность отдельных нозологических категорий по МКБ-9, DSM-II, DSM-III, а с начала 1990-х – расстройств и синдромов по МКБ-10 (1992 г.) и DSM-IV (1994 г.), включающих критерии/параметры, которые разрабатывались со статистическими целями на операциональной основе.

Благодаря последовательному развитию этого направления цели и задачи такого рода исследований уже не исчерпываются изучением статистических показателей распространенности и структуры психических расстройств или простым сравнением их дескриптивных формализованных характеристик, особенностей половозрастного распределения и социального/ семейного/ профессионального статуса. Эпидемиологические (в частности, проспективные) исследования способствовали пересмотру представлений о неизбежности неблагоприятного прогноза и стойкой инвалидизации при некоторых формах шизофрении, несмотря на то обстоятельство, что показатели распространенности этого заболевания, по данным официальной статистики, остаются на неизменном уровне.

При эпидемиологических исследованиях в качестве объективных критериев оценки могут служить интенсивные показатели инвалидизации больных, их динамика, профессиональная занятость и т. д. Эти показатели и особенности их изменения за тот или иной период времени могут использоваться также для характеристики работы тех или иных организационных форм, видов лечебной практики и проводимых профилактических мероприятий.

В настоящей работе анализировались такие эпидемиологические показатели как общая и первичная заболеваемость психическими расстройствами в Республике Казахстан (как всеми психическими расстройствами, так и отдельно шизофренией), проводился сравнительный анализ с аналогичными общероссийскими показателями. Исследовались

также показатели эффективности стационарной помощи больным шизофренией (повторность и длительность госпитализаций), показатели инвалидизации и прекращения наблюдения в связи с выздоровлением или выраженным улучшением.

Клинико-экономический метод.

Активное развитие клинической эпидемиологии параллельно с совершенствованием инструментов оценки эффективности и безопасности медицинских вмешательств способствовало появлению и внедрению в клиническую практику концепции доказательной медицины (evidence-based medicine). А. Кокран впервые обратил внимание на необходимость оценки эффективности лечебных технологий путем аналитического обобщения результатов клинических испытаний. Использование концепции медицины, основанной на доказательствах, позволяет применять объективные критерии медицинской эффективности при экономической оценке альтернативных вариантов действий для достижения конкретного результата и, как следствие, повышения качества оказываемых услуг.

Ключевые положения доказательной медицины легли в основу формирования и внедрения в повседневную врачебную практику инструментария клинико-экономического анализа (КЭА) лечебно-профилактических учреждений. Клинико-экономический анализ является на сегодняшний день важнейшим звеном в системе управления качеством медицинской помощи (КМП). Его основной задачей в управлении КМП является рационализация выбора медицинских технологий на основе интегральной оценки из клинической и экономической эффективности. В настоящее время клинико-экономический анализ является основным методом проведения комплексной оценки клинико-экономической эффективности медицинских технологий (вмешательств) в процессе выбора определенных методик лечения пациентов.

Клинико-экономический анализ по своей сути представляет собой проведение сравнительного анализа двух или более медицинских технологий

(диагностики, профилактики, лечения и реабилитации) на основе комплексного взаимосвязанного учета результата медицинских вмешательств и затрат на их выполнение. Главной целью КЭА является достижение наилучшего результата в рамках ограниченного объема выделяемых средств, т. е. рациональное расходование ресурсов при сохранении высокого качества медицинского обслуживания. В здравоохранении основным ожидаемым результатом является здоровье, которое сложно количественно измерить, поэтому существуют различные подходы к оценке результатов медицинских вмешательств при проведении КЭА. Развитие методологии КЭА и внедрение его результатов в медицинскую практику стало важным шагом на пути совершенствования управления качеством медицинской помощи (далее – КМП) и системой здравоохранения в целом в ряде зарубежных стран. Наибольшее развитие проведение клинико-экономических исследований получило в экономически развитых странах, определивших данный метод ключевым в достижении баланса в предоставлении качественной медицинской помощи и ограниченными ресурсами финансирования здравоохранения.

Проведение КЭА подразумевает использование двух критериев, которым должно соответствовать исследование:

1. Сравнительный дизайн, т.е. включение в анализ как минимум двух методов лечения.

2. Анализ стоимости и результата (клиническая эффективность и безопасность) каждого включенного в исследование метода лечения.

Принято различать основные (базисные) и вспомогательные методы КЭА: Основные методы посвящены расчету соотношения между затратами и полученными результатами:

1. Затраты-эффективность/результативность (cost-effectiveness analysis (CEA)). Данный метод представляет собой технологию сравнительного анализа соотношения затрат и результатов для двух или более медицинских технологий, эффективность которых различна, но результаты измеряются в

одинаковых единицах. Данный метод особенно актуален для ЛПУ в условиях ограниченности ресурсов.

2. Минимизация затрат (cost-minimization analysis (CMA)). В ходе использования данного метода КЭА сравниваются два или более варианта лечения (технологии), идентичных по своей эффективности, но различных по стоимости. На региональном уровне метод минимизации затрат целесообразно и возможно применить в целях разработки различного рода отраслевых программ, например, программ по внедрению стационарозамещающих технологий вместо дорогостоящего лечения пациента непосредственно в ЛПУ. При этом, необходимо иметь в виду, что сокращение количества коек и перераспределение ресурсов в пользу амбулаторного лечения не должно привести к снижению показателей здоровья населения по сравнению с нормативными показателями.

Основной задачей проведения клинико-экономического анализа является формирование объективной оценки процесса и результатов оказания медицинской помощи, что, по сути, является ключом к управлению качеством медицинского обслуживания. До недавнего времени единственным методом оценки адекватности выбора той или иной технологии являлось экспертное мнение. Однако неизбежность влияния «человеческого фактора» лишают экспертный метод объективности, ввиду чего возникает необходимость рационализации методик интегральной оценки эффективности на основе сбалансированного сочетания методов доказательной медицины и клинико-экономического анализа.

В контексте современного этапа реформирования здравоохранения в РК, актуальность внедрения методов социально-экономической оценки является крайне высокой. Клинико-экономический анализ является основополагающим элементом разработки стандартов и системы индикаторов качества медицинских услуг. Как показала отечественная и международная практика, назначение лекарств без учета требований

стандартов зачастую приводит к вымыванию средств из системы и нерациональному финансированию.

В настоящее время в условиях активного выведения на фармацевтический рынок новых лекарственных препаратов с высокой фармакологической активностью, появления большого количества дженериков и одновременного увеличения числа нежелательных побочных явлений при нерациональных комбинациях лекарств отмечается постоянный рост стоимости фармакотерапии. Это приводит к серьезному удорожанию систем здравоохранения, которые становятся непомерной нагрузкой на бюджеты даже самых богатых стран. Клинико-экономический анализ позволяет провести оценку клинической эффективности лечения в плоскости стоимости лечения для общества, учреждений здравоохранения, в разрезе отделений клиники и отдельных пациентов. Клинико-экономический анализ концентрирует внимание на решении вопроса, во что обходится пациенту, медицинской организации и (или) обществу желаемый результат лечения.

Схемы клинико-экономического анализа рассчитывались исходя из длительности двенадцатимесячной терапии 100 больных.

1. Стоимость лечения приверженных терапии пациентов рассчитывалось по формуле: количество комплаентных пациентов \times 365 \times стоимость одного дня фармакотерапии.

Стоимость лечения некомплаентных пациентов рассчитывалась по формуле: количество некомплаентных пациентов \times количество комплаентных дней \times стоимость одного дня фармакотерапии.

2. Стоимость госпитализации комплаентных пациентов рассчитывалась по формуле: количество комплаентных пациентов \times стоимость одного дня госпитализации \times количество дней госпитализации.

Стоимость госпитализации некомплаентных пациентов рассчитывалась по формуле: количество некомплаентных пациентов \times стоимость одного дня госпитализации \times количество дней госпитализации.

3. Стоимость диагностических обследований комплаентных пациентов рассчитывалась по формуле: стоимость одной диагностической процедуры \times количество комплаентных пациентов \times среднее число госпитализаций в год.

Стоимость диагностических обследований некомплаентных пациентов рассчитывалась по формуле: стоимость одной диагностической процедуры \times количество некомплаентных пациентов \times среднее число госпитализаций в год.

Показатель «стоимость-эффективность» рассчитывался по формуле:
Показатель «стоимость-эффективность» = общая стоимость лечения 100 больных / % комплаентности.

Фармако-эпидемиологический и фармакоэкономический методы.

Фармакоэкономика – междисциплинарная область прикладной медицины, которая динамично развивается на стыке клинической фармакологии, экономики и фармакотерапии. Фармакоэкономические исследования взаимосвязаны также с фармакоэпидемиологией. Предпосылкой развития фармакоэпидемиологических исследований послужил общемедицинский факт, согласно которому эффективность и безопасность лекарственного препарата (ЛП) в экспериментальных условиях и реальной практике оказываются различными. Так, фармакоэпидемиологическую информацию об относительно редких и отсроченных побочных действиях препаратов нового поколения, расширении показаний их применения регулярно вводят в текст листка-вкладыша, сопровождающего каждую упаковку ЛП, а также в клинические руководства. В настоящее время фармакоэпидемиологические исследования развиваются в направлении изучения моделей фактического применения ЛП, что позволяет уточнить параметры их оптимального использования и выделить варианты нерациональной лекарственной терапии.

Центром внимания фармакоэпидемиологических исследований становятся клинический аудит (экспертиза качества) и поиск путей

рационализации фармакотерапии на популяционном уровне при сближении моделей применения ЛП в повседневной («типичной») практике и рекомендованных клиническими руководствами. Концепция экономической эффективности (efficiency) становится лейтмотивом высококачественного лечения, означая оптимальное использование ресурсов здравоохранения. Экономическая эффективность медицинского вмешательства свидетельствует о достижении максимального (желаемого, планируемого) уровня терапевтического результата за приемлемую (наименьшую) для пациента, лечебно-профилактического учреждения или общества цену. В этом случае вложенные в терапевтическую программу средства «работают» наиболее успешно.

Отправной точкой развития фармакоэкономических исследований стал рост медицинских затрат, в частности при использовании более безопасных и эффективных, но, как правило, более дорогих ЛП. В более узком смысле понятие «фармакоэкономика» может быть определено как «анализ стоимости лекарственной терапии для системы здравоохранения и общества в целом».

Основная задача фармакоэкономики – экономическая оценка различных медицинских программ и фармакологических препаратов, а также выработка рекомендаций по наиболее рациональному использованию ресурсов здравоохранения.

Лекарственная терапия традиционно считается дорогостоящей, поскольку правительство и службы здравоохранения в ряде случаев не принимают во внимание такие преимущества лечения, как снижение числа госпитализаций и хирургических вмешательств, уменьшение количества ранних смертей и увеличение продолжительности активной жизни. Сопоставить затраты и преимущества, получаемые при различном использовании ограниченных ресурсов, позволяет фармакоэкономический анализ. Поскольку любое ограничение ресурсов делает определенный уровень выбора неизбежным, фармакоэкономический анализ дает

возможность сделать этот выбор более рациональным и более эффективно расходовать средства государственного бюджета.

Фармакоэкономический анализ – совокупность способов и приемов, позволяющих дать оценку экономических преимуществ при сравнении медицинских и фармацевтических объектов. Фармакоэкономический анализ – это инструмент фармакоэкономического исследования, который позволяет выявить затраты и преимущества медицинских технологий, получаемые при различном использовании ограниченных ресурсов.

Основные направления фармакоэкономического анализа:

- определение стоимости конкретного заболевания;
- снижения случаев госпитализации и определение потенциальной экономии от применения новых эффективных лекарственных средств;
- подсчеты выигрыша в стоимости при уменьшении кратности приема ЛП в результате внедрения пролонгированных лекарственных форм, а также при использовании препаратов, которые не требуют дополнительных затрат на их введение в организм пациента;
- определение затрат и выгод от устранения заболевания по сравнению с текущими ежегодными затратами на его лечение;
- определение экономии средств в результате комплексного лечения заболевания по сравнению с однокомпонентным лечением;
- определение потенциальной экономии ресурсов от предотвращения приступов (кризисов) заболевания и снижения факторов риска с последующим успешным лечением;
- определение влияния лекарственной терапии на продолжительность активной жизни больных;
- определение альтернативной возможности использования новых препаратов при лечении конкретного заболевания;
- определение необходимости изменения цены на ЛП;
- определение эффективности альтернативных методов лечения и лекарственных препаратов;

– определение препаратов выбора и сравнительная оценка генериков;

– создание оптимальных перечней и стандартов лечения в рамках конкретных нозологий.

Анализ «затраты–эффективность» (стоимость–эффективность) – тип клинико-экономического анализа, при котором проводят сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах (миллиметры ртутного столба, концентрация гемоглобина, число предотвращённых осложнений, годы сохранённой жизни и т.п.).

Обычно анализ эффективности затрат рассчитывают по формуле:

$$CEA = (DC + IC) / Ef, \text{ где}$$

CEA – соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, например, на одного вылеченного больного),

DC – прямые затраты,

IC – непрямые затраты,

Ef – эффективность лечения (относительное количество вылеченных больных).

Анализ эффективности затрат – весьма действенный метод экономической оценки лекарственных средств. Но при этом он имеет два основных недостатка, ограничивающих его применение в определённых условиях: во-первых, будучи одномерным, метод не может быть использован для сравнения различных видов врачебного вмешательства, которые оказали разное воздействие на состояние здоровья; во-вторых, указывая наиболее эффективный путь действия, метод не позволяет определить свою общественную полезность. Однако, для принятия решения о включении лекарства в Список Основных лекарственных средств Республики Казахстан (СОЛС) или список «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных

средств» (ЖНВЛС) в России его наличие в опубликованном виде обязательно.

Моделирование экономических объектов является составной частью фармакоэкономических исследований. В фармакоэкономике широко применяются как аналитические, так и статистические модели. Наилучшим вариантом является совместное применение аналитических и статистических моделей. Аналитическая модель дает возможность в общих чертах разобраться в явлении, наметить контур основных закономерностей. Любые уточнения могут быть получены с помощью статистических моделей. По дизайну наиболее часто встречающиеся в фармакоэкономике модели можно разделить на модель Маркова (описывает несколько дискретных состояний и переходы между ними с течением времени) и «дерево решений» (иллюстрирует все возможные исходы применительно к конкретной специфической ситуации).

При проведении фармакоэкономических исследований часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда имеющихся клинических данных недостаточно для прямого сравнения оцениваемых медицинских технологий. Однако, в некоторых случаях недостаток клинических данных может быть восполнен путем моделирования. Моделирование - это исследование объектов познания на их моделях; построение и изучение моделей реально существующих предметов, процессов или явлений с целью получения объяснений этих явлений, а также для предсказания явлений, интересующих исследователя. Моделирования экономических объектов являются необходимыми при проведении фармакоэкономических исследований в тех случаях, когда имеющихся клинических данных недостаточно для сравнительного анализа.

Имитационное моделирование применяется к процессам, в ход которых может время от времени вмешиваться специалист, принимающий решение. Применительно к фармакоэкономике: специалист, ведущий терапию некоторого заболевания, может в зависимости от сложившейся обстановки,

принимать те или другие решения. Затем приводится в действие математическая модель, которая показывает, какое ожидается изменение обстановки в ответ на это решение и к каким последствиям оно приведет спустя некоторое время. Следующее «текущее решение» принимается уже с учетом реальной новой обстановки и т.д. В результате многократного повторения такой процедуры субъект, принимающий решение, как бы «набирает опыт», учится на своих и чужих ошибках и постепенно «выучивается» принимать правильные решения – если не оптимальные, то почти оптимальные.

По дизайну наиболее часто встречающиеся в фармакоэкономике модели можно разделить на модель Маркова и «дерево решений». Модель Маркова описывает несколько дискретных состояний и переходы между ними с течением времени. «Дерево решений» – диаграмма, иллюстрирующая все возможные исходы применительно к конкретной специфической ситуации. Модель «дерево решений» обычно используется для описания процесса лечения острого заболевания. Данный вид моделей подразумевает наличие нескольких альтернатив с различной вероятностью исходов. При этом, известна вероятность каждого из исходов и известна или возможно рассчитать стоимость каждого исхода.

Основным объектом изучения фармакоэкономики являются затраты (в стоимостных показателях) на эффективную фармакотерапию при различных технологиях.

Прямые медицинские затраты включают: затраты на диагностику заболевания, стоимость лекарственных средств на курс лечения, стоимость тестов, анализ эффективности и безопасности соответствующих препаратов, затраты на ликвидацию нежелательного (побочного) действия лекарств, стоимость койко-дня в стационаре, а также зарплату медицинских работников. Все прямые медицинские затраты компенсируются из государственного фонда страхования.

К прямым немедицинским затратам относят затраты, связанные с лечением больного, например, стоимость безрецептурных лекарств, затраты на доставку лекарственных средств, питание больного (диету), а также затраты на выплату помощи в связи с нетрудоспособностью (из фондов социального страхования). Эти прямые немедицинские затраты являются нерелевантными для страховых фондов, они возмещаются непосредственно больным или, как исключение, из фондов социального страхования, других источников, например, за счет спонсора. Непрямые затраты — это затраты, связанные с невозможностью гражданина в период болезни быть полезным обществу, участвовать в производственном процессе, что имеет отношение и к лечению больных.

Следует отметить, что при проведении фармакоэкономических исследований в качестве базовых используются результаты сравнительных фармакоэпидемиологических исследований терапевтической эффективности лекарственных средств, используемых в традиционной лечебной практике. Затем проводится экономическая оценка схем лечения (технологий) с определением прямой и непрямой стоимости.

Статистический метод.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакета стандартных программ Statistica for Windows (ver. 12.0). Во всех случаях рассчитывали среднюю арифметическую величину (\bar{X}), как частное от деления суммы вариантов (i) на их количество (n), и доверительный интервал средней арифметической при уровне вероятности $P=95\%$. Полуширина доверительного интервала ($\pm i$),

$$\pm i = \pm t \cdot \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n \cdot (n - 1)}}$$

где t — критерий Стьюдента для числа степеней свободы $k = n - 1$. Величина $x - i$ является нижней, а $x + i$ верхней доверительной границей. Интервал между этими границами является доверительным интервалом.

Для количественных показателей производились расчеты средней арифметической, стандартной девиации. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение в случае нормального распределения (соответствие нормальности распределения проводилось с использованием критерия Шапиро-Уилка).

В случае распределения отличного от нормального количественные данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. При обработке данных применялся метод t-критерия Стьюдента, с помощью которого анализировалась значимость различий двух групп по среднему значению какого-либо показателя. Критерий Стьюдента использовался для сравнения средних арифметических двух количественных признаков, имеющих нормальное распределение.

Статистическую значимость различий между группами определяли по критериям Манна-Уитни (для двух независимых выборок), Вилкоксона (для двух зависимых выборок). Для сравнения групп по качественному признаку использовались таблицы сопряженности, критерий хи-квадрат Пирсона. Для анализа связи признаков использовался метод корреляционного анализа (непараметрический метод Спирмена).

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРАКТИКИ НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ «ИНДИКАТОРОВ КАЧЕСТВА» ПРИ СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

3.1. Анализ практики использования лекарственных средств при стационарном лечении больных шизофренией

Одним из современных направлений развития охраны психического здоровья населения Республики Казахстан является совершенствование психофармакотерапии, осуществляемой в стационарных условиях, где снятие острых психотических проявлений с помощью психотропных препаратов является приоритетным в проводимой терапии. И вот здесь, учитывая широкий поток лекарственных средств в современном мире, целесообразно подойти с точки зрения соотношения «цены/качества», с одной стороны, и оптимизации на этой основе терапии – с другой. Это тем более важно, что в настоящее время ситуация осложняется появлением дженериков, широкая реклама которых не подтверждается соответствующими сравнительными исследованиями их эффективности с оригинальными препаратами, а клиническая практика нередко говорит о существенных различиях, имеющих между этими группами лекарств.

Индикаторы качества, использованные для изучения практики назначения лекарственных средств, были взяты из рекомендаций ВОЗ «How to Investigate Drug Use in Health Facilities: Selected Drug Use Indicators» (WHO, 1993) и руководства неправительственной организации Management Science for Health (MSH), которая в сотрудничестве с ВОЗ выпустило руководство «Rapid pharmaceutical management assesmant: An Indicator-based approach» (MSH, 1995). С помощью «индикаторов качества» сравнивалась частота и рациональность назначений лекарственных средств (традиционных и атипичных антипсихотиков).

Ретроспективно изучены и 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, из них за 2005 год – 92, за 2006 г. – 108, за 2007 год – 92. 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 (см. табл. 2).

Как видно из табл. 2, анализировались данные 139 пациентов-мужчин (47,6%) и 153 женщин (52,4%). Пациенты в возрасте до 20 лет составили 7,9% (23 человека), 20–39 лет – 75,3% (220 человек) и от 40 до 60 лет – 17,1% (50 человек). Удельный вес диагностических групп составил: F 20.00 – Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения – 7,2% (21 человек); F 20.01 – Параноидная шизофрения эпизодическая с нарастающим дефектом – 6,5% (19 человек); F 20.02 – Параноидная шизофрения эпизодическая со стабильным дефектом – 68,5% (200 человек); F 20.03 – Параноидная шизофрения, эпизодический ремиттирующий тип – 5,5% (16 человек); F 23.1 – Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении – 8,9% (26 человек); F 20.6 – Простая шизофрения – 1,4% (4 человека) и F 20.1– Гебефренная шизофрения – 2,1% (6 человек).

Таблица 2 – Распределение больных по диагнозам, полу и возрасту

	2005		2006		2007		Всего
	м	ж	м	ж	м	ж	
Ф 20.00 – Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения, из них	5	9	4	3			21
До 20 лет	1	1					2
20–39 лет	4	8	4	3			19
40–60 лет							
Ф 20.01 – Параноидная шизофрения эпизодическая с нарастающим дефектом, из них	5	3	4	2	2	3	19
До 20 лет		1	2				3
20–39 лет	5	1	1	2	2	2	13
40–60 лет		1	1			1	3
Ф 20.02 – Параноидная шизофрения эпизодическая со стабильным дефектом, из них	31	25	36	39	31	38	200
До 20 лет	4	2		1		1	8
20–39 лет	26	17	30	24	26	30	153
40–60 лет	1	6	6	14	5	7	39
Ф 20.03 – Параноидная шизофрения, эпизодический ремиттирующий тип, из них	1	3	1	4	4	3	16
До 20 лет						1	1
20–39 лет	1	2	1	3	3	1	11
40–60 лет		1		1	1	1	4
Ф 23.1 – Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении, из них	2	4	3	6	4	7	26
До 20 лет			2		2	1	5
20–39 лет	2	3	1	6	2	4	18
40–60 лет		1				2	3
Ф 20.6 – Простая шизофрения, из них	2	1		1			4
До 20 лет	2	1					3
20–39 лет				1			1
40–60 лет							
Ф 20.1– Гебефренная шизофрения, из них	1		3	2			6
До 20 лет			1				1
20–39 лет	1		2	2			5
40–60 лет							
Всего	47	45	51	57	41	51	292

Данные, полученные из историй болезни, помимо информации о пациенте (возраст, пол, год рождения, диагноз), включали и назначенные лекарства: название, форму, дозу, число приемов в день и количество лекарственных средств. Лекарственные средства сравнивали с копией действующего «Списка основных лекарственных средств Республики Казахстан» (СОЛС, 1995) и справочником «Синонимы лекарственных средств» (1998). В каждом случае обращалось внимание на то оригинальный препарат или генерик, способ введения (пероральный или инъекционный) и включено ли оно в СОЛС. Далее в каждый год исследования было посчитано среднее количество назначенных лекарственных средств (ЛС), процент назначенных генерических препаратов, процент прописанных лекарств, входящих в перечень жизненно важных лекарственных средств (ЖВЛС). Полученные результаты были проанализированы с применением «индикаторов качества» (табл. 3).

Таблица 3 – 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%

По результатам проведенного анализа среднее число назначенных лекарственных средств на одного больного составило в 2005 году – 6,6, в

2006 г. – 6,5 и в 2007 – 5,8 (табл. 2). 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.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, доля генерических препаратов составила 35%–39%, имелась тенденция к ее снижению. Возможно, это было связано с тем, что врачи, назначавшие генерические препараты, не всегда были уверены в их эффективности и безопасности. Применение препаратов, входящих в перечень ЖВЛС, составляло порядка 90%.

В большинстве изученных случаев лечения (62%) обнаруживалась 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. Назначение нескольких антипсихотиков, возможно, объясняется неправильным стремлением врачей «усилить» антипсихотический эффект. Комбинированное назначение антипсихотиков, помимо опасности их неблагоприятного взаимодействия, увеличения риска возникновения осложнений и побочных явлений, может привести к тактическим сложностям в случае необходимости смены препаратов из-за развития лекарственной резистентности.

В 2005 г. общее количество назначений для 92 пациентов составило 614 препаратов, наименований ЛС – 72, из них наиболее часто назначаемых 20 ЛС, что составляет 79% (485 назначений) (табл. 4). Антипсихотики первого поколения составляли 32,6% (158 назначений из 485), второго поколения – 21,9% (106 назначений из 485). Среднее число назначенных антипсихотиков на одного больного составило 3,05 ЛС.

Таблица 4 – Наиболее часто назначаемые ЛС в 2005 году
(первый год исследования)

Название ЛС	Число назначений в год	%	% (кумулятивный)
Тригексифенидил	71	11,6	11,6
Галоперидол	57	9,3	20,9
Клозапин	50	8,1	29,0
Рisperидон	44	7,2	36,2
Хлорпромазин	43	7,0	43,2
Диазепам	42	6,8	50,0
Амитриптилин	34	5,5	55,5
Трифлуоперазин	32	5,2	60,7
Вит В1	21	3,4	64,1
Вит В6	20	3,3	67,4
Рисполепт Конста®	12	2,0	69,4
Лития карбонат	11	1,8	71,2
Глюкоза 5%	10	1,6	72,8
Левомепромазин	9	1,5	74,3
Пирацетам	7	1,1	75,4
Оланзапин	2	0,3	75,7
Кофеин	6	1,0	76,7
Вальпроевая кислота	6	1,0	77,7
Тиоридазин	5	0,8	78,5
Хлорпротиксен	3	0,5	79,0

В 2006 году общее количество назначений для 108 пациентов составило 705 ЛС, наименований ЛС – 57, из них 81,3% (575 назначений) приходилось на 20 наиболее часто назначаемых ЛС (табл. 5). Типичные антипсихотики назначались в 40,3% случаях (232 назначений из 575), атипичные – в 19,1% (110 назначений из 575). Среднее число назначенных антипсихотиков на одного больного составило 3,4 ЛС.

Таблица 5 – Наиболее часто назначаемые ЛС в 2006 году
(второй год исследования)

Название ЛС	Число назначений в год	%	% (кумулятивный)
Тригексифенидил	71	10,1	10,1
Галоперидол	65	9,2	19,3
Хлорпромазин	63	8,9	28,2
Рisperидон	44	6,2	34,4
Диазепам	43	6,0	40,4
Клозапин	40	5,7	46,1
Амитриптилин	36	5,1	51,2
Левомепромазин	28	4,0	55,2
Фезам	25	3,5	58,7
Кордиамин	21	3,0	61,7
Депакин хроно	18	2,5	64,2
Трифлуоперазин	17	2,5	66,7
Пирацетам	16	2,2	68,9
Галоперидола деканоат	15	2,1	71,0
Конвулекс	14	1,9	72,9
Клозапин	13	1,9	74,8
Оланзапин	13	1,8	76,6
Флуфеназин	12	1,7	78,3
Вит В6	12	1,7	80,0
Флуоксетин	9	1,3	81,3

Как видно из табл. 5, антипсихотики первого поколения составляли 40,3% (232 назначения из 575), второго 19,1% (110 назначений из 575).

Назначения в 2005 году кофеина (6 назначений, или 1,23%), а в 2006 году кордиамина (21 назначение, или 3,65%) говорят либо о том, что психиатры не учитывали механизм действия препаратов и игнорировали данные, что кофеин является психостимулятором, а кордиамин относится к группе дыхательных аналептиков, либо о том, что доза антипсихотиков

настолько высока для данного больного, что введение в его терапию дыхательного аналептика может привести к угнетению дыхания центрального генеза. В связи со сказанным представляется, что назначение этих препаратов в качестве «добавки» при приеме пациентом нейролептиков является необоснованным.

Выраженное гипноседативное действие антипсихотиков первого поколения (наличие тормозного компонента, вялость, моторная заторможенность, пассивность, апатическое состояние) корригировалось назначением пирацетама (фезама), который назначался 41 раз в 2006 году (7,13%), и назначение которого в данных условиях являлось также необоснованным, так как желаемой целью в инициальном периоде лечения больных шизофренией является достижение гипноседативного эффекта. Однако практика применения пирацетама практикуется и остается популярной в странах СНГ. С целью седации, купирования психомоторного возбуждения назначался диазепам: в 2005 году – 42 больным (8,65%), в 2006 году – 43 больным (7,47%), в 2007 году – 33 больным (7,36%) назначений.

У психических больных может наблюдаться недостаточное поступление витаминов группы В с пищей на фоне депрессии и голодания. Поэтому в определенных ситуациях назначение витаминных препаратов оправдано, т. к. они могут существенно улучшить течение биохимических процессов в головном мозге. К сожалению, в большинстве случаев витамины назначались необоснованно и неправильно. Так, известно, что некоторые витамины конкурируют друг с другом. Например, витамин В₁, так же, как и витамин В₆, включается в обмен только после того, как он присоединяется в печени с фосфорным остатком. Попадая в печень, эти витамины начинают конкурировать друг с другом за фосфорные остатки, а это ослабляет их действие. Витамины в 2005 году В₁, В₆ составляют 42 назначения (8,65%), в 2006 году витамин В₆ 12 назначений (2,08 %).

В 2007 году всего было зафиксировано 535 назначений ЛС, наименований ЛС – 57, из них 20 наиболее назначаемых составили 83,7% (448 назначений) (табл. 6).

Таблица 6 – Наиболее часто назначаемые ЛС в 2007 году
(третий год исследования)

	Число назначений в год	%	% (кумулятивный)
Тригексифенидил	78	14,6	14,6
Галоперидол	41	7,6	22,2
Хлорпромазин	40	7,5	29,7
Рisperидон [®]	40	7,5	37,2
Клозапин	35	6,5	43,7
Диазепам	33	6,2	49,9
Левомепромазин	25	4,6	54,5
Солиан [®]	19	3,6	58,1
Флуфеназин	16	3,0	61,1
Амитриптилин	15	2,8	63,9
Трифлуоперазин	15	2,8	66,7
Сероквель	14	2,6	69,3
Галоперидола деканоат	14	2,6	71,9
Ламитор	14	2,6	74,5
Флуоксетин	10	1,9	76,4
Венлафаксин	9	1,7	78,1
Литосан	9	1,6	79,7
Тиоридазин	8	1,5	81,2
Алпрозалам	7	1,3	82,5
Рисполепт Конста [®]	6	1,1	83,6

Как видно из табл. 6, антипсихотики первого поколения составили 39,7% (178 назначений из 448), второго поколения – 21,2% (95 назначений из 448). Среднее число назначенных антипсихотиков составило 3,2 ЛС.

В лечении больных шизофренией в большинстве случаев встречается практика назначения стандартной дозы тригексифенидила (4 мг/сутки)

одновременно с началом и на протяжении всего периода приема антипсихотика, что и не рационально, и не обоснованно. В 2005 году тригексифенидил назначался у 71 больного (11,6% из 614 назначений), в 2006 г. – у 71 больного (10,1% из 705 назначений), в 2007 г. – у 78 больного (14,6% из 535 назначений). В случаях, если антипсихотик вызывал неврологические двигательные реакции, назначались ноотропы в сочетании с тригексифенидилом. По частоте назначений за три года тригексифенидил занимает первое место и коррелирует (коэффициент корреляции $r = 0,9$, $p < 0,05$) с процентом назначений антипсихотиков 1-го поколения, что указывает на наличие их побочных эффектов.

Однако тригексифенидил может усилить возбуждение или бессонницу, вызвать ряд других побочных явлений, а в больших дозах, привести к возникновению лекарственного делирия. Кроме того, сами, антихолинергические препараты могут способствовать развитию поздней дискинезии и ухудшать ее течение, а также вызывать лекарственную зависимость (циклодоловая токсикомания) и когнитивные нарушения, что может потребовать дополнительной медикаментозной терапии.

Проведенный ретроспективный анализ позволил обнаружить то обстоятельство, что могла иметь место необоснованная практика назначений тригексифенидила и атипичных антипсихотиков. Если учитывать фармакодинамику атипичных антипсихотиков, то следует отметить, что они, как правило, не требуют дополнительного назначения корректирующей терапии, т.к. вызывают экстрапирамидные расстройства меньше, чем традиционные нейролептики. Данный факт также свидетельствует о неосведомленности и назначении корректора «на всякий случай».

Среди наиболее частых причин отказа от приема психотропных средств наибольшее значение имеют выраженные побочные эффекты, а также отсутствие видимых результатов терапии. Мотивом такого отказа от продолжения лечения могут быть также страх привыкания или лекарственной зависимости, чувство дискомфорта или, наоборот,

кратковременное улучшение состояния, а также решение пациента «справится с болезнью самостоятельно».

Удельный вес назначений (в процентах) наиболее часто используемых традиционных и атипичных антипсихотиков, сравниваемый по трем годам исследования, приводится в таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Частота назначений классических и атипичных антипсихотиков (%)

Годы	2005	2006	2007
Хлорпромазин	7,0 ± 0,6	8,94 ± 0,9	7,47 ± 1,0
Галоперидол	9,3 ± 1,17	9,22 ± 1,09	7,66 ± 1,15
Хлорпротиксен	0,5 ± 0,28	0,99 ± 0,37	0,19 ± 0,19
Трифлуоперазин	5,2 ± 0,90	2,41 ± 0,58	2,8 ± 0,71
Левомепромазин	1,5 ± 0,49	3,98 ± 0,74	4,67 ± 0,91
Клозапин	8,1 ± 1,10	5,67 ± 0,87	6,54 ± 1,07
Оланзапин	0,3 ± 0,22	1,84 ± 0,5	0,56 ± 0,32
Рisperидон	7,2 ± 1,04	6,24 ± 0,91	7,48 ± 1,14

Таблица 8 – Уровень значимости различий частот, назначаемых антипсихотиков

z-критерий (с тригонометрическим преобразованием частот по Фишеру)	Между годами		
	2005/2006	2005/2007	2006/2007
хлорпромазин	0,233	0,846	0,411
галоперидол	0,956	0,380	0,383
хлорпротиксен	0,354	0,478	0,217
трифлуоперазин	0,011*	0,050*	0,803
левомепромазин	0,007**	0,002**	0,645
клозапин	0,097	0,355	0,608
оланзапин	0,405	0,233	0,745
рисперидон	0,576	0,930	0,459
<i>Примечание:</i> уровень значимости различий * p < 0,05, ** p < 0,01			

Как видно из данных таблиц, наиболее часто назначались такие традиционные нейролептики, как хлорпромазин и галоперидол. Традиционные нейролептики трифлуоперазин и левомепромазин назначались дополнительно к основной терапии, т.е. к традиционным или к атипичным антипсихотикам. Надо отметить, применение трифлуоперазина уменьшилось к 2007 году. Левопромазин достоверно реже назначался в 2006 и 2007 гг. по сравнению с 2005 г. Известно, что этим препаратам в малых дозах свойственны активирующие эффекты, а с увеличением дозы возрастают их купирующие психотическую (галлюцинаторно-бредовую) и маниакальную симптоматику седативные свойства, что и обуславливало их назначение, отражая представление психиатров о прямой связи седативного и антипсихотического эффектов, равно как и о том, что в качестве показателя антипсихотической активности препарата рассматриваются связанные с его приемом экстрапирамидные расстройства.

Несколько реже и фактически без изменений за анализируемые года использовались группы других седативных антипсихотиков (галоперидола, хлорпромазина, хлорпротиксена), которые, мало завися от дозы, вызывают побочный затормаживающий эффект.

Как проявление современных тенденций в терапии больных шизофренией можно рассматривать увеличение используемой при этом заболевании доли атипичных антипсихотиков, а также препаратов СИОЗС (Ronning M. Et al., 2000; Remington G. Et al., 2001) при одновременном снижении частоты применения транквилизаторов (Voirol P. Et al., 1999). Среди атипичных антипсихотиков чаще назначались такие препараты, как клозапин, оланзапин, рисперидон. Атипичный антипсихотик клозапин назначался чаще, чем современные атипичные антипсихотики.

Рациональность в использовании антипсихотиков позволяет снизить количество побочных эффектов, а также уменьшить частоту полипрагмазии.

Таким образом, использование «индикаторов качества» в практике назначения лекарственных средств позволяет выявить наиболее

распространенные ошибки в фармакотерапии шизофрении и определить направление дальнейшей коррекции терапевтических назначений, ориентированное на рациональное и безопасное использование традиционных и атипичных антипсихотиков.

В большинстве случаев имела место полипрагмазия: количество ЛС, назначенных одному больному, составляло более 6. При этом среднее число назначенных антипсихотиков за три года исследований составляло 3,2 на одного больного. За три года количество генерических препаратов составило 35%, при этом предпочтительно использовались оригинальные препараты, поскольку при назначении генерических препаратов врач не всегда был уверенном в их биоэквивалентности оригинальным.

В основном назначались типичные нейролептики, которые в каждом из изучаемых годов лечения больных составили более 30%. В практике назначений применялись чаще такие традиционные нейролептики, как хлорпромазин и галоперидол, которые назначались с первых дней поступления пациента в клинику и преследовали цель подавления психомоторного возбуждения и нивелирование негативных симптомов заболевания. Помимо достижения седативного эффекта, эти препараты вызывали в качестве побочных эффектов тяжелые экстрапирамидные расстройства.

Препараты второго поколения использовались заметно реже – их доля составляла менее 18%. Несмотря на применение атипичных антипсихотиков, профилактическая коррекция побочных эффектов проводилась необоснованным назначением многих групп таких препаратов, 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 бесспорным целесообразность предпочтительного

назначения больным 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.

3.2. Анализ частоты использования антипсихотиков и корректоров при стационарном лечении больных шизофренией

Согласно американской концепции «хлорпромазиновых или аминазиновых эквивалентов», эффективность всех антипсихотиков практически одинакова при применении адекватных доз, уровень которых определяется индивидуальной мощностью антипсихотического действия препарата. В связи с этим все антипсихотики могут считаться взаимозаменяемыми.

Хлорпромазиновый или, соответственно, галоперидоловый эквивалент показывает, во сколько раз данный типичный нейролептик активнее по основному действию (антипсихотическому, экстрапирамидному) аминазина или галоперидола. 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 (ССД), дозы в аминазиновом эквиваленте и стоимость проведенного лечения.

Результаты анализа назначений в 2006 г. представлены в табл. 9–11.

Таблица 9 – Типичные антипсихотики, назначенные в 2006 году

МНН	Ед. изм.	Мг	АЭ	ССД	Назначено доз в АЭ	Всего назначений	Сумма в тенге за год
Хлорпромазин 50мг №10	таб	50	1	300	438,33	2630	18 987,18
Хлорпромазин 50мг №10	амп	50	1	300	493,33	2960	35 471,11
Хлорпромазин 100мг №10	таб	100	1	300	873,33	2620	16 856,79
Галоперидол 1,5 мг №50	амп	1,5	30	10	15750	3500	9 403,10
Галоперидол 5 мг №5	амп	5	30	10	59025	3935	214719,01
Галоперидол 5 мг №50	таб	5	30	10	132600	8840	40 805,55
Флуфеназин 25 мг/1 №5	амп	25	35	8	8859,375	81	38 727,72
Левопромазин 25 мг 1,0 №10	амп	25	1,5	200	187,5	1000	44 774,13
Девопромазин 25 мг №50	таб	25	1,5	200	1190,625	6350	71 446,68
Трифлуоперазин 5мг №50	таб	5	10	30	9333,33	5600	10 180,00
Трифлуоперазин 2мг №10	амп	2	10	30	113,33	170	2210
Хлорпромазин 25 мг №30	таб	25	1	300	45,83	550	3 021,29
Хлорпротиксен 15 мг №30	таб	15	2	150	84	420	2 713,20
Всего: 45,3% назначений					228994		509315,76

Таблица 10 – Атипичные антипсихотики, назначенные в 2006 году

МНН	Ед. изм.	мг	АЭ	ССД	Назначено доз в АЭ	Всего назначений	Сумма в тенге за год
Клозапин 25мг №50	Таб	25	2	150	116,67	350	1960,00
Клозапин 100 мг №50	Таб	100	2	150	10119,67	7589,75	118847,29
Оланзапин 10 мг №28	Таб	10	30	10	35040	1168	1135164,6
Клозапин 25мг №50	Таб	25	2	150	496,33	1489	49101,97
Рisperидон 1мг/мл 30мл	шт	1	75	4	231187,5	12330	2466000,00
Сульпирид амп. 100 мг №6	амп	100	0,5	600	12	12	1483,20
					276960,17	22926,75	
Рisperидон конста® 25мг № 1	шт					17	386125,00
Всего: 19,1% назначений							4158682,06

Всего в 2006 году было затрачено на назначения тригексифенидила 86 842,45 тенге (см. таблицу 11).

Таблица 11 – Анализ назначений тригексифенидила за 2006 год

МНН	Ед. изм.	Количество назначений	Сумма, тенге
Тригексифенидил 2 мг № 20	табл.	13143	42 714,75
Тригексифенидил 2 мг № 40	табл.	12884	44 127,70
Итого		26027	86 842,45

В 2007 году типичные нейролептики составили 39,7% назначений, на что было затрачено 807 030,6 тенге (см. таблицу 12).

Таблица 12 – Типичные антипсихотики, назначенные в 2007 году

МНН	Ед. изм.	мг	АЭ	ССД	Назначено доз в АЭ	Всего назначений	Сумма в тенге за год
Хлорпромазин 0,05 № 10	таб	50	1	300	523,33	3140	23 973,92
Хлорпромазин 2,5% № 10	амп	50	1	300	650	3900	47 802,89
Хлорпромазин драже 0,1 № 10	таб	100	1	300	683,33	2050	16 532,59
Галоперидол 5мг № 50	таб	5	30	10	96750	6450	27 643,58
Галоперидол 1,5мг № 50	амп	1,5	30	10	19575	4350	11 609,20
Галоперидол 5мг 1,0 № 5	амп	5	30	10	59310	3954	268682,91
Флуфеназин 25 мг/1 № 5	амп	25	35	8	15750	144	68 849,28
Левопромазин 25 мг 1,0 № 10	амп	25	1,5	200	463,125	2470	147741,16
Левопромазин 25 мг № 50	таб	25	1,5	200	1968,75	10500	133688,45
Трифлуоперазин 0,005 № 50	таб	5	10	30	916,67	550	994,89
Трифлуоперазин 0,2% 1,0 № 10	амп	2	10	30	1640	2460	38 880,00
Хлорпротиксен 15 мг № 30	таб	15	2	150	162	810	5 534,46
Хлорпротиксен 50 мг № 30	таб	50	2	150	80	120	1 976,01
Хлорпромазин 0,025 № 10	таб	25	1	300	162,5	1950	13 121,32
Всего: 39,7 % назначений							807 030,6

Результаты анализа использования атипичных антипсихотиков, назначенных в 2007 году, показаны в таблице 13. Как видно из таблицы, атипичные антипсихотики составили 17,5% назначений, на них было затрачено 11 252 477,26 тенге.

Таблица 13 – Атипичные антипсихотики, назначенные в 2007 году

МНН	Ед. изм.	мг	АЭ	ССД	Назначено доз в АЭ	Всего назначений	Сумма в тенге за год
Клозапин 100 мг №50	таб	100	2	150	5219,33	3914,5	60 300,36
Клозапин 100 мг №50	таб	100	2	150	6533,33	4900	78 518,44
Оланзапин 10 мг №28	таб	10	30	10	30000	1000	929689,20
Клозапин 25 мг № 50	таб	25	2	150	687	2061	67 536,93
Рisperидон р-р 1мг/мл 30мл	флак	1	75	4	3000	160	960000,00
Рisperидон 1мг/мл 30мл	шт	1	75	4	56381,25	3007	4419975,00
Кветиапин 0,1 № 60	таб	100	1	400	480	1920	498420,53
Кветиапин 0,2 № 60	таб	200	1	400	1590	3180	1511822,3
Сульпирид амп.100 мг № 6	амп	100	0,5	600	1	12	1 483,20
Рisperидон Конста® пор.25мг № 1	таб					23	494500
Рisperидон конста® 25мг № 1	шт					97	2230231,3
Всего: 17,5 % назначений					103891,92		11252477,26

В 2007 году было затрачено на назначения тригексифенидила 161 257,9 тенге (см. таблицу 14).

Таблица 14 – Анализ назначений тригексифенидила за 2007 год

МНН	Ед. измерения	Количество назначений	Сумма тенге
Тригексифенидил 2 мг № 50	таб.	44476	161257,9

В 2008 г. 44,5% назначений составили типичные нейролептики, затрачено на них 592 065,42 тенге. Атипичные антипсихотики в 2008 году составили 21,3% назначений, затрачено 9 083 613,28 тенге (табл. 15–16).

Таблица 15 – Типичные нейролептики, назначенные в 2008 году

	Ед. изм.	мг	АЭ	ССД	Назначено доз в АЭ	Всего назначений	Сумма в тенге за год
Хлорпромазин 0,05 № 10	таб	50	1	300	281,67	1690	13 035,17
Хлорпромазин 2,5% № 10	амп	50	1	300	408,33	2450	55 801,70
Хлорпромазин драже 0,1 № 10	таб	100	1	300	466,67	1400	11 466,22
Хлорпромазин 0,025 № 10	драж.	25	1	300	30	360	5 433,48
Галоперидол 5мг № 50	таб	5	30	10	101250	6750	29 499,13
Галоперидол 5мг 1,0 № 5	амп	5	30	10	39165	2611	188181,03
Флуфеназин 25 мг/1 №5	амп	25	35	8	10500	96	45 899,52
Левопромазин 25 мг 1,0 №10	амп	25	1,5	200	307,5	1640	102637,92
Левопромазин 25 мг №50	таб	25	1,5	200	1321,87	7050	96 521,29
Хлорпротексен 15мг №30	таб	15	2	150	732	3660	28 579,76
Хлорпротексен 50мг №30	таб	50	2	150	520	780	15 010,20
Всего: 44,5% назначений					154983,04	28487	592065,42

Таблица 16 – Атипичные антипсихотики, назначенные в 2008 году

	Ед. изм.	мг	АЭ	ССД	Назначено доз в АЭ	Всего назначений	Сумма в тенге за год
Арипипразол 10мг № 28	таб	10	15	20	10710	1428	1632023,6
Арипипразол 15мг № 28	таб	15	15	20	15435	1372	1568019,3
Клозапин 0.025 мг № 50	таб	25	2	150	600	1800	11700,00
Клозапин 0,1 № 50	таб	100	15	20	1012500	13500	218500,72
Оланзапин 10 мг № 28	таб	10	30	10	28320	944	829424,06
Оланзапин фл. 10 мг	флак	10	30	10	1050	35	64177,30
Рisperидон 2мг № 30	таб	2	75	4	30000	800	157066,67
Рisperидон 4мг № 60	таб	4	75	4	37500	500	90299,61
Рisperидон р-р 1мг/мл 30мл	флак	1	75	4	1125	60	354000,00
Рisperидон 1мг/мл 30мл	шт	1	75	4	7781,25	415	2499930,00
Кветиапин 0,1 № 60	таб	100	1	400	135	540	127656,00
Кетиапин 0,2 № 60	таб	200	1	400	1140	2280	1071831,70
Рisperидон 4 мг № 30	таб	4	75	4	114750	1530	454247,17
Клозапин 25 мг № 50	таб	25	2	150	50	150	4737,15
Рisperидон конста® 25 мг №1	шт					35	804144,64
Всего: 21,3% назначений					1261096,25		9083613,28

Анализ назначений тригексифенидила в 2008 году выявил, что на тригексифенидил затрачено было 117 839,19 тенге (см. таблицу 17).

Таблица 17 – Анализ назначений тригексифенидила в 2008 году

	Ед. измерения	Количество назначений	Сумма тенге
Тригексифенидил 2 мг № 50	таб	9150	27 387,63
Тригексифенидил 2 мг № 40	таб	24120	90 451,56

Атипичные антипсихотики (табл. 19), составили за 2009 год 22,3% назначений, затраты на них составили 8 584 830,3 тенге.

Таблица 19 – Атипичные антипсихотики, назначенные в 2009 году

	Ед. изм.	мг	АЭ	ССД	Назначено доз в АЭ	Всего назначений	Сумма в тенге за год
Арипипразол 10мг № 28	таб	10	15	20	2722,5	363	414863,18
Арипипразол 15мг № 28	таб	15	15	20	2205	196	224,07
Клозапин 0,1 № 50	таб	100	30	10	2415000	8050	136311,77
Оланзапин 10мг № 28	таб	10	30	10	32010	1067	985422,72
Оланзапин фл. 10 мг	флак	10	30	10	5910	197	394509,2
Клозапин 50мг № 50	таб	50	2	150	1529,33	2294	74710,13
Рisperидон 2мг № 30	таб.	2	75	4	123000	3280	643973,00
Рisperидон 2мг № 20	таб	2	75	4	27000	720	90462,91
Рisperидон 4мг № 20	таб	4	75	4	83400	1112	251792,00
Рisperидон 4мг № 60	таб	4	75	4	93750	1250	290208,33
Рisperидон 1мг/мл 30мл	шт	1	75	4	6975	372	2298960,00
Кветиапин 0,1 № 60	таб	100	1	400	90	360	39300,00
Кветиапин 0,2 № 60	таб	200	1	400	975,5	1951	969458,6
Сульпирид амп. 100 мг № 6	амп	100	0,5	600	5	60	12400
Амисульприд 400мг № 30	таб	400	1	400	3381	3381	1754475,20
Рisperидон 4 мг № 30	таб	4	75	4	54000	720	227759,23
Всего: 22,3 % назначений							8584830,3

В 2009 году на корректор тригексифенидил было затрачено 97 214,98 тенге, результаты приведены в таблице 20.

Таблица 20 – Анализ назначений тригексифенидила за 2009 г.

	Ед. измерения	Количество назначений	Сумма, тенге
Тригексифенидил 2 мг №	таб.	29798	97 214,98

50			
----	--	--	--

В таблице 21 представлены результаты анализа соотношения типичных и атипичных антипсихотиков за 5 лет исследования в общем количестве назначаемых антипсихотических препаратов.

Таблица 21 – Доля типичных и атипичных антипсихотиков

Годы	2006	2007	2008	2009
Типичные антипсихотики	70,3%	69,4%	67,6%	60,0%
Атипичные антипсихотики	29,7%	30,6%	32,4%	40,0%

Таким образом, результаты проведенного анализа показывают, что в терапии шизофрении большую часть антипсихотических препаратов составляют типичные нейролептики, но доля их назначений уменьшается – с 70,3% в 2006 году до 60,0% в 2009 году. Количество применяемых атипичных антипсихотиков, наоборот, постепенно увеличивается с 29,7% в 2006 году до 40,0% в 2009 году. Затраты на типичные нейролептики с 2006 года снижаются с 509 315,76 тенге до 498 863,04 тенге в 2009 году. Средства, затраченные на атипичные антипсихотики, растут с каждым годом, и в 2009 году на них было затрачено 8 584 830,3 тенге.

Для того чтобы выявить взаимосвязь между назначениями антипсихотиков и корректором тригексифенидилом, был введен коэффициент типичности антипсихотиков (КТА). Коэффициент типичности антипсихотиков равен отношению типичных к атипичным антипсихотикам.

В таблице 22 приведены показатели, характеризующие взаимосвязь между отношением типичных к атипичным антипсихотикам и частотой назначения корректора тригексифенидила. Так, в 2009 году КТА был наименьшим и составлял 0,04, что говорит 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 коэффициент (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.

Таблица 22 – Взаимосвязь между отношением типичных к атипичным антипсихотикам и частотой назначения тригексифенидила

Год исследования	2006	2007	2008	2009	Коэффициенты корреляции
Типичные антипсихотики (в АЭ)	228 994	198 635	154 983	128 923	
Атипичные антипсихотики (в АЭ)	276 960	103 892	1 261 096	2 851 953	
Частота назначения тригексифенидила (всего назначений в год)	26 027	44 476	33 270	29 798	$r = 0,72, p < 0,001$
Отношение типичных антипсихотиков к атипичным (КТА)	0,82	1,91	0,12	0,04	
Сумма всех эквивалентов	505 954	302 527	1 416 079	2 980 877	
Отношение частоты назначений тригексифенидила к сумме всех эквивалентов	0,05	0,15	0,02	0,01	$r = 0,99, p < 0,001$

Как видно из табл. 22, чем выше КТА, тем выше частота назначения корректора. Это свидетельствует о том, что при увеличении доли типичных нейролептиков происходит увеличение необходимости в назначении терапии, корригирующей побочные эффекты.

Отношение частоты назначений тригексифенидила к сумме всех аминазиновых эквивалентов высоко коррелирует ($r = 0,99$, $p < 0,001$) с КТА. Это свидетельствует о том, что частота назначения корректора тригексифенидила растет линейно с постоянным ростом общего количества применяемых антипсихотиков, что подтверждается наличием такой тенденции во всех анализируемых в исследовании годах. Однако корреляция частоты назначений корректора к КТА составляет 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 корректор тригексифенидил.

Результаты проведенного фармакоэпидемиологического анализа показывают, что при увеличении доли типичных нейролептиков, увеличивающих риск развития возникновения побочных эффектов, количество назначений корректора тригексифенидила увеличивается.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ В ПСИХИАТРИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

4.1. Сравнительное исследование клинической эффективности и безопасности антипсихотиков I и II поколения.

Среди недавно появившихся на фармацевтическом рынке Республики Казахстан препаратов обращают на себя внимание новые атипичные антипсихотики (амисульприд, палиперидон и арипипразол). Предварительные результаты, полученные зарубежными исследователями, позволяют им дать высокую оценку в отношении эффективности и безопасности применения этих препаратов у больных шизофренией (Marinis T.D. et al., 2007; Revicki D.A., 1999; Marder S.R. et al., 1998; Tunis S.L. et al., 1999; Hamilton S.H. et al., 1999; Curson D.A. et al., 1985; Foster R.H. et al., 1998).

Было проведено сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов галоперидол, палиперидон и арипипразол в лечении острых психотических состояний при шизофрении.

Объект исследования: в этом 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.

Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Диагноз «острая» шизофрения, установленный клинико-психопатологическим методом, а также с помощью критериев МКБ-10.
2. Суммарный балл по шкале PANSS от 70 и выше.
3. Монотерапия галоперидолом, или палиперидоном, или арипипразолом.

Критериями исключения являлись:

5. Прием нейролептических лекарственных средств менее чем за неделю до поступления в стационар;
6. Индивидуальная непереносимость палиперидона, арипипразола, амисульприда и галоперидола;
7. Наличие беременности и лактационный период у женщин;
8. Хронические соматические и неврологические расстройства в стадии суб- и декомпенсации.

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%). В таблице 23 представлена нозологическая характеристика изучаемых пациентов.

Таблица 23 – Клинические диагнозы в группе исследования

Диагноз	Количество пациентов, n (%)
F20.0 Параноидная шизофрения	56 (70%)
F20.1 Гебефреническая шизофрения	8 (10%)
F23.1 Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении	16 (20%)
Всего	80 (100%)

По длительности заболевания пациенты были распределены следующим образом (табл. 24), большая часть пациентов страдала хронической формой заболевания.

Таблица 24 – Длительность заболевания у пациентов исследуемой группы

Длительность заболевания	Пациенты, n (%)
До года	16 (20,0%)
В течение 1–5 лет	36 (45,0%)
Более 5 лет	28 (35,0%)
Всего	80 (100,0%)

Все больные, получавшие палиперидон, арипипразол и галоперидол, были поделены на 3 группы в зависимости от получаемого препарата. В первой группе (25 человек) пациенты получали перорально арипипразол в дозе 15 мг/сутки (максимально 30 мг/сутки), во второй (25 человек) проводилась терапия галоперидолом в средних терапевтических дозировках (инъекционно и перорально), в третьей (30 пациентов) – в качестве терапии использовался палиперидон в дозировке 6мг/сутки (макс. 12 мг/сутки).

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. Предшествующей терапией считался прием препарата, принимаемого до начала приема исследуемого препарата. Сопутствующей терапией считался прием препарата, принимаемого с первым приемом исследуемого препарата. В нашем исследовании при бессоннице разрешалось применение Золпидема (до 10 мг/сут.), Залеплона (до 20 мг/сут.), Зопиклона (до 7,5 мг/сут.). Прием других психотропных препаратов являлся запрещенным в качестве сопутствующей терапии.

Клинические результаты осмотра (включая побочные явления) фиксировались в разработанной индивидуальной регистрационной карте. Эффективность терапии оценивалась результатами динамических изменений показателей по шкале PANSS (см. Приложение 2). 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. В таблице 25 представлено распределение пациентов по группам с учетом клинических диагнозов.

Таблица 25 – Распределение пациентов по группам и диагнозам, n (%)

	1 группа, арипипразол	2 группа, галоперидол	3 группа, палиперидон
F20.0 Параноидная шизофрения	13 (52%)	19 (76%)	24 (80%)
F20.1 Гебефреническая шизофрения	6 (24%)	2 (8%)	----
F23.1 Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении	6 (24%)	4 (16%)	6 (20%)
Всего	25 (100%)	25(100%)	30 (100%)

В процессе исследования было выявлено, что в первые 2–3 дня тем пациентам, которые получали аripипразол, необходимо было введение дополнительно инъекционных нейролептиков (аминазин, тизерцин) с целью купирования выраженного двигательного возбуждения. В последующем дополнительные нейролептики были исключены из терапии, и пациенты продолжали получать монотерапию.

Результаты ретроспективного анализа позволили распределить пациентов на подгруппы в зависимости от варианта течения заболевания.

Подгруппа А (17 пациентов, 21%) – непрерывно-прогредиентное течение. В данной подгруппе в 9 случаях наблюдалось постепенно развитие шизофренического процесса от паранойяльного этапа к параноидному с манифестацией развернутых проявлений синдрома Кандинского-Клерамбо и нарастанием негативной симптоматики. При этом в 3 случаях отмечались отчетливые кататонические включения, не достигавшие уровня завершенного симптомокомплекса. Госпитализация пациентов была обусловлена проявлением психотической симптоматики в виде синдрома психического автоматизма, парафренических и кататонических проявлений, хронологически связанной с нарушением графика приема психофармакопрепаратов. Для пациентов был характерен низкий удельный

вес клинически очерченных аффективных (маниакальных и депрессивных) нарушений. У 8 пациентов наблюдались дезорганизация мышления, приподнятое настроение, дурашливое поведение, гримасничание, эхолалии, определявшие картину заболевания на всем ее протяжении, за фасадом которых выявлялись отчетливые негативные нарушения.

Подгруппа В (47 пациентов, 59%) – приступообразно-прогредиентное течение заболевания. В этой группе на начальных периодах заболевания отмечались циклотимоподобные колебания настроения. В последующих приступах к аффективным нарушениям присоединялись параноидные проявления, эпизодические включения синдрома Кандинского Клерамбо. На момент включения в обследование в клинической картине выявлялись депрессивно-параноидный синдром и аффективно-бредовые нарушения.

В подгруппе С (16 пациентов, 20%) на момент обследования наблюдался первый эпизод заболевания, протекавший по типу аффективно-бредового приступа.

По результатам сравнительного исследования по эффективности пациенты распределились в 2 группы.

Группа 1 – с положительным эффектом (респондеры). В эту группу вошли 52 больных, в частности, пациенты из подгрупп В (34 пациента), С (16 пациентов) и 2 пациента из подгруппы А. Из них получали арипипразол – 17 пациентов (33%); галоперидол – 12 пациентов (23%); палиперидон – 23 пациента (44%).

У пациентов, получавших арипипразол, к середине второй недели терапии наблюдалось отчетливое и прогрессирующее улучшение состояния, регистрируемое как клинически, так и по шкале PANSS (средний балл на момент начала исследования $107,3 \pm 6,0$). После 5–6 дневного «латентного» периода отмечалось уменьшение аффективной напряженности, психомоторного возбуждения, страха, враждебности, поведение становилось более упорядоченным. Редукция галлюцинаторно-бредовых расстройств, явлений психического автоматизма проявлялась к началу 3 недели:

постепенно нивелировались продуктивные психотические проявления (нарушалась целостность синдромальной картины с гармоничной редукцией галлюцинаций, бреда, идей величия, психомоторного возбуждения и аффективной заряженности), улучшался сон. К началу 4-й недели более половины пациентов 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 15 случаях (88%) можно было говорить о формировании медикаментозной ремиссии. У остальных 2-х пациентов формирование ремиссии происходило к концу 2-го месяца терапии. В целом, у пациентов, принимавших арипипразол, наблюдалось равномерное и неуклонное снижение остроты психотической симптоматики.

Клиническая картина у пациентов, принимавших галоперидол по (средний балл по шкале PANSS на момент начала исследования $98,4 \pm 8,2$), менялась несколько иначе. У 9 пациентов (75%) в первые дни после начала инъекционного приема препарата развивался первичный седативный эффект. Больные были заторможены, высказывали бредовые идеи, однако аффективная напряженность практически не выявлялась, поведение характеризовалось, в целом, упорядоченностью. К середине 2-й недели больных переводили на пероральный прием препарата. К середине 3-й недели отмечался распад бредовых систем, сопровождавшийся некоторым увеличением активности, продуктивной деятельности. К 5-ой неделе более 50% пациентов было включено в число респондеров. В последующем динамика положительных изменений психического состояния замедлилась, и к концу исследования в 10 случаях можно было говорить о формировании хорошей ремиссии (тип «В» по М.Я. Серейскому). У двух пациентов ремиссия была охарактеризована как ремиссия типа «С».

У пациентов, получавших палиперидон, уже к концу первой недели терапии наблюдалось отчетливое и прогрессирующее улучшение состояния, регистрируемое как клинически, так и по шкале PANSS (средний балл на

момент начала исследования 102 ± 8). Начиная с первых дней лечения, отмечалось уменьшение аффективной напряженности, психомоторного возбуждения, подозрительности, страха, враждебности, больные становились более доброжелательными и доступными. Редукция галлюцинаторно-бредовых расстройств, явлений психического автоматизма происходила несколько медленнее, однако, на 2-й неделе терапии у пациентов постепенно редуцировались продуктивные психотические проявления (нарушалась целостность синдромальной картины с гармоничной редукцией галлюцинаций, бреда, идей величия, психомоторного возбуждения и аффективной заряженности), что сопровождалось упорядочиванием поведения; улучшался сон. К началу 3-й недели более половины пациентов были включены в число респондеров. В последующем, на 5-й и последующих неделях продолжалась гармоничная редукция психопатологической симптоматики и к середине 5-й – начале 6-й недели в 17 случаях (73%) можно было говорить о формировании медикаментозной ремиссии. У остальных 6 пациентов формирование ремиссии происходило на 7-й – в начале 8-й недели терапии. В целом, на начальных этапах лечения наблюдалась равномерное и последовательное снижение остроты психотической симптоматики. На рис. 3 представлена динамика общего балла по шкале PANSS у пациентов с положительными результатами терапии, получавших различные препараты.

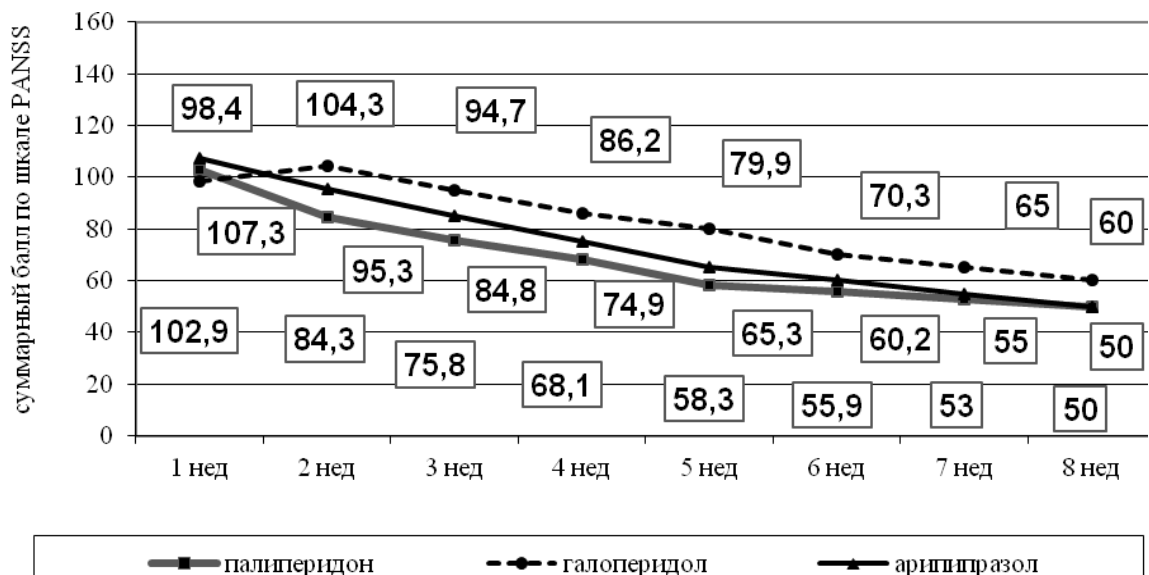


Рис. 3. Динамика общего балла по шкале PANSS в группе респондеров

Как видно на рис. 3, 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.

Группа 2 (нон-респондеры). В эту группу группы вошли 28 пациентов, клиническая картина которых не претерпела значительных изменений на фоне терапии. Из них получали арипипразол 8 пациентов (28%),

галоперидол – 13 пациентов (46%), палиперидон – 7 пациентов (28%). Следует отметить, что все пациенты этой группы страдали психическим расстройством более 5 лет.

У пациентов, получавших арипипразол, на протяжении 2 недель не наблюдалось видимых улучшений состояния. Повышение суточной дозы до 0,03 г/сутки также не внесло качественных изменений в состояние. Средний балл по шкале PANSS у пациентов, принимавших аripипразол, составлял $107,0 \pm 5,0$ и на протяжении 3-недельного периода не снижался ниже $100,0 \pm 3,0$ балла. Следует отметить, что 6 из 8 пациентов (75%), получавших аripипразол, страдали гебефренической формой шизофрении. У остальных 2-х пациентов в структуре клинической картины выявлялись стойкие параноидные проявления с кататоническими включениями на фоне слабо выраженных аффективных переживаний.

В подгруппе пациентов, принимавших галоперидол, на фоне терапии отмечалась выраженная сонливость, однако инцизивное (антипсихотического) действие нейролептика не обнаруживалось. Переход с инъекционных форм введения галоперидола на пероральный также не обуславливал качественных изменений в состоянии пациентов, после чего галоперидол сменялся на другой антипсихотик. У данной группы пациентов выявлялись гебефреническая форма шизофрении (2 случая) и параноидная форма (11 случаев).

В подгруппе пациентов, получавших палиперидон, также на протяжении 2 недель терапии не происходило заметных изменений состояния. Повышение суточной дозировки палиперидона до 0,012 г/сутки не сопровождалось положительной динамикой психического статуса. Средний балл по шкале PANSS у пациентов этой группы составлял $105,0 \pm 5,0$ и на протяжении 3 недельного периода не снижался ниже $97,0 \pm 3,0$ балла. Небольшое снижение суммарного балла происходило за счет некоторых показателей по субшкале «общая психопатология». В клинической картине сохранялись психотические переживания, особенно стойкими оставались

галлюцинаторно-бредовые и кататонические проявления. Неэффективность 3-х недельного курса терапии палиперидоном обусловила необходимость перевода пациентов на другие психофармакопрепараты.

Результаты мониторинга побочных эффектов при терапии палиперидоном и арипипразолом не выявили клинически значимых нарушений, за исключением явлений тахикардии (4 пациента, 7%) и диспептических расстройств по типу изжоги (2 пациента, 3%). Однако эти явления отмечались только на начальных этапах терапии. Субъективная оценка больными своего состояния, а также результаты клинико-лабораторного и клинико-инструментального обследования пациентов не выявляли данных, указывающих на наличие нежелательных эффектов терапии.

Побочные эффекты галоперидола были представлены более заметно. В 11 случаях (44%) в первые дни манифестировался острый экстрапирамидный синдром, требовавший незамедлительного купирования, в последующие дни у 14 пациентов эпизодически отмечались акатизия, сердечно-сосудистые нарушения, снимающиеся симптоматической терапией, однако приносящие ощутимый дискомфорт пациентам.

Таким образом, полученные результаты применения арипипразола и палиперидона при лечении острых психотических эпизодов в рамках шизофрении позволяют говорить о хорошей эффективности препарата (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 галлюцинаторно-параноидными проявлениями и отсутствием очерченных аффективных (маниакальных и депрессивных) расстройств. Следует учитывать особенность начального действия абилифая до установления равновесной концентрации препарата в крови, требующая краткосрочного подключения седативных антипсихотиков для купирования двигательного возбуждения пациентов.

Сравнение арипипразола и палиперидона с галоперидолом показывает их достоверные ($p < 0,05$) преимущества как по профилю эффективности, так и по профилю переносимости и безопасности. Сопоставление арипипразола и палиперидона установило, в целом, сопоставимость препаратов по параметрам эффективности и безопасности.

В целом, полученные в ходе исследования сведения об эффективности и безопасности палиперидона и арипипразола позволяют определить эти препараты, как средства первого выбора для купирования острых состояний в рамках шизофрении.

4.2. Исследование эффективности и безопасности применения амисульприда и галоперидола у больных шизовренией

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.

Так же, как и в предыдущем исследовании, 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. Предшествующей терапией считался прием препарата, принимаемого до начала приема исследуемого препарата. Сопутствующей терапией считался прием препарата, принимаемого с первым приемом исследуемого препарата. В нашем исследовании при бессоннице разрешалось применение Золпидема (до 10 мг/сут.), Залеплона (до 20 мг/сут.), Зопиклона (до 7,5 мг/сут.). Прием других психотропных препаратов являлся запрещенным в качестве сопутствующей терапии.

Клинические результаты осмотра (включая побочные явления) фиксировались в разработанной индивидуальной регистрационной карте. Эффективность терапии оценивалась результатами динамических изменений показателей по шкале PANSS. Терапия считалась эффективной, если уменьшение общего балла по шкале PANSS составляла более 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 исследования одного пациента составляла 2 месяца.

Л.И. Гусева с соавт. (2006), М.Ю. Попов с соавт. (2016) обращают внимание на возможность применения амисульприда в дозе до 1800 мг/сут. Амисульприд в дозах 600–1000 мг/сут. имеет примерно сравнимую эффективностью по отношению к галоперидолу (15–20 мг/сут.), флупентиксолу (15–20 мг/сут.) и рисперидону (8 мг/сут.) в отношении острой психотической симптоматики (А.С. Аведисова с соавт., 2009).

В зависимости от варианта течения заболевания были выделены 3 подгруппы пациентов.

1-я подгруппа (n = 20, 22,2%) – непрерывно-прогредиентное течение, отражавшееся в клинико-коммуникативных аномалиях вербального и невербального характера и сопровождавшееся низкими показателями социального функционирования. В данной подгруппе в 12-ти случаях наблюдалось постепенно развитие шизофренического процесса от паранойяльного этапа к параноидному с манифестацией развернутых проявлений синдрома Кандинского-Клерамбо и нарастанием негативной симптоматики. При этом в 4-х случаях отмечались отчетливые кататонические включения, не достигавшие уровня заверщенного симптомокомплекса. Госпитализация пациентов была обусловлена проявлением психотической симптоматики в виде синдрома психического автоматизма, парафренических и кататонических проявлений, хронологически связанной с несоблюдением режима терапии антипсихотических препаратов. Для пациентов был характерен низкий удельный вес клинически очерченных аффективных (маниакальных и депрессивных) нарушений. У 8 пациентов наблюдались дезорганизация мышления, эмоциональная неадекватность, бродяжничество, нелепый, паралогичный характер высказываний, определявшие картину заболевания на всем ее протяжении, за фасадом которых выявлялись отчетливые негативные нарушения.

2-я подгруппа (n = 40 пациентов, 44,5%) с приступообразно-прогредиентным течением заболевания, которое характеризовалось взаимосвязью между вербальными и невербальными клинико-коммуникативными нарушениями и социальной дезадаптацией. В этой подгруппе на начальных периодах заболевания отмечались циклотимоподобные колебания настроения. В последующих приступах к аффективным нарушениям присоединялись галлюцинаторно-параноидные проявления, эпизодические включения синдрома Кандинского-Клерамбо. На момент включения в обследование в клинической картине выявлялись депрессивно-параноидный синдром со статичными позами, избегание незнакомой обстановки, предметов и аффективно-бредовые нарушения.

В 3-й подгруппе (n = 30, 33,3%) на момент обследования наблюдался первый эпизод заболевания, протекавший по типу аффективно-бредового приступа. На начальном этапе были характерны сверхценные опасения, граничащие с бредом отношения. Этап бредового аффекта возникал после длительной бессонницы и характеризовался появлением страха и тревоги, при этом высказывания больных утрачивали свойства сверхценных опасений и стремлений, характерных для начального этапа, и приобретали бредовой характер.

По результатам исследования клинической эффективности пациенты были распределены в 2 группы (рисунок 4).

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%).

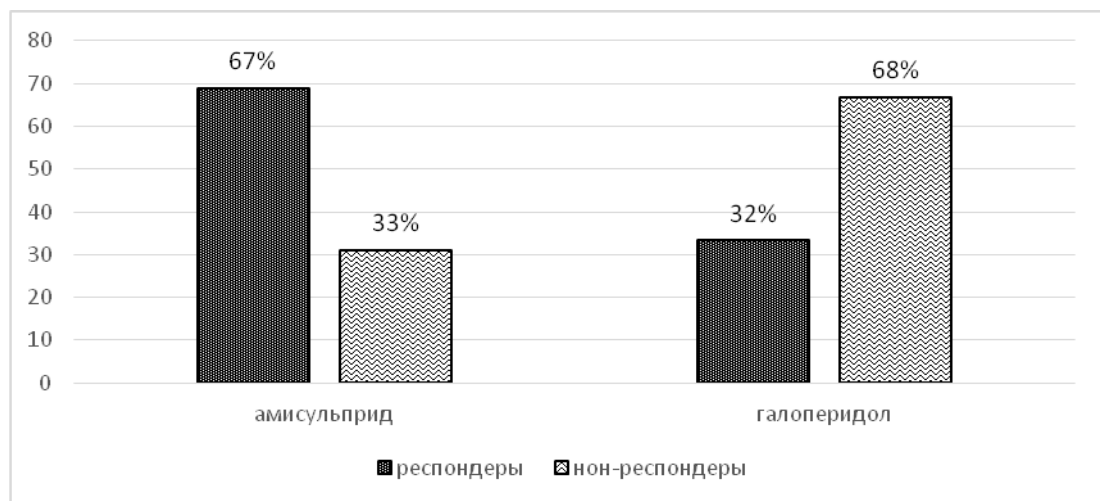


Рис. 4. Распределение пациентов по характеру ответа на терапию

У пациентов-респондеров, получавших амисульприд (средняя дозировка $800,0 \pm 89,6$ мг/сут, 31 пациент), к середине второй недели терапии наблюдалось клиническое улучшение состояния, регистрируемое, в том числе, по шкале PANSS (средний балл на момент начала исследования $75,4 \pm 4,0$).

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 $48,3 \pm 4,1$; $p = 0,001$). 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 (тип С по М.Я. Серейскому).

На рисунке 5 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.

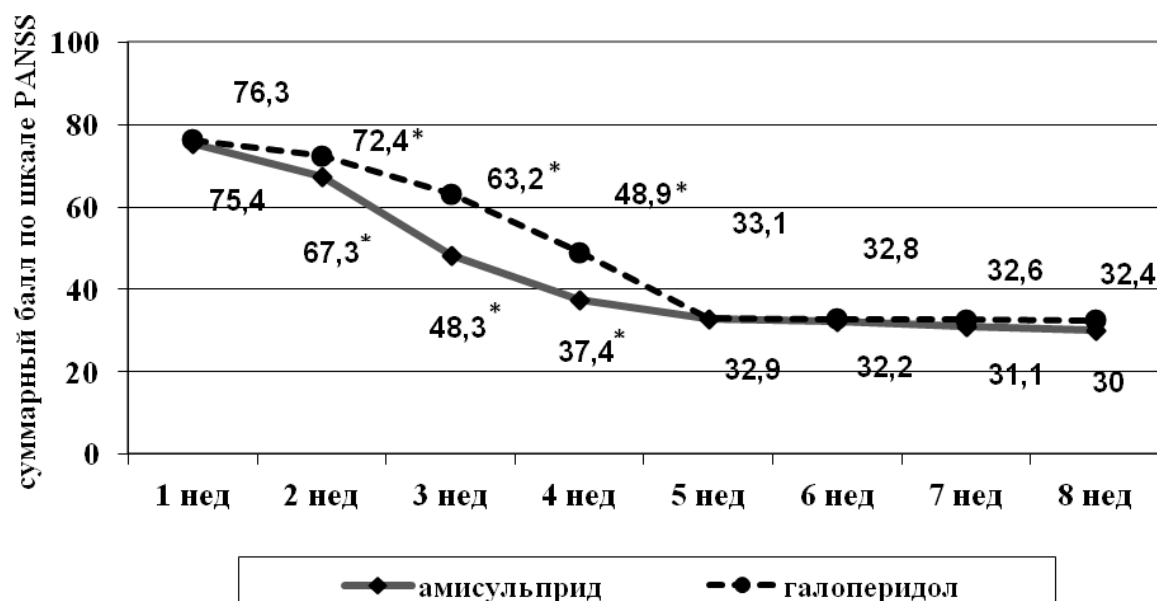


Рис. 5 – Динамика общего балла по шкале PANSS

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$)

В группу нон-респондеров вошли 44 пациента. Из них получали амисульприд 14 пациентов (32%), галоперидол – 30 пациентов (68%) ($p < 0,001$). Следует отметить, что все пациенты этой группы страдали психическим расстройством более 5 лет.

У пациентов-нон-респондеров, получавших амисульприд, на протяжении 2 недель не наблюдалось видимых улучшений состояния. Повышение средне суточной дозы до 1000 мг/сутки также не внесло существенных изменений в состояние. Средний балл по шкале PANSS у пациентов, принимавших амисульприд, составлял $77,3 \pm 4,9$ и на протяжении 3 недельного периода снижался до $73,7 \pm 4,4$ балла ($p < 0,05$). Следует отметить, что 10 из 14 пациентов (71,4%), получавших амисульприд,

страдали гебефренической формой шизофрении. У остальных пациентов в структуре клинической картины выявлялись отчётливые идеи отношения и воздействия с кататоническими включениями, ассоциативные шперрунги, обнаруживаемые в ходе психиатрического интервью.

В подгруппе пациентов-нон-респондеров, принимавших галоперидол (средняя дозировка 20 мг/сутки), на фоне терапии отмечалась выраженная сонливость, однако инцизивное (антипсихотического) действие нейролептика не обнаруживалось. Переход с инъекционных форм введения галоперидола на пероральный также не обуславливал качественных изменений в состоянии пациентов, после чего галоперидол сменялся на другой антипсихотик. У данной группы пациентов выявлялись гебефреническая форма шизофрении (5 случаев, 17%) и параноидная форма (25 случаев, 83%).

Результаты мониторинга побочных эффектов при терапии амисульпридом не выявили клинически значимых нарушений, за исключением расстройства желудочно-кишечного тракта (1 пациент; 7,1%) на начальных этапах терапии. Субъективная оценка больными своего состояния, а также результаты клинико-лабораторного и клинико-инструментального обследования пациентов не выявляли данных, указывающих на наличие нежелательных эффектов терапии.

Побочные эффекты галоперидола были представлены более заметно. В 14 случаев (46,7%) в первые дни был зарегистрирован острый экстрапирамидный синдром, требовавший незамедлительного купирования, в последующие дни у 7 (23,3%) пациентов эпизодически отмечались акатизия, сердечно-сосудистые нарушения, снимавшиеся симптоматической терапией, однако, влияющий на качество жизни пациентов.

Несмотря на различный хлорпромазиновый эквивалент изучаемых препаратов (у галоперидола – 30, а у амисульприда – 1) и превышение эквипотенциальной дозировки для амисульприда на одну треть, статистической значимой разницы между средними дозами препаратов не

было ($p > 0,05$), что связано с большим разбросом средних доз назначаемых антипсихотиков. Соответственно, использование «плавающих доз» антипсихотиков позволяет говорить о назначении в данном исследовании эквивалентных доз галоперидола и амисульприда.

Таким образом, полученные результаты применения амисульприда при лечении острых психотических эпизодов в рамках шизофрении позволяют говорить о хорошей эффективности препарата в 67% случаев (из общего числа пациентов, принимавших данный препарат). Вместе с тем, 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 данного препарата на эффективность в случае давности заболевания менее 5 лет. В этих случаях наблюдалась достаточно быстрая гармоничная редукция психотических расстройств, аффективная уплощенность, волевые нарушения, фиксируемые 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.

4.3. Исследование биологической и терапевтической эквивалентности орального раствора и таблеток рисперидона

В настоящее время оценку биоэквивалентности лекарственных средств считают одним из основных методов медико-биологического контроля качества генерических препаратов. Это в первую очередь относится к лекарственным средствам, применяющимся для лечения хронических заболеваний, многие из которых имеют тенденцию к рецидивированию. Современные клинические рекомендации по лечению шизофрении предусматривают, наряду с купирующей терапией, осуществлять и длительную поддерживающую терапию. На практике нередко наблюдается ситуация, когда купирующая терапия, осуществляемая чаще всего в стационаре, проводится оригинальным лекарственным средством. В дальнейшем, после выписки пациента, этот препарат в силу «экономических» соображений нередко заменяется на его генерическую копию. Подобная ситуация является чрезвычайно распространенной в современной практической деятельности. Однако замена оригинального препарата на генерический возможна лишь при наличии уверенности в фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенного лекарственных средств.

Говоря о лечении психических заболеваний в контексте ситуации, сложившейся на современном фармацевтическом рынке Казахстана, нельзя не отметить огромное количество генерических копий рисперидона, который является одним из основных современных антипсихотических средств, относящихся к группе атипичных антипсихотиков. Препарат рекомендован больным шизофренией как с лечебными, так и с профилактическими целями. Результаты клинических исследований рисперидона достаточно полно опубликованы, клиническая безопасность и эффективность рисперидона не вызывает сомнений. Сомнения появляются после осознания того, что все исследования, демонстрирующие высокую эффективность и безопасность

рисперидона, были проведены с использованием оригинального препарата, и ни один из генериков рисперидона, представленных на казахстанском фармацевтическом рынке, не исследовался в рамках рандомизированных многоцентровых клинических испытаний. Поэтому целью данного исследования, помимо собственно изучения био- и терапевтической эквивалентности, явилась также потребность показать недопустимость формального переноса сведений об эффективности и безопасности, полученных в исследованиях оригинальных препаратов, на их воспроизведенные копии.

Была предпринята попытка установить относительную биодоступность двух препаратов рисперидона, представленных на казахстанском фармацевтическом рынке, – оригинального раствора «Рисполепт» для приема внутрь 1 мг/мл и генерика таблеток «Сизодон» 2 мг при однократном пероральном приеме.

Опубликованные в научной литературе данные исследований *in vitro* свидетельствуют о примерно одинаковых фармацевтических характеристиках исследуемых орального раствора и таблеток рисперидона. Но поскольку эти данные не всегда являются прогностически достоверными в отношении действия препарата *in vivo*, было проведено исследование биоэквивалентности на здоровых добровольцах для оценки взаимозаменяемости оригинального раствора рисперидона и генерического таблетированного рисперидона.

Исследование было проведено в рамках плановых научно-исследовательских работ по биоэквивалентности кафедры фармакологии Алматинского института усовершенствования врачей и одобрено Комитетом по этике Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии.

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 (табл. 26).

Таблица 26– Распределение участников исследования после рандомизации

№ п/п	Параметр	Группа «А»	Группа «Б»	p
1.	Количество человек	9	9	-
2.	Возраст, лет	$37,25 \pm 0,96$	$39,3 \pm 0,58$	0,087
3.	Масса тела, кг	$69,70 \pm 1,55$	$73,4 \pm 1,19$	0,077

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 представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Временная схема

отбора проб

№	Время, ч	№ пробы	Время, ч
1	0,25	12	6
2	0,5	13	8
3	0,75	14	10
4	1	15	12
5	1,33	16	16
6	1,66	17	24
7	2	18	30
8	2,5	19	36
9	3	20	48
10	4	21	72
11	5	22	96
		23	120

Пробы крови центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин, плазму крови переносили в чистые пробирки и хранили при $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ до анализа. Концентрацию рисперидона и его метаболита в плазме крови определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для этого к 1 мл плазмы крови добавляли 100 мкл 1М раствора NaOH и 5 мл этилацетата, экстрагировали 10 минут и центрифугировали 5 минут при 3000 об/мин. Органический слой переносили в колбы для упаривания и упаривали на роторном испарителе под вакуумом при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Сухой остаток растворяли в 150 мкл подвижной фазы и аликвоту (100 мкл) наносили на колонку хроматографа. Использовали хроматографическую колонку диасорб-130-С16Т 7 мкм, 4×150 мм. Детектирование проводили при длинах волн ($\lambda_{\text{em}} = 222$ и $\lambda_{\text{ex}} = 305$ нм). Элюирование проводили подвижной фазой состава: ацетонитрил – 1/15 М KH_2PO_4 345:655. Мобильную фазу перед использованием дегазировали под вакуумом. Скорость элюирования составляла 2 мл/мин.

Количественное определение проводили методом абсолютной калибровки по высоте пиков. Калибровочные операции проводили следующим образом. К 0,5 мл интактной сыворотки крови, полученной обычным способом, добавляли известное количество рисперидона (стандартный раствор в метиловом спирте) для получения растворов с

концентрацией 3, 10, 15, 40 и 90 нг/мл сыворотки (5 растворов). Полученные калибровочные растворы обрабатывали и анализировали описанным выше способом. Калибровочный график в изученном интервале концентраций представлял собой прямую линию ($K_{\text{корр}} = 0,987$), описываемую уравнением:

$$C = 0,143 \times h, \text{ где:}$$

C — концентрация рисперидона в сыворотке крови (нг/мл);

h — высота хроматографического пика (мм).

Каждая проба крови анализировалась не менее двух раз. Калибровочные кривые строили по результатам хроматографического анализа на основе измерений высот хроматографических пиков. Результаты анализа контрольных образцов вносили в таблицу, рассчитывали средние значения, стандартные ошибки и затем строили калибровочный график. Измеренные значения концентраций на графике были линейны во всем исследованном диапазоне (0–100 нг/мл), и график представлял прямую линию. Контрольные образцы для получения калибровочных графиков приготавливали трижды с интервалом в одну неделю. Образцы сыворотки крови, содержащие известное количество рисперидона и находившиеся в морозильной камере при $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение двух недель, подвергали регулярному контрольному хроматографическому анализу каждые два дня. Установлено, что количество рисперидона оставалось стабильным в течение всего периода наблюдения. Порог чувствительности метода (абсолютная чувствительность по рисперидону в анализируемой пробе) составляла не ниже 0,5 нг препарата в мл сыворотки крови.

Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программы Kinetica™2000. Рассчитывались следующие параметры:

- максимальная концентрация C_{max} – максимальное значение из измеренных;
- T_{max} – время, при котором измерялась максимальная концентрация;
- площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдений (AUC0-t).

Полученные экспериментальные данные были подвержены статистической обработке с помощью пакета systatw5. Рассчитывали следующие статистические параметры: среднее арифметическое значение (Mean), стандартное отклонение среднего результата (SD), коэффициент вариации (CV), медиану (Median). Достоверность различий оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для оценки параметров биоэквивалентности были рассчитаны также 90% доверительные интервалы. Показатели AUC для рисперидона (площадь под кривой "концентрация-время") были вычислены в соответствии с правилом трапеции. Все тесты и сравнения оценивали при уровне достоверности 95% ($p \leq 0,05$).

Анализ фармакокинетики показал, что все испытуемые удовлетворительно перенесли действие этих препаратов. Каких-либо нежелательных лекарственных реакций после однократного приема изучаемых препаратов не зарегистрировано. Кинетика рисперидона после приема таблеток и раствора внутрь удовлетворительно описывается однокамерными моделями с внемоделльным всасыванием. Период времени наблюдения T был равен 120 часам. Статистический анализ включал в себя: вычисление базовой и порядковой статистики, дисперсионный анализ, анализ остатков, графические методы, вычисление доверительных интервалов, вычисление и анализ отношений биоэквивалентности и относительной степени всасывания лекарственного вещества, определяемой отношением соответствующих максимальных концентраций, проверка интервальных критериев, критерия знаковых рангов Уилкоксона, построение гистограммы распределения парных геометрических средних отношений биоэквивалентности.

На рисунке 6 и в таблице 28 представлена динамика изменения сывороточных концентраций рисперидона во времени после однократного приема таблеток рисперидона и орального раствора рисперидона (усредненные данные). Очевидно, что характер кривых зависимости

содержания рисперидона в крови после приема таблеток и раствора значительно отличается.

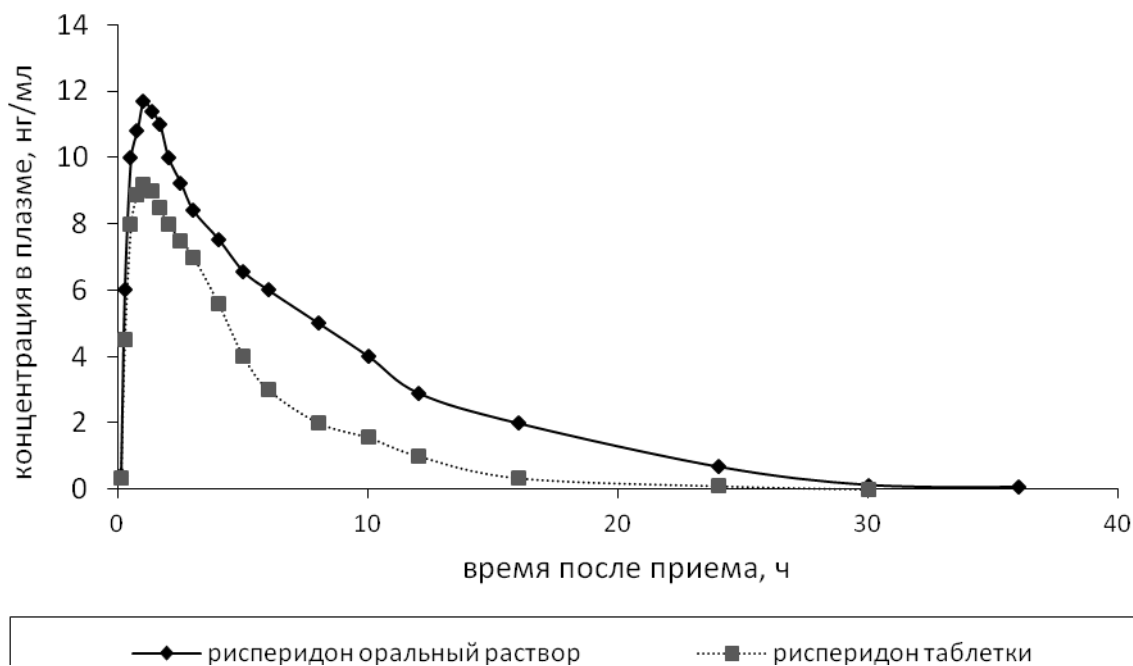


Рис. 6. Динамика концентрации рисперидона в плазме крови после однократного перорального приема 2 мг изучаемых препаратов

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 рисперидона 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.

Таблица 28 – 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		
<p><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.</p>					

Аналогичная закономерность прослеживается и при анализе концентрации основного метаболита рисперидона – 9-гидроксирисперидона в крови (рис. 7 и табл. 29).

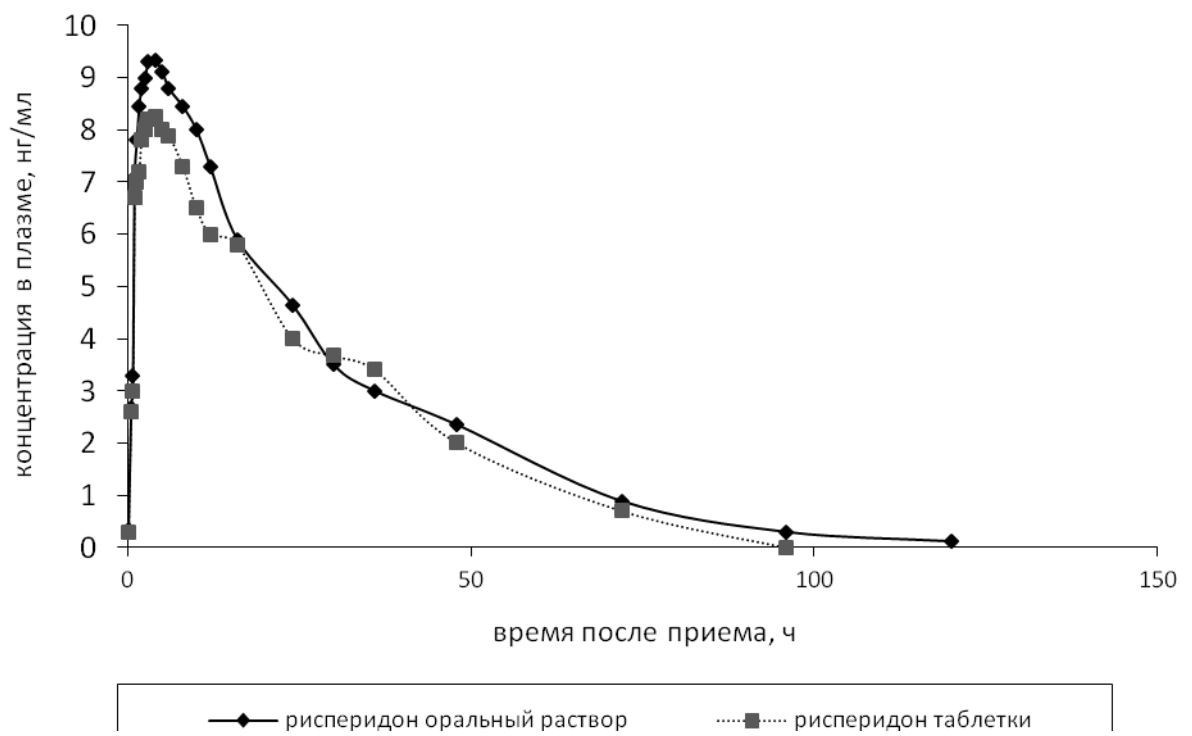


Рис. 7. Динамика концентрации 9-гидроксириisperидона в плазме крови после однократного перорального приема 2 мг изучаемых препаратов

Максимальная концентрация 9-гидроксирисперидона в сыворотке после однократного приема орального раствора составляет в среднем 9,32 нг/мл и достигается через 4,46 часа. Средняя максимальная концентрация 9-гидроксирисперидона при однократном приеме таблетированной лекарственной формы регистрируется через 4,26 часа и составляет 8,24 нг/мл. Оба параметра – максимальная концентрация и время ее достижения – свидетельствуют о явных различиях фармакокинетики рисперидона после приема таблеток и раствора. Значения площади под кривой фармакологически активного метаболита рисперидона отличаются более чем на 26% в пользу орального раствора препарата.

Таблица 29 – средние значения фармакокинетических параметров 9-гидроксирисперидона после однократного перорального приема 2 мг

Параметр		Оральный раствор	Таблетки	90% ДИ	Mean Ratio, %
AUC _(0-t) , нг*ч/мл	Mean	228,69	167,17	98,55-108,86	73,09
	SD	64,65	46,89		
	CV, %	28,27	28,04		
AUC(0-inf), нг*ч/мл	Mean	239,73	234,32	99,12-108,88	97,74
	SD	67,35	70,87		
	CV, %	28,10	30,25		
C _{max} , нг/мл	Mean	9,32	8,24	98,33-110,28	88,41
	SD	2,93	2,66		
	CV, %	31,49	32,25		
t _{max} , ч	Mean	4,46	4,26	84,73-106,14	95,43
	Max	12,00	12,00		
	Min	1,33	1,00		
	Median	4,00	4,00		
t _{1/2} , ч	Mean	27,03	23,21	99,59-123,91	85,87

	SD	8,54	7,2		
	CV, %	31,60	31,03		
k_{el} , 1/ч	Mean	0,028	0,019	81,60-98,49	67,86
	SD	0,008	0,006		
	CV, %	29,67	33,25		
<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.					

Для параметров сравнения C_{max} , T_{max} и AUC нулевая гипотеза о том, что генеральные средние для этих параметров равны между собой, была отвергнута на уровне значимости ($p < 0,01$). Полученные с помощью метода ANOVA 90%-ные доверительные интервалы для разности средних значений этих параметров не содержат точку эквивалентности и существенно смещены. При проверке равенства двух средних по этому критерию проверялось отношение переменной AUC рисперидона при значениях границ $r_1=0,95$ и $r_2=1,11$. Среднее значение отношения AUC таблеток к AUC орального раствора рисперидона составило 0,73 и выходит за допустимую для него левую границу интервала 0,95.

Отношение средних значений максимальной концентрации рисперидона в крови после приема таблеток и раствора составляет 0,78 и находится за пределами рассчитанного доверительного интервала 0,87-1,04. Отношение средних периодов полувыведения подчинено той же закономерности: величина среднего отношения 0,97 меньше минимально допустимой величины доверительного интервала 0,98.

Относительная биодоступность таблеток рисперидона рассчитывалась по формуле: $AUC_{\text{таблетки}} * 2 \text{ мг} / AUC_{\text{раствор}} * 2 \text{ мг}$ и составила 0,73 с 90% доверительным интервалом Стьюдента 0,75–1,25 и интервалом, построенным с помощью программы ANOVA, 1,0–1,26. Среднее значение относительной биодоступности выходит за заданные пределы 0,8–1,25 и не содержит точку эквивалентности. При использовании процедуры теста анализа

индивидуальных различий рассматривались не отдельно данные для сравниваемых препаратов, а столбец их разностей (сопоставление пар), в предположении об отсутствии влияния последовательности получения препаратов на полученные результаты, при этом перекрестный дизайн типа АВ/ВА ничем не отличается от обычного перекрестного дизайна. Величины разностей считаются реализациями нормальной случайной величины, которая имеет нулевое математическое ожидание и неизвестную дисперсию (при справедливости нулевой гипотезы). Проверку гипотезы проводили по парному t -критерию. Нулевую гипотезу об отсутствии различий на уровне значимости 5% удалось отвергнуть для всех основных фармакокинетических параметров. Различия для всех параметров сравнения были признаны статистически значимыми ($p < 0,001$).

Из полученных данных 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 рисперидона и о биоэквивалентности исследуемых лекарственных форм. Рисперидон оральный раствор обладает лучшими фармакокинетическими характеристиками, позволяющими более надежно достичь стационарного уровня концентрации препарата (явно выраженное плато на фармакокинетической кривой). Рисперидон в виде раствора для приема внутрь всасывается более полно из лекарственной формы, уровень максимальной концентрации рисперидона в крови и время, в течение которого рисперидон находится в пределах терапевтической концентрации в организме, существенно выше, чем при применении таблеток рисперидона. Таким образом, генерическая копия рисперидона – таблетки «Сизодон» фармакокинетически и терапевтически неэквивалентны оригинальному

оральному раствору рисперидона «Рисполепт».

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ

5.1. Фармакоэкономический анализ сравнительной терапии амисульпридом и рисперидоном

В сравнительном исследовании представлена экономическая оценка фармакологического применения современных антипсихотических средств с целью определения конкретных лекарственных средств, показавших эффективность как с клинической, так и с экономической стороны при лечении больных шизофренией.

В исследовании проанализированы госпитализированные больные хронической шизофренией с ранее перенесенным эпизодом заболевания. Сравнивались препараты амисульприд (Солиан[®], Санофи-Авентис) и рисперидон для внутреннего приема (Рисполепт[®], Янссен-Силаг).

Исследование началось с построения известного «дерева решений» или модели принятия решений. На рисунке 8 представлена схема модели принятия решений. При клинко-экономическом анализе использовались значения клинических параметров (комплаентность, эффективность, переносимость лекарственного средства, частота рецидивов и неблагоприятных событий, а также сопутствующая терапия). Полученные данные отбирались из результатов опубликованных рандомизированных клинических исследований (Foster R.H. et al., 1999; Revicki D.A., 2001).

Также учитывались результаты проведенных эпидемиологических и фармакоэкономических исследований (Rice D.P. et al., 1996; Lieberman J.A., 1996; Loxse M.J., 2001; WHO (DAP), 1993; RPM, MSH, 1995; Справочник основных (жизненно-важных) лекарственных средств Республики Казахстан, 1995; Shashkova G. et al., 1998; Малета Ю.С. с соавт., 1981; Miller A.L. et al., 1999; Knapp M.R. et al., 2004; Кан Д.М. с соавт., 2004; Бохан Н.А., 2007; Хамитова А.И., 2007; Измаилова Н.Т., 2006).

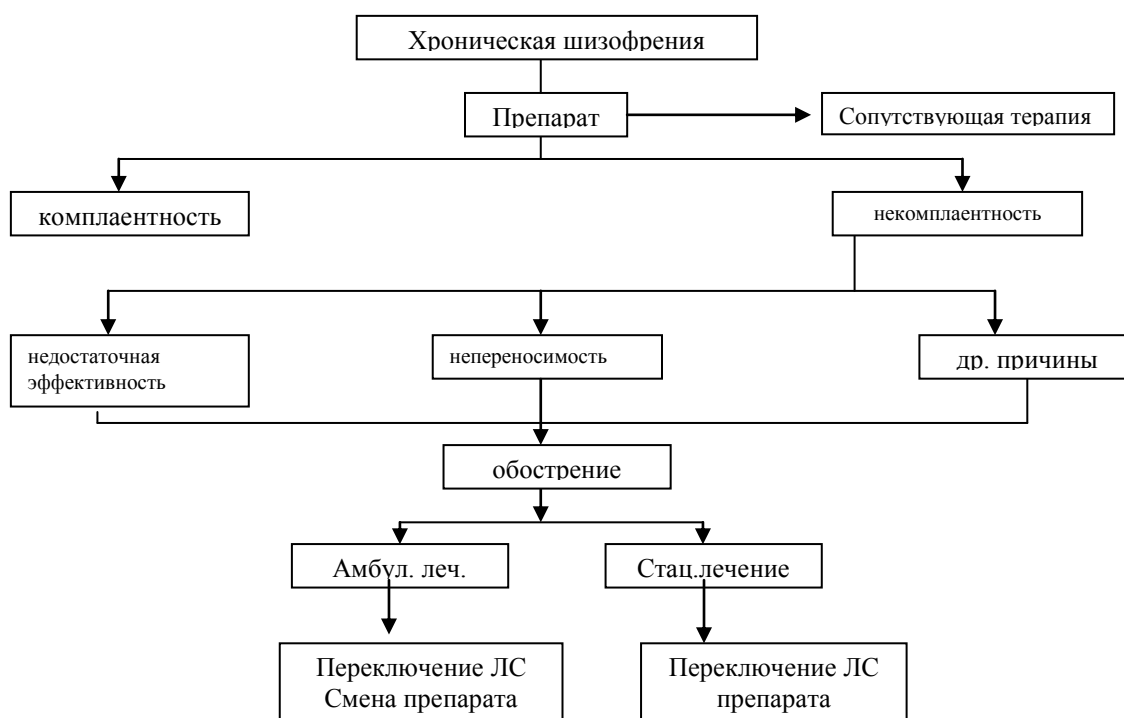


Рис. 8. Модель анализа решений для экономической оценки антипсихотиков в лечении больных хронической шизофренией

Длительность цикла терапии в модели лечения хронической шизофрении составила 12 месяцев. 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. В таблице 30 перечислены основные показатели комплаентности в течение 12 месяцев лечения атипичными антипсихотиками.

Таблица 30 – Показатели соблюдения и несоблюдения режима лечения

МНН (Торговое наименование)	Параметр		Продолжительность комплаентности, мес.	Источник данных
	Компла- ентны, %	Некомпла- ентны, %		
Амисульприд (Солиан®)	36	64	9,2	Foster R.H. et al., 1999; D.A. Revicki, 2001
Рisperидон (Рисполепт)	21	79	4,8	Foster R.H. et al., 1999; D.A. Revicki, 2001

Данные о продолжительности рецидивов, требовавших госпитализацию, были получены из казахстанских публикаций, касающихся эпидемиологических исследований (данные Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии, кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии АГИУВ, кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова). На основании данных этих исследований была рассчитана средняя продолжительность пребывания в стационаре (таблица 31). Данные по рецидивам, не требовавшим госпитализации в доступной литературе не найдены, потому было использовано мнение клинических экспертов.

Таблица 31 – Длительность рецидива (обострения)

Параметр	Количество дней	Источник данных
Эпизоды, требующие госпитализации	61,3	Lieberman J.A., 1996 Loxse M.J. et al., 2001 WHO (DAP), 1993 RPM, MSH, 1995
Эпизоды, не требующие госпитализации	5,0	Группа клинических экспертов

В таблице 32 приведены данные о вероятной частоте стационарного и амбулаторного лечения при обострении шизофрении.

Таблица 32 – Частота госпитализации или амбулаторного лечения шизофрении в случае обострения

МНН (Торговое наименование)	Госпитализация, %	Амбулаторно, %	Источник данных
Амисульприд (Солиан®)	11	89	D.A. Revicki, 2001
Рisperидон (Рисполепт®)	15	85	D.A. Revicki, 2001

В таблице 33 представлена частота назначения сопутствующей терапии при применении рассматриваемых атипичных антипсихотиков.

Таблица 33 – Характер и частота назначения сопутствующей (коррекционной) терапии при лечении шизофрении антипсихотиками

МНН (Торговое наименование)	Сопутствующая терапия, % назначения	Источник данных
Амисульприд (Солиан [®])	Препараты лития –1% Противосудорожные – 4% Антидепрессанты – 14% Снотворные, седативные – 3% Анксиолитики – 15% Антихолинергические – 8% Антидиабетические <i>per os</i> , инсулин – 2% Статины – 1%	D.A. Revicki, 2001
Рisperидон (Рисполепт [®])	Препараты лития –1% Противосудорожные – 4% Антидепрессанты – 16% Снотворные, седативные – 9% Анксиолитики – 10% Антихолинергические – 9% Антидиабетические <i>per os</i> , инсулин – 2% Статины – 3%	D.A. Revicki, 2001

В таблице 34 представлены усредненные фармакоэкономические расчеты, включающие обследования и консультации на одного пациента перед госпитализацией.

Таблица 34 – Стоимость обследований и консультаций перед госпитализацией в расчете на одного пациента

Обследования и консультации	Стоимость, тенге
Лабораторные методы	7621,40
Инструментальные методы	3513,16
Консультации	3533,07
Итого	14667, 63

Данные о стоимости пребывания в круглосуточном и дневном стационаре указаны в таблице 35.

Таблица 35 – Стоимость стационарного лечения

Наименование программ	Стоимость пребывания (1 день), тенге
Лечение в круглосуточном стационаре с уходом	1391,37
Лечение в дневном стационаре	541,58

Фармакоэкономические расчеты стоимости сравниваемых лекарственных средств для терапии шизофрении и препаратов для коррекции побочных эффектов. На основании усредненных розничных цен в аптеках г. Алматы по состоянию на 01.04.2009 г. (Нурмагамбетова С.А. с соавт., 2006) была рассчитана средняя стоимость 1 мг препаратов. Для расчета средней суточной стоимости лечения были использованы средние дозы препаратов, используемых в исследовании САПЕ и других. Результаты расчета представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Средняя розничная стоимость сравниваемых антипсихотиков

Наименование	Ср. розничная цена, тенге	Средняя стоимость в сутки, тенге
Амисульприд (Солиан [®])	16000	571,4
Рisperидон (Рисполепт [®])	12000	584,43

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. При этом были варианты использования разных препаратов под торговыми наименованиями в минимальных дозах. Результаты анализа усредненных розничных цен в аптеках г. Алматы представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Стоимость сопутствующей терапии

Группа препаратов	Допущения относительно торгового наименования и фирмы-изготовителя	Средняя стоимость 1 упак., тенге	Средняя стоимость 1 мг, тенге	Средняя стоимость в сут, тенге
Препараты лития	Седалит таб. 300 мг блистер №10x5, Россия, Фармстандарт-Окт. (ср. сут доза 600 мг)	341	0,0227	13,62
Противоэпилептические средства	Депакин хроно 500 мг. таб. п/о флакон №30, Франция, Санофи Винтроп (ср. сут доза 1 г)	1958	0,09	94,60
Антидепрессанты	Амитриптилин таб. п/о 25мг №50, Россия, АЛСИ Фарма (ср. сут доза 150 мг)	104	0,0832	12,48
Снотворные, седативные	Имован таб. 7,5мг блистер №5x4, Франция, Рон-Пуленк Рорер (3,75 мг в сут.)	1230	8,18	30,69
Анксиоли-тики	Клоназепам таб. 0,5мг блистер №30, Польша, Тархом.ФЗ Польфа, (ср. сут доза 1 мг)	218	14,47	14,47
Антихолинэргические	Акинетон таб. 2 мг блистер №100, Германия, Кнолль (ср. сут доза 6 мг)	1064	5,29	31,78
Пероральные антидиабетические препараты, инсулин	Актрапид НМ пенфил/амп. 100МЕ/мл 3мл №5, Дания, Ново Нордиск	5440	-	181,30
	Манинил таб. 5мг флакон №120, Германия, Берлин-Хеми (ср. доза 10 мг/сут.)	416	0,70	7,09
Статины	Симвагексал таб. п/о 20 мг блистер №10x3, Германия, Гексал/Салютас (ср. сут доза 40 мг)	1277	2,12	85,14

В случае непереносимости, недостаточной эффективности или вследствие других причин производилась замена используемого атипичного антипсихотика на другой препарат, при этом терапия антипсихотиком предыдущей линии отменяется. При этом сделано допущение о том, что препаратом замены будет клозапин (Азалептин таб. 100 мг фл. № 50, Россия, фирма Органика) в среднесуточной дозе 0,2 гр. стоимостью 1000 тенге за 1 упаковку, 0,2 тенге за 1 мг или 40 тенге за среднесуточную дозу.

Далее в сравнительном анализе препаратов амисульприд и рисперидон сравнивался основной показатель стоимость-эффективность. В таблицах 38 и 39 показаны результаты исследования для амисульприда и рисперидона.

Таблица 38 – Результаты клинико-экономического анализа амисульприда

Показатели	Стоимость
Стоимость лечения комплаентных пациентов	7 502 940 тенге
Стоимость сопутствующей терапии в год	581 175 тенге
Стоимость лечения некомплаентных пациентов	5 339 162тенге
Стоимость лечения после замены амисульприда на клозапин	205 244 тенге
Стоимость обследований перед госпитализацией и самой госпитализации	754 644 тенге
Стоимость обследований перед амбулаторным лечением и наблюдение в дневном стационаре	989 710 тенге
Сумма на 100 больных (12 мес. терапии)	15372876 тенге
Эффективность (комплаентность), %	36
Показатель «стоимость–эффективность»	427 024 тенге

Таблица 39 – Результаты клинико-экономического анализа рисперидона для приема внутрь

Показатель	Стоимость
Стоимость лечения комплаентных пациентов	7 673 760 тенге
Стоимость сопутствующей терапии в год	704 858 тенге
Стоимость лечения некомплаентных пациентов	12 095 550 тенге
Стоимость смены рисперидона на клозапин	610 236 тенге
Стоимость обследований перед госпитализацией и самой госпитализации	1 189 856 тенге
Стоимость обследований перед амбулаторным лечением и наблюдение в дневном стационаре	1 092 923 тенге
Сумма на 100 больных (12 мес. терапии)	23 367 183 тенге
Эффективность (комплаентность), %	26
Показатель «стоимость–эффективность»	898 738 тенге

В таблице 40 представлены обобщенные результаты разработанных моделей лечения шизофрении, по данным исследования САТIE и других, и рассчитанных для 100 пациентов и 12-месячный период проведения терапии.

Таблица 40 – Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа амисульприда и рисперидона

Показатель	амисульприд	рисперидон
Стоимость лечения комплаентных пациентов	7 502 940 тенге	7 673 760,21 тенге
Стоимость сопутствующей терапии в год	581 174,86 тенге	704 857,74 тенге
Стоимость лечения некомплаентных пациентов	5 339 162 тенге	12 095 550 тенге
Стоимость смены на клозапин	205 244,44 тенге	610 235,74 тенге
Стоимость обследований перед госпитализацией и самой госпитализации	754 643,88 тенге	1 189 855,52 тенге
Стоимость обследований перед амбулаторным лечением и наблюдения в дневном стационаре	989 710,18тенге	1 092 922,73 тенге
Сумма на 100 больных (12 мес. терапии)	15 372 876 тенге	23 367 183 тенге
Эффективность (комплаентность), %	36	26
Показатель «стоимость-эффективность»	427 024 тенге	898 738 тенге

Сравнивая показатели клинико-экономического анализа (табл. 40), можно отметить, что препарат амисульприд является более эффективным и безопасным, чем рисперидон (по критериям комплаентности, недостаточной эффективности, частоте обострений и количеству госпитализаций). По приведенным результатам клинико-экономического анализа показатель стоимость-эффективность составил для амисульприда 427 024 тенге, для рисперидона – 898 738 тенге. Стоимостные показатели у препарата амисульприд были меньшими, чем у рисперидона, что обусловлено эффективностью и безопасностью препарата, лучшим терапевтическим его ответом по сравнению с рисперидоном. Проведенный анализ показывает, что амисульприд (Солиан[®], Санофи-Авентис) 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.

В этой связи проведение научно обоснованных клинических и фармакоэкономических исследований в области использования эффективных и безопасных лекарственных средств наиболее своевременно и актуально. В данной работе показано, что среди атипичных антипсихотиков наименьшее соотношение «стоимость/эффективность» на 1 больного в год характерно для препарата амисульприд (Солиан[®], Санофи-Авентис). Это подтверждает все имеющиеся на текущий день отзывы о препарате. Применение данного препарата позволит существенно снизить количество обследований, частоты госпитализаций, затрат на амбулаторное лечение и является важной ступенью в лечении шизофрении.

5.2. Сравнение эффективности затрат, связанных с терапией шизофрении препаратами галоперидол, палиперидон и арипипразол

Учитывая стоимость препаратов, стоимость одного дня госпитализации в клинике, принимая во внимание эффективность терапии, которая определяла длительность пребывания пациентов в клинике, так же, как и

стоимость назначенных им медикаментов, рассчитывалась стоимость «успеха» и «неудачи» терапии шизофрении галоперидолом и палиперидоном.

Палиперидон. Через пять недель после начала исследования у 23 из 30 больных, принимавших палиперидон, можно было отметить «ответ на терапию», в связи с чем они были отнесены в группу с сформировавшейся медикаментозной ремиссией. Стоимость «успеха» составила 87 815 тенге. Иными словами, для того, чтобы добиться ремиссии у одного больного, клиника истратила 87 815 тенге в течение пяти недель.

Стоимость «неудачи» в данном случае составила 140 504 тенге, что отражает затраты клиники на лечение одного пациента, у которого «ответа на терапию» палиперидоном не наблюдалось в течение 8-ми недель. Таким образом, стоимость одного случая лечения шизофрении палиперидоном будет складываться из затрат на лечение 23-х больных из группы ответивших на терапию и затрат клиники на лечение 7 больных, не ответивших на терапию, причем полученный результат необходимо разделить на количество больных (30 человек):

$$(23 * 87\ 815) + (7 * 140\ 504) / 30 = 100\ 109 \text{ тенге.}$$

Галоперидол. Эффективность лечения шизофрении галоперидолом была существенно ниже – только у 12 больных из 25 терапия могла быть признана эффективной к концу 8-ой недели. Стоимость одного успешно пролеченного больного в данном случае составила 75656 тенге, что отражает затраты клиники на достижение медикаментозной ремиссии в течение 8 недель у одного пациента.

Стоимость неудачной попытки достижения клинической ремиссии галоперидолом оценивалась в 118 000 тенге и являлась результатом смены терапии и увеличением длительности госпитализации (рисунок 9). Таким образом, стоимость стратегии лечения шизофрении, предполагающей в качестве стартовой терапии галоперидол, обходится клинике в 97 674 тенге:

$$(12 * 75\ 656) + (13 * 118\ 000) / 25 = 97\ 674.$$

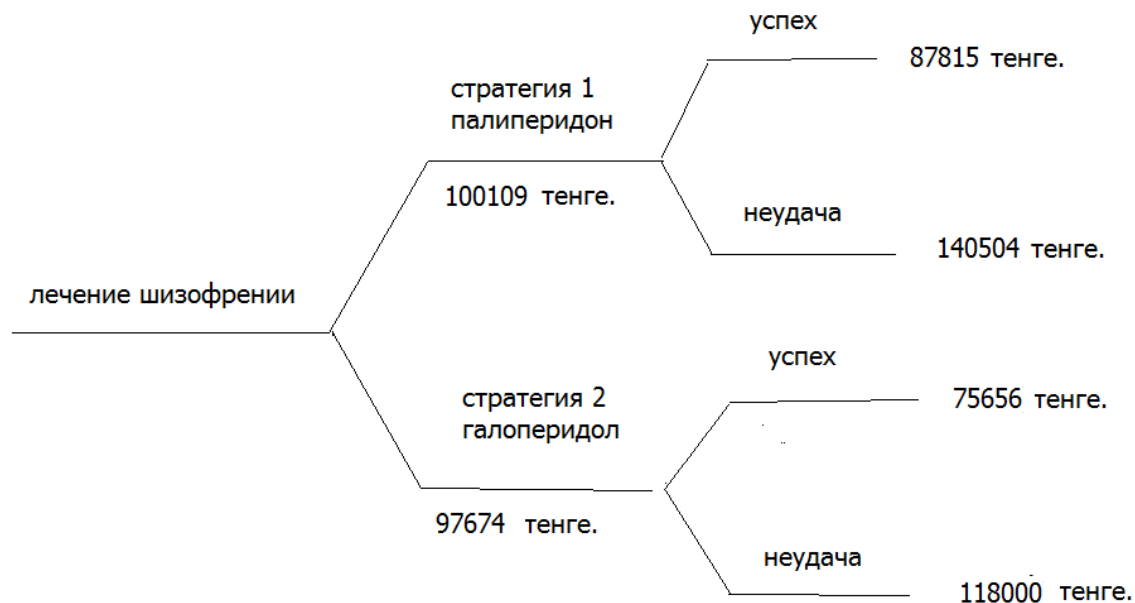


Рис. 9. – Дерево решений при определении эффективности затрат на лечение шизофрении (палиперидон/галоперидол)

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. Дерево решений приведено на рисунке 10.

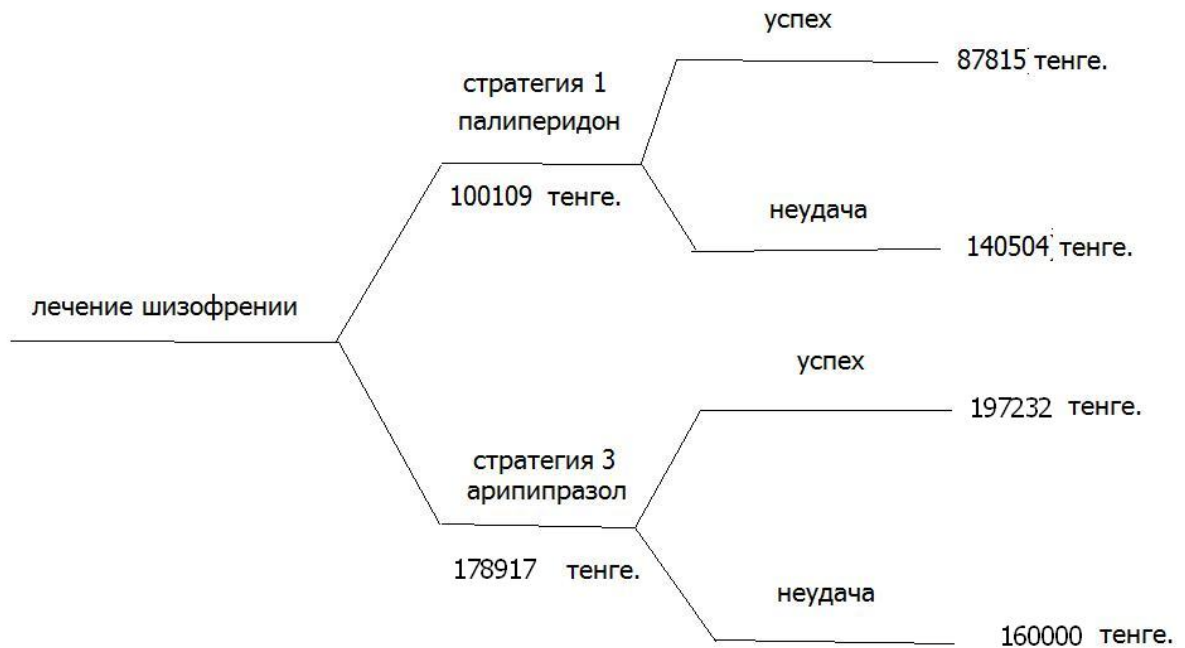


Рис. 10. – Дерево решений при определении эффективности затрат на лечение шизофрении (палиперидон/арипипразол)

Стоимость этой стратегии составила 178917 тенге на пациента:

$$(17 * 197\,232) + (7 * 160\,000) / 25 = 178\,917 \text{ тенге}$$

или, иными словами, клиника тратит 178 917 тенге на лечение больного шизофренией, если стартовым препаратом является 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 Республики Казахстан.

5.3. Клинико-экономический анализ сравнительной терапии орального раствора и таблеток рисперидона

Клинико-экономический анализ был основан на изучении 200 историй болезни больных хронической шизофренией, принимавших рисперидон в 2007–2008 годах. Было сформировано 2 группы больных: первая группа больных (100 историй болезни), у которых в качестве стартовой терапии применялся рисперидон раствор для приема внутрь; больным второй группы (100 историй болезни) в качестве стартовой терапии был назначен рисперидон таблетки. Средний возраст больных составил $49 \pm 5,63$ лет (от 18 до 83 лет). При клинико-экономическом анализе применялись значения клинических параметров (показатели приверженности лечению, эффективности, безопасности, частота встречаемости рецидивов и побочных эффектов, сопутствующая терапия). Срок лечения в модели лечения больных хронической шизофренией составил 12 месяцев. Подробное описание схемы анализа представлено в главе 2. В экономической оценке были учтены все прямые медицинские затраты на лечение шизофрении.

Целью клинико-экономического анализа различных лекарственных форм рисперидона являлось определение средней стоимости прямых расходов специализированной клиники на лечение 100 больных шизофренией в течение года. В таблице 41 перечислены основные показатели комплаентности в течение 12 месяцев лечения рисперидоном.

Таблица 41 – Показатели соблюдения и несоблюдения режима лечения

Препарат	Комплаентны, %	Некомплаентны, %	Продолжительность комплаентности, мес.
Рисперидон оральный раствор	64	36	9,2
Рисперидон таблетки (Сизодон)	26	74	4,8

Из таблицы 41 видно, что больные, у которых стартовой терапией был рисперидон (оральный раствор), придерживались предписанного лечения гораздо лучше больных, которых начали лечить таблетками рисперидоном. 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, принимавших сизодон, продолжили лечение этим препаратом в течение всего периода, включенного в ретроспективный 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 42 представлены данные о клинической эффективности лечения длительного лечения шизофрении в терминах длительности и частоты госпитализации. Очевидно, что эффективность терапии, включающей рисполепт (оральный раствор), была существенно выше, если критерием эффективности служили продолжительность госпитализации и частота обострений заболевания.

Таблица 42 – Длительность рецидива (обострения) на одного пациента

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
--	-------------------------	-----	------

Среднее количество дней, проведенных больными, которым был назначен рисперидон (оральный раствор), в стационаре равнялось 45,6 дням. Продолжительность периода, в течение которого больные находились на амбулаторном лечении, составило 319,4 дня. Большинство пациентов (74%), принимавшие генерический рисперидон в таблетках, в среднем находились на стационарном лечении в течение 86,7 дней, что почти вдвое превышает продолжительность госпитализации большинства больных, принимавших раствор рисперидона.

В таблицах 43–46 представлен весь спектр прямых расходов на лечение шизофрении, включающий стоимость основных и дополнительных медикаментов, стоимость стационарного лечения и диагностических процедур.

Таблица 43 – Характер и частота назначения сопутствующей терапии

Препарат	Сопутствующая терапия, % назначения	Стоимость терапии на 1 пациента в год
Рисперидон оральный раствор Рисполепт	Препараты лития – 1% Противосудорожные – 4% Антидепрессанты – 14% Снотворные, седативные – 3% Анксиолитики – 15% Антихолинергические – 8% Антидиабетические <i>per os</i> , инсулин – 2% Статины – 1%	5 811,75 тенге
Рисперидон таблетки Сизодон	Препараты лития – 1% Противосудорожные – 6% Антидепрессанты – 16% Снотворные, седативные – 19% Анксиолитики – 23% Антихолинергические – 19% Антидиабетические <i>per os</i> , инсулин – 12% Статины – 3%	7 760 тенге

Таблица 44 – Стоимость обследований и консультаций перед госпитализацией в расчете на одного пациента

Обследования и консультации	Стоимость, тенге
Лабораторные методы	7621, 40
Инструментальные методы	3513,16
Консультации	3533,07
Итого	14667, 63

Таблица 45 – Стоимость стационарного лечения

Наименование программ	Стоимость пребывания (1 день), тенге
Лечение в круглосуточном стационаре с уходом	1391,37
Лечение в дневном стационаре	541,58

Таблица 46 – Средняя стоимость сравниваемых препаратов

	Средняя цена, тенге	Средняя стоимость в сутки, тенге
Рisperидон оральнй раствор (Рисполепт 1 мг/мл 30 мл, Италия)	6180	824
Рisperидон таблетки (Сизодон 4мг №30, Индия)	10178	679

Схема экономического анализа раствора и таблеток рisperидона из расчета 12 мес. лечения для 100 больных была аналогична рис. 8. В таблицах 47–48 показаны результаты исследования для каждого рассматриваемого препарата.

Таблица 47 – Результаты клинико-экономического анализа:
рисперидон оральный раствор (100 пациентов, 1 год лечения)

Показатели	Стоимость
Стоимость лечения комплаентных пациентов	19 248 640 тенге
Стоимость сопутствующей терапии в год	581 175 тенге
Стоимость лечения некомплаентных пациентов	8 305 920 тенге
Стоимость лечения после замены рисперидона на оланзапин	2 899 620 тенге
Стоимость обследований перед госпитализацией комплаентных пациентов	1 220 377 тенге
Стоимость госпитализации комплаентных пациентов	4 060 574 тенге
Стоимость обследований перед госпитализацией некомплаентных пациентов	1 267 315 тенге
Стоимость госпитализации некомплаентных пациентов	2 504 520 тенге
Сумма на 100 больных (12 мес. терапии)	40 088 141 тенге
Эффективность (комплаентность), %	64
Показатель «стоимость-эффективность»	626 377 тенге

Таблица 48 – Результаты клинико-экономического анализа:
рисперидон таблетки (100 пациентов, 1 год лечения)

Показатели	Стоимость
Стоимость лечения комплаентных пациентов	6 443 710 тенге
Стоимость сопутствующей терапии в год	776 000 тенге
Стоимость лечения некомплаентных пациентов	7 335 916 тенге
Стоимость лечения после замены рисперидона на оланзапин	14 666 430 тенге
Стоимость обследований перед госпитализацией комплаентных пациентов	495 778 тенге
Стоимость госпитализации комплаентных пациентов	2 309 050 тенге
Стоимость обследований перед госпитализацией некомплаентных пациентов	2 822 123 тенге
Стоимость госпитализации некомплаентных пациентов	8 930 793 тенге
Сумма на 100 больных (12 мес. терапии)	43 779 800 тенге
Эффективность (комплаентность), %	26
Показатель «стоимость-эффективность»	1 683 838 тенге

В таблице 49 представлены данные сравнительного анализа клинико-экономической эффективности орального раствора и таблеток рисперидона.

Таблица 49 – Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа

Показатели	Рисперидон оральный раствор (Рисполепт 1 мг/мл 30 мл)	Рисперидон таблетки (Сизодон 4мг №30)
Стоимость лечения комплаентных пациентов	19 248 640 тенге	6 443 710 тенге
Стоимость сопутствующей терапии в год	581 175 тенге	776 000 тенге
Стоимость лечения некомплаентных пациентов	8 305 920 тенге	7 335 916 тенге
Стоимость лечения после замены рисперидона на оланзапин	2 899 620 тенге	14 666 430 тенге
Стоимость обследований перед госпитализацией комплаентных пациентов	1 220 377 тенге	495 778 тенге
Стоимость госпитализации комплаентных пациентов	4 060 574 тенге	2 309 050 тенге
Стоимость обследований перед госпитализацией некомплаентных пациентов	1 267 315 тенге	2 822 123 тенге
Стоимость госпитализации некомплаентных пациентов	2 504 520 тенге	8 930 793 тенге
Сумма на 100 больных (12 мес. терапии)	40 088 141 тенге	43 779 800 тенге
Эффективность (комплаентность), %	64	26
Показатель «стоимость-эффективность»	626 377 тенге	1 683 838 тенге

Как видно из таблицы 49, 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.

Из данных, описанных в разделе 4.3, 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 рисперидона и о биоэквивалентности исследуемых лекарственных форм. Рисперидон оральный раствор обладает лучшими фармакокинетическими характеристиками, позволяющими более надежно достичь стационарного уровня концентрации препарата (явно выраженное плато на фармакокинетической кривой). Рисперидон в виде раствора для приема внутрь всасывается более полно из лекарственной формы, уровень максимальной концентрации рисперидона в крови и время, в течение которого рисперидон находится в пределах терапевтической концентрации в организме, существенно выше, чем при применении таблеток рисперидона.

Отсутствие фармакокинетической эквивалентности приводит к существенной разнице в клинической эффективности раствора и таблеток рисперидона. В первую очередь это касается уровня комплаентности пациентов: у подавляющего большинства (74%) больных, принимавших таблетки рисперидона, лечение было прервано из-за недостаточной эффективности и большого числа побочных эффектов и только 26% больных

оставались комплаентными в течение всего периода исследования. Для сравнения, 64% больных, которым был назначен оральный раствор рисперидона, продолжали принимать этот препарат в течение 12 месяцев, демонстрируя высокую эффективность и безопасность лечения.

Невысокая клиническая эффективность таблеток рисперидона приводит к очень неблагоприятному соотношению стоимости и эффективности терапии этим препаратом. Стоимость одного успешно пролеченного больного в 2,7 раза выше по сравнению со стоимостью успешной терапии шизофрении раствором рисперидона.

Таким образом, помимо фармакокинетической и терапевтической неэквивалентности таблеток рисперидона (сизодон) оральному раствору рисперидона (рисполепт), эти лекарственные формы существенно отличаются по соотношению стоимость/эффективность в пользу оригинального препарата.

**ГЛАВА 6. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ШИЗОФРЕНИИ
В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН И СИСТЕМА ОКАЗАНИЯ
СТАЦИОНАРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ
ШИЗОФРЕНИЕЙ**

**6.1. Совершенствование фармакотерапии шизофрении в
стационарных условиях в Республике Казахстан и внедрение
результатов фармакоэкономического анализа в систему лекарственного
обеспечения больных шизофренией в республике**

Лечение больных шизофренией представляет собой одну из актуальных и сложных проблем современной психиатрии. Ключевым фактором успешного управления шизофренией является выбор адекватного лечения, подбор эффективного и безопасного психотропного препарата для больного. Если следовать принципам монотерапии, когда отдается предпочтение одному из множества препаратов, то решить эту задачу представляется крайне затруднительным. Многочисленные классификации психотропных соединений призваны дать практическим врачам определенные ориентиры в выборе препаратов (Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1998; Мосолов С.Н., Четвертных И.И., Калинин В.В. и др. 2003; Мосолов С.Н., Александровский Ю.А., Бовин Р.Я. и др., 2007).

Как показывает клинический опыт, в реальных условиях метод «проб и ошибок» и полипрагмазия продолжают оставаться основными. Вместе с тем, уже сделав выбор психотропного средства, врач при курации больных шизофренией сталкивается с объективными трудностями, возникающими даже при попытке лечения свежих, впервые заболевших. К числу основных затруднений при лечении больных шизофренией относятся: непредсказуемость наступления терапевтического эффекта нейролептиков; развитие побочных эффектов, терапевтическая резистентность (Kane J.M.,

Honigfeld G., Singer J. et al., 1998). Известно, что примерно 25-30% впервые заболевших больных шизофренией не реагируют на первый из примененных классических нейролептиков. Это заставляет врача назначать другой препарат, либо прибегать к полипрагмазии. В последнем случае врач фактически лишается возможности активно управлять лечебным процессом и не учитывает до конца особенности совместной фармакокинетики различных препаратов.

Развитие адаптации также нередкое явление, когда ранее эффективное лечение перестает быть действенным. Это обстоятельство требует повышения доз или применения новых препаратов. У части больных наступает полная толерантность к психофармакотерапии, когда необходимо проведение противорезистентных мероприятий. В определенной мере проблема гетерогенности терапевтического эффекта у больных шизофренией обусловлена тем, что на сегодняшний день отсутствуют устоявшиеся представления о закономерностях сочетания продуктивной и негативной симптоматики при этом заболевании. В этой связи можно полагать, что отсутствие должного лечебного эффекта классических нейролептиков у части больных шизофренией обусловлено высокой выраженностью негативной (дефицитарной) симптоматики, против которой традиционные нейролептики часто бывают бессильными (Lieberman J.A., 1996).

Не менее серьезные трудности связаны с переносимостью препаратов, развитием побочных эффектов в виде острых дистонических реакций, экстрапирамидных побочных симптомов (ЭПС), последствий повышения уровня пролактина в плазме крови, соматических нарушений со стороны 5 различных органов и систем, токсико-аллергических реакций, а также фармакогенной депрессии. Следует отметить, что депрессивные состояния той или иной степени тяжести встречаются после минования острой психотической симптоматики примерно у 25% больных шизофренией. Опыт клинического применения уже первого антипсихотического средства – аминазина, как и других «классических» нейролептиков привел к

выделению, как неврологических побочных эффектов терапии, так и формированию понятия «аминазиновая депрессия» (Смулевич А.Б., 1961).

Согласно более поздним публикациям, в которых исследуются аспекты безопасности использования атипичных антипсихотических средств, явления депрессивного круга рассматриваются в качестве вероятных последствий применения этих препаратов, приводящих к частому развитию нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией (Kane J.M., 1996; Tandon R., Halbreich U., 2003). Вопрос о том, вызваны ли они антипсихотиками, или препараты лишь способствовали выявлению депрессивной симптоматики у больных шизофренией, изначально присущей шизофреническому психозу, но скрытой за его фасадом, не получил пока однозначного решения. Тем не менее, факт высокой встречаемости подобной симптоматики у больных шизофренией и её отрицательный вклад в наступление полноценной ремиссии представляется несомненным. В этой связи возникает задача выбора препаратов, применение которых не вызывало бы перечисленных побочных эффектов и способствовало не только устранению характерных для шизофрении фундаментальных расстройств мышления и восприятия.

Учитывая, что шизофрения является «пожизненным» заболеванием и характеризуется высокой распространенностью среди общей популяции (около 1% больных), а больные шизофренией составляют основной контингент большинства психиатрических стационаров, немаловажным фактором успешной терапии больных является длительная приверженность лечению. Отсутствие комплаенса увеличивает риск рецидива. Прекращение антипсихотической терапии является причиной 40% всех рецидивов, увеличивая риск повторных госпитализаций почти в 5 раз. Новое поколение атипичных антипсихотиков расширило возможности лечения эндогенных психозов. Большинство атипичных антипсихотиков не уступает классическим нейролептикам в плане устранения продуктивной психопатологической симптоматики и превосходит последние в плане

коррекции негативных, когнитивных, аффективных симптомов, а также эффективны при нечувствительности к классическим нейролептикам. ААП обладают лучшим профилем переносимости, лучшим комплаенсом, равной или большей эффективностью в поддерживающей терапии.

При прогнозе эффективности антипсихотического препарата при лечении шизофрении не потеряла своей актуальности концепция Г.Я. Авруцкого (1986), согласно которой нейролептик необходимо оценивать с учетом следующих параметров.

1. Глобальное антипсихотическое или «инцизивное» действие – общая способность препарата недифференцированно и равномерно редуцировать различные проявления психоза и препятствовать прогрессивности заболевания. Этот эффект, по мнению С.Н. Мосолова (2003; 2007), вероятно, связан с первичным эмоциотропным действием нейролептиков и блокадой наиболее напряженных аффектов – страха, тревоги, растерянности, мании, депрессии и др. Редукция собственно психотической симптоматики (бред, галлюцинации, острые нарушения мышления и др.) происходит постепенно, в течение нескольких дней или недель терапии, но в острых случаях может протекать по типу резкого обрыва психоза.

2. Первичное седативное (затормаживающее) действие, необходимое для быстрого купирования галлюцинаторно-бредового или маниакального возбуждения, при правильном подборе дозы обнаруживается уже в первые часы терапии. Помимо явлений психомоторной заторможенности, седативный эффект сопровождается глобальным депримирующим влиянием на ЦНС, в том числе явлениями брадипсихизма, нарушениями концентрации внимания, снижением вигилитета (уровня бодрствования) и гипнотическим действием.

3. Избирательное или селективное антипсихотическое действие связано с преимущественным воздействием на отдельные симптомы– мишени состояния, например, на бред, галлюцинации, расторможенность влечений,

нарушения мышления или поведения. Как правило, эти эффекты появляются вторично, вслед за развитием глобального антипсихотического или первичного седативного действия.

4. Активирующее (растормаживающее, дезингибирующее и антиаутистическое) действие развивается постепенно и связано с редукцией кататонических проявлений и компенсацией аутистических нарушений с налаживанием интерперсональных связей. Психоактивирующие свойства обнаруживаются прежде всего у больных шизофренией с дефицитарной (негативной) симптоматикой и проявляются в сглаживании апато-абулических нарушений. Влияние на негативную симптоматику наиболее выражено у нового поколения атипичных антипсихотиков.

5. Влияние на когнитивные нарушения – способность атипичных антипсихотиков улучшать высшие корковые функции (память, внимание, исполнительскую деятельность, речь, коммуникативные и другие познавательные процессы) у больных шизофренией.

6. Депрессогенное действие – способность нейролептиков при длительном применении вызывать специфические нейролептические (заторможенные) депрессии.

7. Неврологическое действие связано с дофаминблокирующим влиянием на экстрапирамидную нервную систему и проявляется на разных этапах терапии целым спектром неврологических нарушений: от острых (пароксизмальных) до хронических (практически необратимых). Неврологический эффект минимален у новой группы атипичных антипсихотиков.

8. Соматотропное действие обнаруживается в нейровегетативных и эндокринных побочных эффектах, в том числе гипотензивных реакциях и связано в основном с выраженностью адренолитических и холинолитических свойств препарата, а также со способностью вызывать гиперпролактинемию.

Наиболее важное значение при выборе нейролептика и определении спектра его психотропной активности имеет соотношение первых двух

параметров, т.е. глобального антипсихотического и первичного седативного эффектов. Индивидуальный выбор антипсихотика и подбор эффективной дозы зависят, прежде всего, от поставленных задач терапии (купирование возбуждения или агрессивности, редукция галлюцинаторно-бредовой симптоматики, коррекция нарушений поведения или дефицитарных проявлений и т.д.), которые тесно связаны с особенностями клинической картины заболевания (клинической формой заболевания, типом течения, ведущим синдромом и его оттенками, преобладающей симптоматикой).

Авторитетный российский психиатр С.Н.Мосолов в своем обзоре (2004) указывает, что в настоящее время при проведении антипсихотической терапии у больных шизофренией выделяют 3 этапа (алгоритмы лечения):

I. Купирующая терапия.

II. Долечивающая или стабилизирующая терапия.

III. Противорецидивная терапия.

Купирующая антипсихотическая терапия направлена на быстрое купирование психотической симптоматики (психомоторное возбуждение, агрессивность, негативизм, галлюцинаторно-бредовые переживания и кататоно-гебефренические расстройства). Она начинается от момента начала лечения приступа и заканчивается установлением клинической ремиссии, т.е. существенной или полной редукцией психоза; при адекватной нейролептической терапии ее продолжительность может составлять от 4 до 12 недель (для достижения полного терапевтического контроля за состоянием обычно требуется 6–8 недель).

Второй этап – долечивающая или стабилизирующая антипсихотическая терапия, заключается в продолжении приема эффективного нейролептика до закрепления терапевтической ремиссии и предполагаемого спонтанного окончания приступа. Продолжительность этого этапа составляет от 3 до 9 месяцев. Реализация данного этапа осуществляется на этапе амбулаторной помощи. Этап включает в себя подавление резидуальной продуктивной

симптоматики, постепенное ослабление седативного влияния и увеличение стимулирующих воздействий нейролептиков, коррекцию негативной симптоматики и восстановление прежнего уровня социально-трудовой адаптации, а также борьбу с предрецидивными или ранними рецидивными расстройствами, включая их быстрое выявление и своевременное усиление антипсихотической терапии.

Известно, что у 40–60% больных шизофренией с рецидивирующим течением при прекращении терапии обострение психоза развивается в течение первых 6 месяцев. У больных хронической шизофренией риск 7 развития рецидива при применении плацебо составляет 10% в месяц, а при применении нейролептиков 1%. Поэтому особое значение при лечении хронических психозов приобретает 3 этап – противорецидивная (поддерживающая) антипсихотическая терапия, которая направлена на предотвращение развития новых приступов и замедление темпа прогрессивности заболевания.

Противорецидивная терапия проводится неопределенно долго, но не менее 1–2 лет, чтобы можно было оценить ее эффективность. При этом дозу нейролептика снижают до 20–30% от максимальной при купировании приступа. Современные международные стандарты терапии рекомендуют проводить непрерывную антипсихотическую терапию в течение двух лет после первого эпизода, не менее 5 лет после второго и неопределенно длительное время (в большинстве случаев пожизненно) после третьего приступа шизофрении.

Рациональное использование лекарственных средств означает, что пациенты получают лекарственные средства согласно клиническим показаниям, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, на протяжении необходимого времени и по возможно низкой стоимости как для них самих, так и для общества (ВОЗ, 2001).

Нерациональное использование лекарственных средств может привести к страданиям или смерти, ятрогенным заболеваниям и

госпитализации в стационар. С экономической точки зрения нерациональное использование лекарственных средств может привести к поглощению ресурсов и недоступности основных препаратов в других областях, где в них может возникнуть необходимость.

Тщательный выбор основных психотропных средств является одной из предпосылок создания устойчивой системы обеспечения психотропными препаратами или эффективной системы медицинского страхования (ВОЗ, 2002). Выбор ограниченного количества основных психотропных средств является экономическим решением и уменьшает риск появления дублирующих лекарств, путаницы и ошибок. Более того, тщательный отбор облегчает процесс оптовых закупок и управления лекарствами (хранения и распределения лекарственных средств). Это также позволяет применять более рациональный и эффективный подход к подготовке специалистов в области назначения и отпуска лекарственных препаратов. Вследствие влияния на качество лечения и его стоимость, тщательный отбор лекарственных средств является наиболее результативным способом улучшения качества услуг в области охраны психического здоровья (ВОЗ, 2002).

Рациональное использование лекарственных средств означает, что пациенты получают лекарственные средства согласно клиническим показаниям, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, на протяжении необходимого времени и по возможно низкой стоимости как для них самих, так и для общества (ВОЗ, 2006).

Нерациональное использование лекарственных средств может привести к страданиям или смерти, ятрогенным заболеваниям и госпитализации в стационар. С экономической точки зрения нерациональное использование лекарственных средств может привести к поглощению ресурсов и недоступности основных препаратов в других областях, где в них может возникнуть необходимость.

Проведенные исследования (см. главы 3–5) показали, что в реальной клинической практике лечения шизофрении в условиях стационара

требования к рациональности фармакотерапии удовлетворяются не полностью.

По данным ВОЗ, на использование лекарственных средств оказывают влияние различные факторы, включая отсутствие необходимых знаний об их назначении и использовании, экономическое влияние на различных уровнях, отсутствие соответствующих регулирующих систем, культурологические факторы, система воззрений, господствующая в обществе, недостаточный обмен информацией между лицами, назначающими лекарства, и потребителями и отсутствие объективной информации о лекарственных средствах, в том числе информации рекламного характера (Quick et al., 1997; Wang et al., 2000).

Нерациональное назначение препаратов включает неадекватное использование основных психотропных средств (например, неопределенное назначение бензодиазепинов или излишне продолжительное использование нейролептических средств) и неправильное назначение непсихотропных препаратов для лечения психических расстройств (например, инъекций витаминов для лечения психических заболеваний) (Patel et al., 1998; Nunley, 1996).

Несоблюдение режима приема (правильно) назначенных препаратов в процессе лечения психических расстройств отмечается как в развитых, так и в развивающихся странах (Tansella, 2000). Метаанализ режима лечения показал, что лица с психическими расстройствами принимают в среднем только 58% рекомендованного количества нейролептических средств, при этом верхняя и нижняя граница колеблется в пределах от 24% до 96% (Cramer & Rosenbeck, 1998). К плохому соблюдению режима лечения относятся чрезмерное употребление, злоупотребление, пропуски приема лекарственного препарата и изменение графика приема и дозировки. К факторам, обуславливающим плохое соблюдение режима лечения, относятся дозировка, трудная для приема, неубедительное консультирование в необходимости продолжать лечение и отсутствие постоянной поддержки

амбулаторных пациентов, гарантирующей правильное использование препаратов пациентами. Люди с тяжелыми формами психического расстройства могут самовольно увеличивать дозу вместо употребления назначенной врачом дозировки, чтобы «ускорить» процесс выздоровления. Ситуации, когда пациент забывает принимать лекарства, чаще всего имеют место в случае приема нескольких препаратов одновременно. Однако наиболее часто встречающееся несоблюдение режима лечения связано с недостаточным приемом назначенных лекарственных средств, что может быть вызвано улучшением самочувствия после успешного лечения (Patel et al., 2003) или отсутствием регулярной амбулаторной поддержки, гарантирующей продолжение лечения (ВОЗ, 2006).

ВОЗ подчеркивает, что стратегии для содействия рациональному использованию лекарственных средств могут быть образовательными, управленческими или регулируемыми (ВОЗ, 2006).

Образовательные стратегии. Повышение качества базовой подготовки медицинских работников и лиц, отвечающих за отпуск лекарственных средств, является важным фактором, способствующим их более рациональному использованию (Abiodun, 1998). Необходимо уделять особое внимание методологии решения проблем, навыкам критической оценки и методике общения с пациентом. Их также необходимо обучить навыкам результативного общения с пациентом, чтобы они смогли объяснить, как правильно использовать лекарственные средства, и ответить на вопросы, относящиеся к фармацевтическим аспектам лечения.

Непрерывное обучение, контрольные посещения, лекции и семинары являются эффективным средством повышения качества знаний и изменения существующей практики назначения лекарственных средств. Как показывает опыт, практика назначения лекарственных средств значительно улучшается, если процесс обучения нацелен именно на ее специфику и отпуск лекарственных средств, если учебные группы небольшие по составу, если в

обучении задействованы известные эксперты и если после обучения налажен процесс обратной связи, позволяющий получить данные о реальной практике назначений (ВОЗ, 2002; Davis et al., 1995).

В рамках развития образовательных стратегий в Республике Казахстан в 2010–2015 гг. была проведена широкомасштабная образовательная кампания, направленная как на повышение квалификации врачей и медицинского персонала психиатрических учреждений, так и на улучшение информированности пациентов (психообразование).

В этот период под курацией Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии психиатры Казахстана участвовали в двух международных исследованиях – PILAR и Hospipalm (Clinical Study R092670SCH4017, Clinical Study 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). Кроме того, в период 2013–2015 годов 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 (Алматы, 2015). Наконец, именно в этот период были опубликованы фармакоэкономические исследования, проведенные в Казахстане, показавшие необходимость рационализации подходов к терапии шизофрении с использованием как типичных, так и атипичных антипсихотиков.

Среди психообразовательных программ наиболее масштабными были проект «Каталист» (2013 г.) и проект «Үміт» (2014–2015 гг.).

В проекте «Каталист» приняли участие 17 психиатрических учреждений из 12 регионов РК (рисунок 11). Всего было проведено 308 психообразовательных занятий, в которых приняли участие 829 человек – пациентов, их родственников и опекунов. По данным опроса слушателей, в подавляющем большинстве пациенты и их родственники высоко оценили информационную и организационную составляющую, положительные отклики были получены: на вводное занятие – 100%, занятие «Симптомы шизофрении» – 92%, «Диагностика шизофрении» – 86%, «Причины шизофрении» – 82%, «Медикаментозное лечение» – 84%, «Признаки рецидива» – 93%.

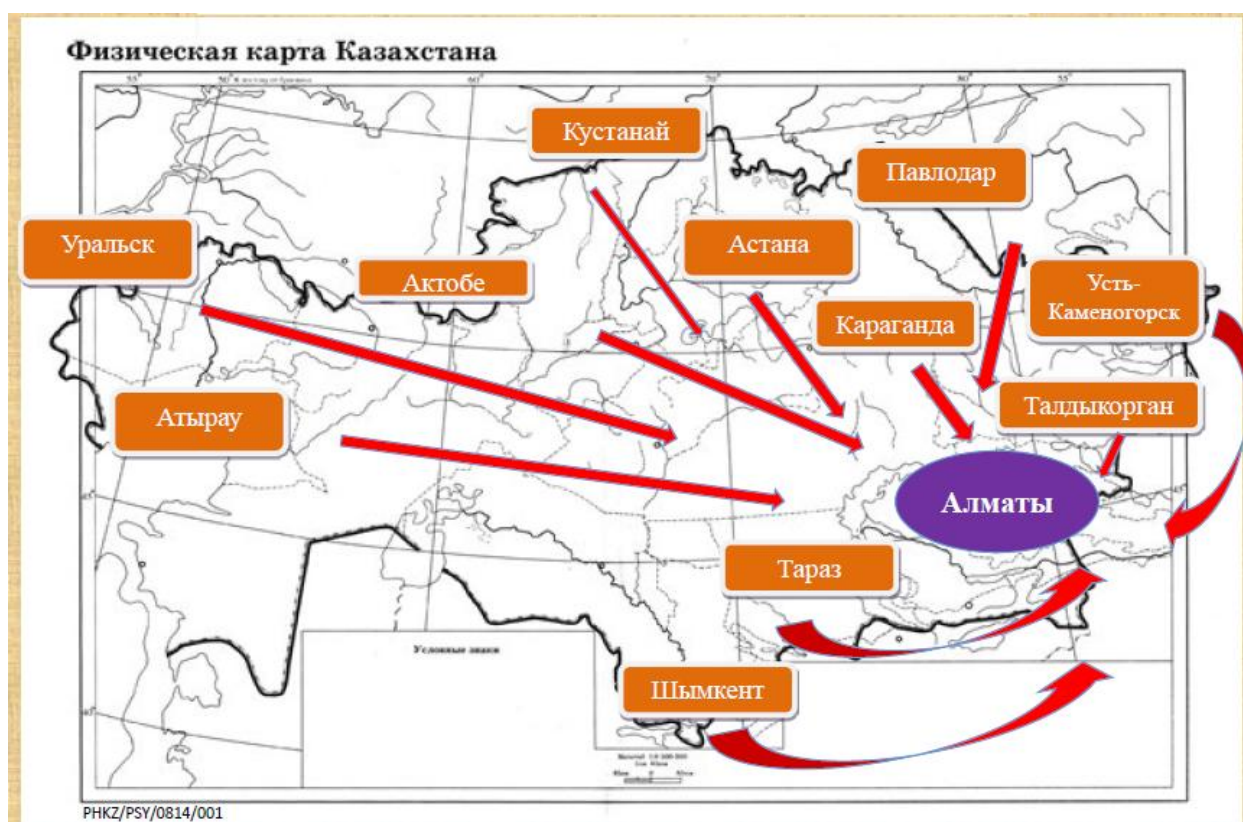


Рис. 11. – Центры реализации программы «Каталист»

Проект «Үміт» по ведению психообразовательных групп при шизофрении (Абишев А.Е., 2015) проводился в РК в 2014–2015 гг.

Психообразовательная программа «Үміт» использовалась как основной метод психотерапии для осуществления «участия» больных в обостренной и пост-обостренной фазах и их близких в продвижении лечения посредством разъяснений. Разработчики программы предложили формулу, заимствованную из общепсихиатрического словаря: «Договориться вместо того, чтобы лечиться». Основная идея программы заключалась в том, что пациенты должны быть вовлечены в решение выбора наилучшим образом подходящего нейрорепитивного средства и необходимых психосоциальных терапевтических мероприятий. На фоне индивидуального опыта душевнобольного человека должно было быть «достигнуто соглашение» об оптимальном лекарственном средстве, с тем, чтобы поспособствовать наиболее эффективному лечению.

По отчетам врачей, среди пациентов, принявших участие в программах, в 2014 году по сравнению с 2013 годом в 38% случаев в 2 раза снизилась частота госпитализации, в 24% случаев частота госпитализации снизилась более, чем в 2 раза, и в 38% случаев частота госпитализации не изменилась. При этом в группе пациентов – участников программы средняя длительность госпитализации в психиатрический стационар снизилась с 53 дней в 2013 году до 30 дней в 2014 году (на 44%).

Эти данные позволяют оценить опыт использования методик психообразования в практической работе казахстанских психиатров как успешный. Были получены обнадеживающие результаты эффективности применения психообразования – удовлетворенность пациентов и их семей, снижение повторности госпитализаций, сокращение сроков стационарного лечения, оптимизм самих врачей, а также появилась уверенность психиатров-участников проекта в необходимости постоянного применения психообразовательных методик в своей повседневной практике.

Среди перспективных направлений развития психообразования в РК важно отметить распространение психообразовательных методик среди психиатров страны, творческое развитие методик психообразования с целью

их персонализации в отношении к конкретному пациенту, регулярное обобщение опыта и выпуск методических материалов по применению методик психообразования, а также включение обучения методикам психообразования в последипломную подготовку врачей психиатров.

Стратегии в области управления могут оказать положительное влияние на практику использования лекарственных средств. В любом случае широкое обсуждение со всем персоналом, осторожное введение изменений, строгий контроль и последующее наблюдения необходимы для достижения максимального результата (ВОЗ, 2006).

Согласно рекомендациям ВОЗ, клинические рекомендации, охватывающие наиболее распространенные расстройства и адаптированные в соответствии с уровнем компетенции медицинских работников, служат хорошей отправной точкой для осуществления различных видов вмешательств по расширению доступности. Соблюдения использования клинических рекомендаций можно добиться через вовлечение пользователей, которые могут охарактеризовать их эффективность, проведение соответствующего обучения по их применению и осуществление надзора и медицинского контроля (ВОЗ, 2006).

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.

Выбор основных лекарственных средств обычно происходит на основе консенсуса между экспертами относительно того, какие лекарственные

средства должны использоваться в системе здравоохранения. В течение последних 25 лет ВОЗ использует Примерный перечень основных лекарственных средств, включая психотропные средства, который пересматривается два раза в год. Лекарственные средства классифицируются по международным непатентованным названиям (МНН) или по генерическому названию без ссылок на торговую марку или конкретного производителя (ВОЗ, 1997). Во время пересмотра Примерного перечня ВОЗ в 2002 и 2003 гг. лекарственные препараты были отобраны, в соответствии с клиническими рекомендациями, на основании имеющихся данных об их терапевтической эффективности (например, данные международной организации «The Cochrane Collaboration»; см. www.cochrane.org). На основании клинических рекомендаций были отобраны основные лекарственные средства, необходимые для лечения пациентов.

ВОЗ подчеркивает, что основные психотропные средства могут быть отобраны для применения в одном или нескольких учреждениях, или во всем здравоохранении в целом. В последнем случае в перечне обычно указывается уровень, на котором каждый препарат будет применяться в системе здравоохранения (так называемый «поуровневый перечень»).

Процесс отбора психотропных препаратов представляет особую важность. Он должен проводиться на основе консультаций и быть абсолютно прозрачным с четкими критериями отбора и опубликованными процедурами подачи заявки. Он также должен соответствовать положениям клинических руководств, разработанных на базе научно обоснованного подхода в медицине. Необходимо назначить постоянный комитет, в котором должны быть представлены специалисты разных областей, таких как медицина, сестринское дело, клиническая фармакология, фармация и общественное здравоохранение, а также рядовые медицинские работники. В состав комитета настоятельно рекомендуется включить представителей организаций, отстаивающих интересы потребителей и пациентов. Однако окончательный отбор должен осуществляться независимо. Все члены

комитета должны заявить о существующем конфликте интересов. Предпочтительно, чтобы представители других сторон не присутствовали на подобных заседаниях, так как важно, чтобы над процессом отбора не довлели коммерческие соображения (ВОЗ, 2001).

В Республике Казахстан с 2013 г. такой отбор лекарственных средств возложен на Формулярную комиссию (последний Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 6 декабря 2016 года № 1037 «Об утверждении Положения о Формулярной комиссии Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан»). Основной задачей Формулярной комиссии Министерства является разработка и обновление Казахстанского национального лекарственного формуляра – перечня лекарственных средств с доказанной клинической эффективностью и безопасностью, сформированного для оказания гарантированного объема бесплатной медицинской помощи с указанием предельных цен. Национальный формуляр является обязательной основой для разработки и утверждения лекарственных формуляров в организациях здравоохранения.

Проведение клинико-экономического анализа применения лекарственных средств и медицинских услуг в психиатрическом стационаре является важнейшим элементом системы управления качеством – обеспечивает их доступность, эффективность и безопасность. Для реализации этой задачи в психиатрических стационарах РК создаются специальные формулярные комиссии, отвечающие за проведение комплексной клинической и экономической оценки (мониторинга) использования лекарственных средств и медицинских услуг. Формулярная комиссия самостоятельно выбирает критерии комплексной оценки, которые могут зависеть от профильности организации, контингента пациентов. Вместе с тем она использует общие, сложившиеся подходы к оценке и выбору технологий, сложившиеся в международной и отечественной практике.

Основными целями больничной формулярной комиссии, является оптимизация лекарственного обеспечения в медицинской организации путем формирования Лекарственного формуляра и осуществления контроля за рациональным использованием лекарственных средств в соответствии с «Национальным справочником для врачей по рациональному использованию лекарственных средств».

Цели и задачи больничной формулярной комиссии в соответствии с ее функциями:

- включение новых препаратов в формулярный перечень больницы или исключение из него устаревших или неэффективных лекарственных средств;
- организация не реже чем 1 раз в год пересмотра и переиздания Формулярного перечня медицинского учреждения;
- введение правил и ограничений на использование некоторых препаратов (антибиотиков, гормонов, препаратов железа для внутривенного введения и т. д.);
- рассмотрение и анализ статистических данных по заболеваемости, анализ фармакоэпидемиологических данных, спектра закупаемых медицинским учреждением лекарственных средств и иных данных в пределах своей компетенции;
- мониторинг осложнений лекарственной терапии, учет и анализ побочных эффектов от применения лекарственных средств;
- анализ степени рациональности использования лекарственных средств в медицинском учреждении;
- организация дополнительной экспертизы Формулярного перечня или его разделов в случае возникновения необходимости;
- проведение клинико-экономического анализа.

Позже эти задачи могут быть распространены на сферу медицинских услуг, так как принципы выбора услуг едины с правилами выбора лекарственных средств.

В состав комиссии входят заместитель руководителя больницы по лечебной работе, который назначается председателем комиссии, специалисты, определяющие использование лекарственных препаратов в клинической практике: заведующие отделениями, клинический фармаколог, главная медицинская сестра больницы, руководитель больничной аптеки. Важно, чтобы в составе формулярной комиссии были представлены руководители всех клинических подразделений. В случае наличия на базе клиники кафедр медицинских вузов желательно привлечь к участию руководителей кафедр. В крупном медицинском учреждении необходимо включить в работу представителей товаропроводящей фармацевтической сети, общественных профессиональных организаций, организаций пациентов и всех страховых медицинских организаций, осуществляющих деятельность по медицинскому страхованию в данном медицинском учреждении. Полнота представительства позволяет достигать консенсуса и делает решения комиссии не только легитимными, но и исполнимыми.

Процесс принятия решений может оказаться непростым, когда более дорогие препараты имеют определенные преимущества, как, например, некоторые атипичные антипсихотики, которые обладают аналогичной терапевтической эффективностью и вызывают слабые побочные эффекты, но являются более дорогими по сравнению с традиционными нейролептиками (ВОЗ, 2001). В подобных случаях важно рассчитать стоимость всего курса лечения, так как он может быть фактически ниже для тех препаратов, которые являются более дорогими, если сравнивать стоимость одинакового количества доз или таблеток, но благодаря возможности уменьшения дозировки оказываются более выгодными. Использование простых показателей, таких как стоимость месячного терапевтического курса или стоимость одной предотвращенной госпитализации, может также оказаться полезным (ВОЗ, 2006).

Фармакологические и терапевтические комитеты способны сыграть важную роль в улучшении эффективного использования лекарственных

средств как на общегосударственном, так и на институциональном уровне. Такие комитеты крайне необходимы для общегосударственных программ и программ на уровне лечебного учреждения (больницы). Разработка больничного формуляра, проведение оценки назначения и разработка обучающих стратегий по улучшению управления лекарственными средствами и их использования являются важными видами деятельности комитетов (ВОЗ, 2002, 2006).

Регулирующие стратегии. Стратегии по улучшению рационального использования лекарственных средств могут потерпеть провал, если не будет оказана поддержка со стороны хорошо функционирующих регулирующих систем (ВОЗ, 2006). Существуют различные регулирующие стратегии, которые могут являться поддержкой для образовательных и управленческих стратегий по рациональному использованию лекарственных средств.

Критическая оценка лекарственных средств, зарегистрированных для продажи на фармацевтическом рынке страны, необходима для ограничения доступности и использования некачественных препаратов в здравоохранении. Запрет на использование необычных комбинаций психотропных препаратов может оказаться необходимой мерой. Принятие жестких норм и правил относительно того, какие лекарственные средства должны быть доступны для потребителей «без рецепта» и какие будут отпускаться «только по рецепту врача», важно при условии, что данные нормы и правила подлежат исполнению (чего часто не происходит на практике).

В рамках развития регулирующих стратегий на основании полученных результатов исследования (главы 3–5) 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 ориентированы на обеспечение выполнения следующих положений:

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

Конечные цели, содержащиеся в разделе Плана, посвященном вопросам доступности и являющимся составной частью Плана и национальной политики по охране психического здоровья, включают такие аспекты, как:

- ликвидация препятствий в области доступности (в частности, совершенствование законодательной базы РК);
- расширение возможностей приобретения и обеспечение доступности по цене основных психотропных средств для всех нуждающихся в помощи;
- улучшение качества медицинских и фармацевтических услуг, включая практику назначения и отпуска лекарственных средств и содействие рациональному использованию данной категории препаратов работниками здравоохранения и потребителями.

Приведение законодательства в соответствие с современными реалиями в области охраны психического здоровья является серьезной проблемой и одновременно приоритетом, позволяющим повысить качество услуг в данной области (ВОЗ, 2006). Законодательство должно способствовать, а не препятствовать расширению доступности основных психотропных средств. Оно должно гарантировать, что служба охраны психического здоровья в любое время будет обеспечена соответствующими фармацевтическими препаратами. Данные средства должны быть надлежащего качества, безопасны и эффективны, и не просто иметься в наличии, а быть у распространителей и использоваться.

И в этом контексте создание общего рынка лекарственных средств является одним из приоритетов Евразийского экономического союза (ЕАЭС),

в который входит и Республика Казахстан. Основные принципы функционирования общего рынка лекарственных средств закреплены в договоре о ЕАЭС. Функционирование единого фармацевтического рынка подразумевает гармонизацию процедуры регистрации лекарств и ее признание рынках стран ЕАЭС, поэтому препараты, которые были зарегистрированы в одной стране смогут продаваться в других странах. Наибольшее количество продуктов зарегистрировано в России и, если все они будут выведены на рынки стран ЕАЭС, то ассортимент препаратов расширится, особенно в сегменте государственных закупок. Это создаст условия для расширения ассортимента и новых покупок (особенно, в сегменте государственных закупок), а, значит, приведет к росту объема рынка и повышению доступности лекарственных препаратов.

Единый фармацевтический рынок приведет к снижению цен на лекарственные средства и главной движущей силой этого процесса станет параллельный импорт. Причем, в большей степени этот эффект будет выражен в сегменте государственных закупок. Ожидается, что выравнивание цен принесет потребителям (правительствам и населению) ощутимую экономию.

Таким образом, усилия психиатрической службы РК в последние годы, в соответствии с рекомендациями ВОЗ по расширению доступности и улучшению качества использования психотропных средств, направлены на улучшение качества помощи лицам с психическими расстройствами. Приоритетной задачей является расширение доступа к ограниченному набору «основных психотропных средств». Они могут применяться для лечения симптомов психических расстройств, сокращения периода их течения, повышения трудоспособности и профилактики рецидивов. К ним относятся препараты, удовлетворяющие базовые потребности в лечении психических расстройств населения. Отбор данных препаратов должен осуществляться на основании их значимости для здоровья общества, научно

обоснованной эффективности применения этих лекарств, безопасности и сравнения их стоимости по отношению к их эффективности.

6.2. Реструктуризация психиатрической службы в Республике Казахстан

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. Подробно анализируемые в данной главе статистические данные приведены в Приложении 4.

На 01.01.2015 г. в Республике Казахстан функционировало 29 психиатрических организаций. В стационарную психиатрическую сеть республики входят 14 психиатрических стационара, в том числе две республиканские организации: Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии (РНПЦППН), Республиканская психиатрическая больница специализированного типа с интенсивным наблюдением (РПБСТИН), 15 психоневрологических диспансеров со стационарными отделениями, 7 психиатрических отделения 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.

Как видно из таблицы 50, в Республике Казахстан за последние 5 лет 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.

Таблица 50 – Изменения структуры и показателей работы учреждений психиатрической сети в Республике Казахстан в 2010–2014 гг.

Учреждения	2010	2011	2012	2013	2014	Прирост (%)
Психиатрические учреждения (всего)	33	33	33	29 (закрыты 4 ПНД)	29	-4 (-12%)
Скорая психиатрическая помощь						
Число психиатрических бригад скорой медицинской помощи	65	65	65	74	78	13 (20%)
Количество обслуженных больных	54683	56260	61919	56375	55459	776 (1,4%)
Стационарная психиатрическая помощь						
Психиатрические больницы (ПБ)	14	14	14	14	14	0 (0)
Коечный фонд в ПБ	5090	5025	5040	5095	4680	-410 (-8,1%)
Стационарные отделения психоневрологических диспансеров (ПНД)	19	19	19	15	15	-4 (-21%)
Коечный фонд в ПНД	4490	4385	4315	4180	4070	-420 (-9,4%)
Из них: Психиатрические отделения (ПО) в общей лечебной сети	7	7	7	7	7	0
Коечный фонд ПО	227	227	227	200	195	-32 (-14,1%)
Общее число коек в психиатрических учреждениях РК	9580	9410	9355	9275	8750	-830 (-8,7%)
Вне стационарная психиатрическая помощь						
Психоневрологические диспансеры (ПНД)	19	19	19	15	15	-4 (-21%)
Психиатрические кабинеты	191	187	183	185	187	-4 (-2%)
Психотерапевтические кабинеты	37	39	35	35	32	-5 (-13,5%)
Дневные стационары (ДС)	17	17	18	18	16	-1 (-5,9%)
Число мест в ДС	770	835	886	910	945	175 (22,7%)
Лечебно-трудоустроенные	2	2	2	2	2	0

мастерские (ЛТМ)						
Число мест в ЛТМ	68	60	62	61	53	-15 (-22,1%)

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 – 5,8; в 2011 – 5,6; в 2012 – 5,3; в 2013 – 5,2; в 2014 году – 5,0. По данным ВОЗ за 2013 год (Мировая статистика здравоохранения, 2013), обеспеченность всеми психиатрическими койками (включая психотерапевтические и наркологические койки) в Республике Казахстан составляла 6,3 на 10 000 населения. По этому показателю Казахстан уступал России (11,1), Украине (9,4), Болгарии (6,9), Словакии (6,9) и опережал Молдову (5,9), Польшу (5,4), Великобританию (5,0), Израиль (4,7), Испанию (4,3), Исландию (4,3), Австрию (4,0), США (3,4) и ряд других стран, в том числе территориально близкие государства – Азербайджан (4,3), Киргизию (3,5), Таджикистан (2,1), Китай (1,4), Афганистан (0,1).

Данные о динамике показателей работы психиатрических коек в республике приведены в Приложении 4. В целом в РК 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. Как видно из данных в Приложении 4, динамика показателей работы психиатрической койки имела волнообразный характер, связанный с адаптацией к ежегодному сокращению коечного фонда, особенно это заметно в тех областях, которых процесс сокращения стационарных коек затрагивал в большей степени. В целом показатели работы койки свидетельствуют о ее постоянной высокой загрузке, очасти обусловленной тем, что темпы развития внестационарных форм помощи отстают от темпов сокращения стационарных коек.

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).

Работа койко-места в дневных стационарах в 2010 году составила 318,4 дня в году, в 2011 году – 330,6, в 2012 году – 324,0, в 2013 – 330,9, в 2014 – 303,2. Средняя длительность пребывания больного на койке в 2010 г. составило 42,9 дня, в 2011 г. – 41,6, в 2012 – 43,9, в 2013 – 42,4, в 2014 – 35,0. Приведенные данные свидетельствуют о происходящих процессах децентрализации психиатрической службы и развитии ее реабилитационной направленности, что необходимо для оказания качественной помощи пациентам с психическими расстройствами и улучшения качества их жизни.

Психиатрическая служба в Республике Казахстан обеспечивается квалифицированными специалистами, подробные сведения о численности которых представлены в Приложении 4. В целом, 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). Наиболее выражено уменьшилось за пять лет число работающих врачей-психиатров в Актюбинской, В-Казахстанской, З-Казахстанской, Кызылординской, Костанайской областях, городе Алматы и городе Астана. Увеличилось число врачей-психиатров в Акмолинской, Алматинской, Карагандинской и С-Казахстанской областях.

Число врачей-психотерапевтов по РК 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 в целом по республике 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). В целом в Республике Казахстан в 2010–2014 годах

наблюдается стабильное число психиатров – 0,4–0,5 на 10 тыс. населения. Для сравнения, обеспеченность населения врачами-психиатрами в расчете на 10 тыс. населения в 2014 г. в России составила 0,92. По данным ВОЗ за 2013 год (Мировая статистика здравоохранения, 2013), общее число врачей-психиатров (включая психотерапевтов и наркологов) в Республике Казахстан составляло 0,6 на 10 000 населения. По этому показателю РК находилась на уровне таких стран как Румыния (0,6), Ирландия (0,6) и Чили (0,6) и опережала Американский регион (0,5), Польшу (0,5), Молдову (0,5), Армению (0,4) и ряд других стран, в частности, территориально близкие Азербайджан (0,5), Киргизию (0,4), Таджикистан (0,1), Китай (0,1), Монголию (0,1) Афганистан (<0,05) и Пакистан (<0,05).

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.

6.3. Динамика общей и первичной заболеваемости шизофренией в Республике Казахстан в 2010–2014 гг.

Состояние психического здоровья в настоящее время относится к числу наиболее серьезных медико-социальных проблем, стоящих перед всеми странами. Основные причины роста числа психических расстройств в современном мире, по мнению экспертов ВОЗ, – это возрастание плотности населения, урбанизация, неблагоприятная экологическая обстановка, усложнение производственных и образовательных технологий, нарастающий информационный прессинг, рост чрезвычайных ситуаций и техногенных катастроф, ухудшение физического, в том числе репродуктивного, здоровья, рост числа травм головного мозга и родовых травм, постарение населения,

миграция населения (ВОЗ, 2001). Для обеспечения качества психиатрической помощи населению и повышения эффективности психиатрической службы немаловажное значение имеет информация об уровне заболеваемости и распространенности психических заболеваний, а также их динамики.

Проведено исследование региональных особенностей состояния психического здоровья населения РК. Изучены основные показатели психического здоровья населения РК в период с 2010 по 2014 гг. В Приложении 4 и в таблице 51 приводятся статистические данные по первичной заболеваемости психическими и поведенческими расстройствами в РК по данным психоневрологических учреждений.

Таблица 51 – Первичная заболеваемость психическими и поведенческими расстройствами в Республике Казахстан (2010–2014 гг.)

Области	2010		2011		2012		2013		2014	
	абс. число	на 100 тыс.	абс. числ о	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.
Республика Казахстан	19951	122,2	18936	114,4	17079	101,7	15415	90,5	10191	58,9
Акмолинская	733	99,8	666	90,9	607	82,9	515	70,2	389	52,8
Актюбинская	493	64,0	506	64,7	498	62,9	455	56,7	338	41,4
Алматинская	780	42,0	691	36,5	658	34,1	672	34,2	611	32,0
Атырауская	371	70,5	377	70,1	371	67,6	369	65,7	301	52,4
В-Казахстанская	2153	154,0	1972	141,2	1481	106,2	1506	108,0	1233	88,4
Жамбылская	1131	108,7	806	76,7	748	70,4	628	58,3	264	24,2
З-Казахстанская	872	143,9	852	139,6	810	131,7	662	106,6	226	36,1
Карагандинская	2541	188,3	2334	172,2	2170	159,5	2033	148,8	1660	120,8
Кызылординская	1067	153,6	1055	149,3	1007	139,9	892	121,6	377	50,5
Костанайская	1725	195,5	1619	183,8	1569	178,4	1466	166,5	796	90,3
Мангистауская	408	79,4	434	81,1	382	68,6	358	62,0	305	51,1
Павлодарская	1097	147,2	1152	154,3	976	130,5	595	79,2	187	24,8
С-Казахстанская	802	135,7	769	131,1	704	121,1	680	117,7	543	94,6

Юж- Казахстанская	3157	124,3	3063	118,0	2522	95,2	2438	90,1	1946	70,5
г. Алматы	1888	134,6	1919	133,9	1802	123,2	1346	90,3	435	26,8
г. Астана	733	108,9	721	100,1	774	101,8	800	100,5	580	69,6

Как видно из табл. 51, 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%). В разных областях республики темпы снижения заболеваемости были неравномерными, наиболее резкий спад зарегистрирован в Павлодарской области (в 6 раз) и в г. Алматы (в 5 раз), но в целом во всех областях наблюдалось существенное постепенное снижение показателей.

Данные о первичной заболеваемости шизофренией в Республике Казахстан представлены в таблице 52.

Таблица 52 – Первичная заболеваемость шизофренией в Республике Казахстан (2010—2014 гг.)

Области	2010		2011		2012		2013		2014	
	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.
Республика Казахстан	1036	6,3	929	5,6	831	4,9	845	5,0	737	4,3
Акмолинская	38	5,2	36	4,9	34	4,6	40	5,4	32	4,3
Актюбинская	62	8,0	35	4,5	30	3,8	30	3,7	30	3,7
Алматинская	100	5,4	83	4,4	81	4,2	75	3,8	70	3,7
Атырауская	29	5,5	21	3,9	16	2,9	12	2,1	8	1,4
В-Казахстанская	142	10,2	127	9,1	123	8,8	119	8,5	102	7,3
Жамбылская	38	3,7	33	3,1	30	2,8	33	3,1	37	3,4
З-Казахстанская	9	1,5	2	0,3	7	1,1	10	1,6	15	2,4
Карагандинская	50	3,7	45	3,3	44	3,2	24	1,7	39	2,8
Кызылординская	10	1,4	11	1,6	8	1,1	6	0,8	7	0,9
Костанайская	72	8,2	72	8,2	44	5,0	67	7,6	50	5,7
Мангистауская	19	3,7	43	8,0	49	8,8	50	8,7	15	2,5

Павлодарская	44	5,9	48	6,4	52	6,9	85	11,3	52	6,9
С-Казахстанская	26	4,4	24	4,1	24	4,1	18	3,1	52	9,1
Юж- Казахстанская	130	5,1	93	3,6	62	2,3	31	1,1	29	1,1
г. Алматы	180	12,8	158	11,0	122	8,3	119	8,0	98	6,0
г. Астана	87	12,9	98	13,6	105	13,8	126	15,8	101	12,1

Как видно из табл. 52, 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%). Наиболее высокие показатели первичной заболеваемости в 2010 году отмечались в г. Астане – 12,9, г. Алматы – 12,8, Восточно-Казахстанской области – 10,2, Костанайской области – 8,2 на 100 тысяч населения. К 2014 году отмечается увеличение первичной заболеваемости шизофренией в Северо-Казахстанской (на 106,8%), Западно-Казахстанской (на 60%) и Павлодарской (на 17%) областях, во всех остальных областях произошло снижение показателя, наиболее высокие темпы снижения зарегистрированы в Южно-Казахстанской (на 78,4%), Атырауской (на 74,6%), Актыубинской (на 53,8%) областях и г. Алматы (на 53,1%).

В табл. 53 представлены сравнительные данные по первичной заболеваемости шизофренией и ее удельный вес в структуре заболеваемости всеми психическими расстройствами в РК и РФ.

Таблица 53 – Показатели первичной заболеваемости шизофренией
(на 100 тыс. населения) в Республике Казахстан
и Российской Федерации в 2010–2014 гг.

	2010	2011	2012	2013	2014
Первичная заболеваемость всеми ПР					
Казахстан	122,2	114,4	101,7	90,5	58,9
Россия	349,2	335,6	328,0	319,8	308,7
Первичная заболеваемость шизофренией					
Казахстан	6,3	5,6	4,9	5,0	4,3
Россия	9,9	9,2	8,9	8,7	8,5
Удельный вес шизофрении в структуре заболеваемости всеми ПР (%)					

Казахстан	5,1	4,9	4,8	5,5	7,3
Россия	2,8	2,7	2,7	2,7	2,8

Как видно из приведенных в табл. 53 данных, показатели первичной заболеваемости всеми психическими расстройствами в Республике Казахстан 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 остается в целом стабильным, то в РК можно видеть отчетливую тенденцию к росту этого показателя в последние годы.

В Приложении 4 и в таблице 54 приводятся статистические данные по общей заболеваемости психическими и поведенческими расстройствами в Республике Казахстан по данным психоневрологических учреждений (Статистические сборники, 2010–2014). В соответствии с приказом Министерства Здравоохранения Республики Казахстан № 663 от 28 сентября 2012 года, с 2012 года диспансерный контингент больных с психическими и поведенческими расстройствами разделены на 2 группы:

1. контингент больных, находящихся на динамическом наблюдении;
2. контингент больных, находящихся на консультативном наблюдении, которые через 12 месяцев наблюдения могут быть «сняты» с данного вида наблюдения или переведены на динамическое наблюдение.

В связи с этим с 2012 года в показатели общей заболеваемости входят

только больные, находящиеся на динамическом наблюдении, чем и обусловлена значительная разница в данных 2010–2011 и 2012–2014 гг.

Таблица 54 – Общая заболеваемость психическими и поведенческими расстройствами в Республике Казахстан в 2010–2014 гг.

Области	2010		2011		2012		2013		2014	
	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.
Республика Казахстан	294578	1791,6	287832	1726,1	198399	1173,3	195575	1139,7	193648	1111,8
Акмолинская	13529	1845,2	13086	1789,4	12447	1698,8	12056	1638,9	10933	1484,3
Актюбинская	9795	1259,8	9948	1265,2	6747	847,8	6897	852,6	6951	845,0
Алматинская	20104	1073,2	20151	1055,3	19757	1014,9	19714	993,4	18231	948,5
Атырауская	5540	1041,4	5767	1062,1	4590	826,7	4532	798,2	5368	923,1
В-Казахстанская	30101	2153,1	29224	2094,8	23008	1650,9	22521	1615,6	21695	1554,6
Жамбылская	21415	2046,3	19326	1830,1	9051	845,9	8826	813,8	8402	764,7
З-Казахстанская	15787	2595,3	15686	2561,0	7003	1133,7	6462	1035,4	5770	916,0
Карагандинская	33522	2478,7	32964	2427,2	24547	1801,2	24615	1797,1	24534	1780,0
Кызылординская	16105	2298,7	16378	2297,1	13090	1801,3	12726	1720,2	11176	1484,0
Костанайская	25753	2921,2	25007	2843,0	13893	1578,9	14176	1609,6	14551	1650,9
Мангистауская	6515	1242,8	6726	1232,5	6207	1093,2	5693	969,2	5622	926,3
Павлодарская	22773	3051,9	22180	2968,8	9094	1214,2	9024	1198,7	8503	1125,0
С-Казахстанская	13921	2362,3	10604	1816,9	7836	1352,2	6699	1163,4	7041	1231,4
Юж-Казахстанская	30409	1184,3	32094	1224,3	24584	917,7	25024	915,5	28195	1011,2
г. Алматы	20267	1433,3	19845	1338,3	11483	778,3	11300	749,6	11189	681,3
г. Астана	9042	1297,1	8846	1190,7	5062	650,5	5310	652,0	5487	643,4

Как видно из табл. 54, в Республике Казахстан 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). В разных областях республики темпы динамики общей заболеваемости в 2012–2014 гг. были неравномерными, в некоторых областях был зафиксирован небольшой положительный прирост (например, в Актюбинской, Атырауской, Костанайской, Южно-Казахстанской и г. Астане), а в остальных областях наблюдалось снижение показателей.

Данные общей заболеваемости шизофренией в РК приведены в табл. 55.

Таблица 55 – Общая заболеваемость шизофренией
в Республике Казахстан (2010–2014 гг.)

Области	2010		2011		2012		2013		2014	
	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.
Республика Казахстан	40418	245,8	39242	235,3	36629	216,6	37254	217,1	37186	213,5
Акмолинская	1780	242,8	1761	240,8	1724	235,3	1685	229,1	1850	251,2
Актюбинская	1686	216,8	1707	217,1	1524	191,5	1523	188,2	1488	180,9
Алматинская	3566	190,4	2789	146,1	2786	143,1	2789	140,5	2640	137,4
Атырауская	1145	215,2	1159	213,4	1091	196,5	1086	191,3	1075	184,9
В-Казахстанская	4191	299,8	4039	289,5	3681	264,1	3754	269,3	3871	277,4
Жамбылская	2601	248,5	2567	243,1	2241	209,5	2234	206,0	2126	193,5
З-Казахстанская	1761	289,5	1730	282,4	1399	226,5	1292	207,0	1164	184,8
Карагандинская	3921	289,9	3859	284,1	3411	250,3	3410	248,9	3408	247,3
Кызылординская	1177	168,0	1138	159,6	1076	148,1	1844	249,2	1612	214,0
Костанайская	2921	331,3	2881	327,5	2665	302,9	2788	316,6	2909	330,0
Мангистауская	1111	211,9	1162	212,9	1126	198,3	1170	199,2	1146	188,8
Павлодарская	2766	370,7	2673	357,8	2382	318,0	2381	316,3	2289	302,8

С-Казахстанская	1993	338,2	1891	324,0	1902	328,2	1691	293,7	1695	296,4
Юж-Казахстанская	3867	150,6	3832	146,2	3817	142,5	3832	140,2	4129	148,1
г. Алматы	4403	311,4	4349	299,9	4237	287,2	4143	274,8	4082	248,5
г. Астана	1529	219,3	1705	229,5	1567	201,4	1632	200,4	1702	199,6

Как видно из табл. 55, 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%). Наиболее высокие показатели общей заболеваемости на протяжении всех пяти лет отмечались в Павлодарской, Северо-Казахстанской, Костанайской, Восточно-Казахстанской областях и г. Алматы, наиболее низкие – в Алматинской и Южно-Казахстанской областях. В Кызылординской и Акмолинской областях за 5 лет зафиксирован прирост общей заболеваемости шизофренией (на 27,4% и 3,5% соответственно), в остальных регионах показатели снизились и в относительных, и в абсолютных (в большинстве регионов) значениях.

В табл. 56 представлены сравнительные данные по общей заболеваемости шизофренией и ее удельный вес в структуре заболеваемости всеми психическими расстройствами в РК и РФ.

Таблица 56 – Показатели общей заболеваемости шизофренией
(на 100 тыс. населения) в Республике Казахстан
и Российской Федерации в 2010—2014 гг.

	2010	2011	2012	2013	2014
Общая заболеваемость всеми ПР					
РК	1791,6	1726,1	1173,3	1139,7	1111,8
РФ	2931,7	2892,5	2855,7	2855,6	2802,4
Общая заболеваемость шизофренией					
РК	245,8	235,3	216,6	217,1	213,5
РФ	352,0	349,8	344,8	342,8	339,5
Удельный вес шизофрении в структуре заболеваемости всеми ПР (%)					
РК	13,7	13,6	18,5	19,0	19,2

РФ	12,0	12,1	12,1	12,0	12,1
----	------	------	------	------	------

Как видно из приведенных в табл. 56 данных, 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%.

При сравнении показателей заболеваемости шизофренией с другими странами Европейского региона (см. Приложение 3), можно заключить, что в РК зарегистрированная заболеваемость шизофренией оказывается значительно ниже, чем в большинстве стран Европейского региона. Наиболее близкими к РК по значению этого показателя являются Соединенное королевство (0,295 на 1000 населения) и Мальта (0,296 на 1000 населения).

Таким образом, результаты эпидемиологических исследований показывают снижение показателей общей и первичной заболеваемости шизофренией в Республике Казахстан. Важно отметить, что при этом в РК доля больных с шизофренией (как впервые выявленных, так и находящихся под наблюдением в психиатрических учреждениях страны), оказывается существенно выше, чем в России.

Приведенные данные могут свидетельствовать, скорее, не об истинном уменьшении психиатрической заболеваемости, а о снижении выявляемости больных с психическими расстройствами, в частности, с шизофренией. Эта тенденция может быть связана с недостаточным ресурсным обеспечением психиатрической службы, несмотря на повышение профессионального уровня врачей-психиатров путем постоянного участия на съездах и конференциях и мастер-классов с участием ведущих зарубежных ученых и использованием в своей практике современных диагностических критериев МКБ-10.

6.4. Организация стационарной психиатрической помощи больным шизофренией в Республике Казахстан и анализ показателей ее эффективности

В современном мире организация помощи и лечение больных шизофренией остаётся одной из актуальных задач. Это обусловлено как довольно высокой распространённостью заболевания, так и наиболее тяжёлой и ранней инвалидизацией больных. Несмотря на качественный рост оказания психиатрической помощи как в диагностическом, так и лечебно-реабилитационном плане, уровень заболеваемости шизофренией во всем мире остаётся довольно высоким. По данным ВОЗ (2001), ежегодно 19–20 больных шизофренией из 10 000 населения нуждаются в стационарной психиатрической помощи. И этот показатель во всем мире остаётся практически неизменным на протяжении длительного времени, несмотря на возросший уровень психиатрической внебольничной и стационарной помощи. Подробно данные литературы по этой проблеме были рассмотрены в главе 1.

Стационарная помощь больным шизофренией в Республике Казахстан оказывается сетью стационарных психиатрических больниц и отделений, их

структура была подробно рассмотрена в разделе 6.2. Госпитализация в психиатрический стационар регламентируется ст. 125 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения». Поступление пациентов в стационар может осуществляться в порядке экстренной или неотложной госпитализации бригадой скорой психиатрической помощи или санитарным транспортом по направлению амбулаторной психиатрической службы; в плановом порядке – по направлению амбулаторной психиатрической службы. Госпитализация возможна также при самообращении пациента в приемный покой психиатрической больницы при наличии экстренных показаний (выраженная психотическая симптоматика, представляет опасность для себя или окружающих). При наличии показаний для госпитализации врач приемного покоя принимает больного на стационарное лечение. При отсутствии экстренных показаний пациенту рекомендует обратиться в плановом порядке в амбулаторную службу.

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 (табл. 57).

Как видно, из табл. 57, 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 (Гурович И.Я. и др., 2012). В странах Евросоюза (см. Приложение 3), в этот же период времени средний срок лечения в стационаре больного шизофренией составлял: в Соединенном

Королевстве 131,7 дней, в Чешской Республике – 89,2 дней, в Финляндии – 70,9 дней, Словении – 61 день, Швейцарии – 52,5 дня.

Наибольшая в РК длительность пребывания отмечена в 2010 году в Атырауской (126,0) и Акмолинской (100,3) областях. При этом в этих же областях произошло наибольшее снижение средней длительности пребывания на койке выбывшего больного шизофренией к 2014 году – до 63,9 и 85,3 дней соответственно. Наименьшая же средняя длительность лечения оказалась в РНПЦППН, составляя в 2010 г. 40,5 дней, в 2014 г. – 32,9 дней.

Таблица 57 – Средняя длительность пребывания на койке выбывшего больного шизофренией (в днях)

Наименование областей	Годы				
	2010	2011	2012	2013	2014
Республика Казахстан	77,6	73,0	70,1	72,3	69,2
Акмолинская	100,3	83,7	71,2	95,7	85,3
Актюбинская	67,4	61,6	56,9	54,2	62,6
Алматинская	39,7	54,6	33,2	51,5	51,8
Атырауская	126,0	83,5	87,7	68,4	63,9
В-Казахстанская	123,1	80,4	85,2	80,1	77,8
Жамбылская	51,8	55,6	58,6	58,7	57,9
З-Казахстанская	66,6	58,3	62,6	59,7	64,2
Карагандинская	67,7	69,1	60,5	59,2	52,3
Кызылординская	66,9	63,0	57,6	71,0	64,4
Костанайская	77,3	73,7	74,9	76,6	76,0
Мангистауская	71,0	56,3	68,2	61,3	54,7
Павлодарская	68,1	68,7	74,9	68,1	68,7
С-Казахстанская	63,1	59,6	55,4	54,4	51,3
Ю-Казахстанская	54,9	57,0	65,4	60,9	59,8
г. Алматы	49,5	47,9	30,0	42,1	51,9
г. Астана	63,7	64,5	57,6	48,5	51,6

Представленные 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. Совершенствование методов обследования больных, переход на принципы рациональной психофармакотерапии, улучшение преемственности между амбулаторно-поликлиническими учреждениями и стационарами также сокращает сроки пребывания больных на койках. Взаимодействие всех этих факторов определяет в конечном итоге среднюю длительность стационарного лечения, снижение этого показателя по сравнению с предыдущими годами.

Данные о повторности поступления больных шизофренией в психиатрические стационары представлены в таблице 58.

Таблица 58 – Процент повторных в течение года госпитализаций больных шизофренией в психиатрические стационары РК

Наименование областей	Годы				
	2010	2011	2012	2013	2014
Республика Казахстан	57,5	58,2	59,2	57,6	38,4
Акмолинская	44,2	47,2	49,4	58,7	57,9
Актюбинская	66,3	91,0	94,4	93,5	89,8
Алматинская	95,9	93,3	79,2	91,8	43,6
Атырауская	25,5	25,1	27,1	28,6	98,7
В-Казахстанская	61,2	71,0	69,3	70,4	67,5
Жамбылская	47,4	47,6	52,1	48,7	47,9
З-Казахстанская	95,2	96,5	99,2	99,2	49,8
Карагандинская	18,3	31,4	36,7	26,4	33,8
Кызылординская	93,7	47,6	51,7	52,8	37,1
Костанайская	19,7	18,5	37,8	16,2	35,5
Мангистауская	41,2	30,0	11,8	30,8	28,8
Павлодарская	89,1	88,5	93,6	99,0	24,9

С-Казахстанская	34,5	23,7	30,0	32,6	30,8
Ю-Казахстанская	86,8	86,8	98,2	95,4	12,3
г. Алматы	27,6	27,9	21,6	6,9	1,2
г. Астана	85,8	83,3	88,2	88,2	24,8
Республиканские учр.	14,3	10,9	13,8	9,6	13,6
В т.ч. РПБСТИН	8,2	5,8	2,6	13,5	-
РНПЦПН	15,1	12,4	14,9	9,0	0,2

Эффективность оказания психиатрической помощи в стационаре больным шизофренией в Республике Казахстан отражается также в динамике показателей регоспитализаций. Как видно из табл. 58, 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% (Волгина Ф.М. и др., 2010) до 26,9% (Гурович И.Я. и др., 2012).

В РК чрезвычайно высокая частота регоспитализаций в 2010 году отмечалась в Алматинской (95,9%), Западно-Казахстанской (95,2%), Кызылординской (93,7%), Павлодарской (89,1%), Южно-Казахстанской (86,8%) областях и в г. Астана (85,8%). Самый низкий процент повторных госпитализаций на протяжении всех лет отмечался в г. Алматы. Наибольшее снижение показателя повторности госпитализации больных шизофренией с 2010 года по 2014 годы произошло в Алматинской (с 95,9% до 43,6% соответственно), З-Казахстанской (с 95,2% до 49,8%), Кызылординской (с 93,7% до 37,1%), Павлодарской (с 89,1% до 24,9%), Ю-Казахстанской (с 86,8% до 12,3%) областях, в городах Алматы (с 27,6% до 1,2%) и Астана (с 85,8% до 24,8% соответственно). Увеличение повторности поступления больных шизофренией было отмечено в Атырауской (с 25,5% до 98,7%), Карагандинской (с 18,3% до 33,8%) и Костанайской (с 19,7% до 35,5% соответственно) областях.

Таким образом, в динамике за 5 лет, в результате совершенствования организации и оказания психиатрической помощи, в том числе с использованием описанных в предыдущих главах научных подходов, в

республике удалось добиться снижения показателя повторных в течение года госпитализаций в 1,5 раза. Тем не менее, в целом по РК более трети пациентов, страдающих шизофренией, после выписки вновь в том же году поступают в психиатрический стационар. Пациенты, у которых регоспитализации являются частыми (ежегодными) или сверхчастыми (две и более в течение года), формируют группу, для которой психиатрическая помощь является неэффективной. Если рассматривать каждую регоспитализацию как неудачу лечебно-реабилитационных мероприятий, то становится ясно, что она является слишком затратной альтернативой малоэффективной внебольничной помощи. Поэтому одной из задач развития современной психиатрической помощи должно быть снижение риска повторных госпитализаций.

Согласно исследованию Волгиной Ф.М. и соавт. (2010), причинами повторных госпитализаций часто бывает отсутствие четкого выполнения предписаний врача, критики к болезни и поддержки ближайшего окружения. На основании полученных данных авторы делают вывод, что у 78% пациентов, страдающих шизофренией и поступающих в стационар, имеет место отказ от поддерживающей терапии. Для снижения риска повторных госпитализаций необходима оптимизация фармакотерапии, дифференцированная разработка активных форм психосоциальной помощи с учетом клинико-эпидемиологических и социально-демографических особенностей конкретного региона.

Психические расстройства являются второй по значимости причиной бремени болезней после заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным ВОЗ (2006), среди всех хронических заболеваний на психические расстройства приходится более 40%. На их долю приходится 19,5% всех лет жизни, утраченных в результате инвалидности (DALYs). Анализ структуры и динамики инвалидности вследствие психических заболеваний является важным звеном, позволяющим, с одной стороны, оценивать и планировать фармакоэкономические потребности, а, с другой, – потребности в развитии

психосоциотерапевтических мероприятий для контингентов больных, страдающих психическими расстройствами.

Подробные сведения о динамике инвалидности (в общем контингенте психически больных и в контингенте больных с шизофренией) представлены в Приложении 4. Общие данные о динамике инвалидности в связи с психическими заболеваниями в РК в 2010–2014 гг. представлены в таблице 59.

Таблица 59 – Динамика показателей инвалидности вследствие психических расстройств в Республике Казахстан

Показатели		Годы					% прироста
		2010	2011	2012	2013	2014	
Общее число инвалидов в связи с психическими заболеваниями	Абсолютное число	76 296	83 129	82 461	88 767	90 580	18,7
	На 100 000 населения	464,0	498,5	487,7	517,3	520,0	12,1
	На 100 диспансерных больных	25,9	28,9	41,6	45,4	46,8	80,7
Число инвалидов в связи с шизофренией	Абсолютное число	23 521	24 139	21 813	25 906	25 877	10,0
	На 100 000 населения	143,1	144,8	129,0	151,0	148,6	3,8
	На 100 диспансерных больных с шизофренией	44,1	45,7	45,6	53,9	54,5	23,6
Число психически больных, признанных инвалидами впервые в жизни	Абсолютное число	2945	2985	2526	3282	2601	-11,7
	На 100 000 населения	18,0	18,0	15,0	19,3	15,0	-16,7
Число больных шизофренией, признанных инвалидами впервые в жизни	Абсолютное число	931	949	731	908	696	-25,2
	На 100 000 населения	5,7	5,7	4,4	5,3	4,0	-29,8

Как видно из табл. 59, 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 упоминавшимся 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. Данные о динамике этого показателя за 5 лет в РК и ее областях представлена в таблице 60.

Как видно из табл. 60, 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, и в дальнейшем оставались достаточно стабильными на уровне 0,4 случаев на 100 тысяч населения. В ряде областей, где наблюдалась некоторая

противоречивая динамика снятия пациентов с психиатрического учета, этот показатель, тем не менее, обнаружил положительный прирост. В Акмолинской, Алматинской, В-Казахстанской, З-Казахстанской, Жамбылской, Костанайской, Мангистауской, Павлодарской, Ю-Казахстанской областях и городе Астана значительного повышения или понижения количества больных с шизофренией, снятых с учета, с 2010 по 2014 годы, не происходило. А в городе Алматы, например, произошло заметное повышение количества больных с шизофренией, снятых с учета, а именно – с 0,1 в 2010 году до 0,6 в 2014 году. Исключения составили лишь Кызылординская область, где показатель снизился с 0,9 в 2010 году, до 0,4 в 2014 году, и Актюбинская область – с 0,2 до – 0,1 соответственно.

Таблица 60 – Больные шизофренией, снятые с учета в связи с выздоровлением или стойким улучшением

Наименование областей	на 100 тыс. населения				
	2010	2011	2012	2013	2014
Республика Казахстан	0,2	0,4	0,4	0,3	0,4
Акмолинская	0,7	0,9	0,7	0,6	0,9
Актюбинская	0,2	0,9	0,1	0,1	0,1
Алматинская	0	0,2	0,1	0,2	0,2
Атырауская	0,1	0,5	0,5	0	0,4
В-Казахстанская	0,1	0,2	0,3	0,3	0,2
Жамбылская	0,2	0,5	0,5	0,3	0,2
З-Казахстанская	0	0,05	0	0	Нет данных
Карагандинская	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1
Кызылординская	0,9	1,1	1,2	0,5	0,4
Костанайская	0,3	0,8	0,4	0,4	0,4
Мангистауская	0	0,3	0,3	0,3	0,2
Павлодарская	0,7	1,0	1,1	0,7	0,9
С-Казахстанская	0,7	0,1	0,05	0,3	Нет данных
Ю-Казахстанская	0,3	0,2	0,6	0,3	0,2

г. Алматы	0,1	0,2	0,2	0,6	0,6
г. Астана	0	0,3	0	0,3	0,1

В целом полученные данные подтверждают хроническое течение шизофрении – именно поэтому с учета снимается небольшое количество больных, и не отмечается роста числа больных со стойкой ремиссией. В этом контексте показатели отражают недостаточное качество оказываемой специализированной психиатрической помощи и невысокую эффективность терапевтических и реабилитационных мероприятий в отношении лиц, страдающих шизофренией, что может способствовать хронизации течения заболевания и последующей инвалидизации больных.

С целью выявления взаимосвязей между обеспеченностью врачами-психиатрами и показателями, отражающих эффективность деятельности психиатрической службы, был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Были предприняты попытки выявить взаимосвязь между следующими показателями: обеспеченностью врачами-психиатрами (на 10 тыс. населения), выявляемостью шизофрении (первичной заболеваемостью в расчете на 100 тыс. населения), числом больных шизофренией, снятых с учета в связи с выздоровлением или выраженным улучшением (на 100 тыс. населения), средним сроком стационарного лечения и показателем повторных госпитализаций больных шизофренией. Эти данные были проанализированы по 16 районам РК за период с 2010 года по 2014 год. Данные анализа представлены в табл. 61.

Как видно из табл. 61, были выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи между показателем обеспеченности врачами-психиатрами и выявляемостью шизофрении и средним сроком стационарного лечения, а также между средним сроком лечения и количеством снятых с наблюдения больных в связи с выздоровлением или выраженным улучшением. Эти результаты позволяют говорить о том, что в

областях с лучшей обеспеченностью врачами-психиатрами более высока выявляемость шизофрении. В этих же регионах больные шизофренией дольше лечатся в психиатрических стационарах и, по-видимому, лечатся более успешно, поскольку здесь чаще наблюдается их выздоровление или выраженное улучшение состояния, не требующее дальнейшего динамического наблюдения со стороны психиатрической службы.

Таблица 61 – Взаимосвязь показателей деятельности психиатрической службы с показателем обеспеченности врачами-психиатрами

		Обеспеченность врачами	Выявляемость	Выздоровление	Средний срок лечения в стационаре	Повторные госпитализации в данном году
Обеспеченность врачами	r_s	1,000	0,303**	0,027	0,373**	0,165
	p		0,006	0,814	0,001	0,143
	N	80	80	80	80	80
Выявляемость	r_s	0,303**	1,000	0,040	0,069	-0,182
	p	0,006		0,727	0,545	0,107
	N	80	80	80	80	80
Выздоровление	r_s	0,027	0,040	1,000	0,350**	-0,055
	p	0,814	0,727		0,001	0,628
	N	80	80	80	80	80
Средний срок лечения в стационаре	r_s	0,373**	0,069	0,350**	1,000	-0,009
	p	0,001	0,545	0,001		0,934
	N	80	80	80	80	80
Повторные госпитализации в данном году	r_s	0,165	-0,182	-0,055	-0,009	1,000
	p	0,143	0,107	0,628	0,934	
	N	80	80	80	80	80

Примечание: ** – Корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).

Сопоставление данных об обеспеченности различных территориальных образований врачами-психиатрами с показателями первичной заболеваемости и снятия больных шизофренией с учета в связи с выздоровлением или стойким улучшением, выявило недостаточное

ресурсное обеспечение психиатрической службы в ряде областей республики, что является основанием для разработки комплекса мер по привлечению квалифицированных кадров.

Таким образом, исследование динамики заболеваемости психическими расстройствами и других ключевых показателей, определение круга основных проблем, имеющих 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 комплаентность и формирующих лучший ответ на терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность мер по совершенствованию психиатрической службы определяется необходимостью предупреждения отрицательных социально-значимых последствий психических болезней и снижения общих финансовых затрат при оказании психиатрической помощи. Наряду с прямыми затратами, связанными с лечением и инвалидизацией психически больных, следует учитывать и косвенные потери. Психически больные часто не способны получить достаточное образование, создать или поддерживать семью, выполнять квалифицированную работу. До 30% больных с хроническими психическими заболеваниями злоупотребляют алкоголем или наркотиками. В результате рост психической патологии сопряжен с ростом преступности, безработицы, бездомности, распространением других социально-значимых заболеваний и прочих негативных явлений.

По данным международных эпидемиологических исследований, у 40–46% больных шизофренией отмечается неблагоприятное течение и исход заболевания, частая инвалидизация и повышенная смертность в сочетании с необходимостью получения постоянной психиатрической помощи. Социально-экономическая значимость данной патологии определяется зависимостью больных шизофренией от стационарного лечения, обусловленного психотическим состоянием, реальностью самоповреждения и причинением вреда окружающим. Значительная часть больных с хроническим течением болезни находятся в психиатрических стационарах, более четверти больных частично или полностью нетрудоспособны. В системе психиатрической помощи существуют недостатки, связанные с общими причинами (финансовыми, кадровыми, организационными), и недостаточно завершенными мероприятиями по сокращению стационарной помощи в рамках проводимой деинституциализации.

Длительно и часто стационарирующиеся больные шизофренией являются достаточно трудным контингентом пациентов и на основе биопсихосоциального подхода требуют комплексного применения

психофармакотерапии, психотерапии, активной психологической и социальной реабилитации.

Шизофрения характеризуется различными клиническими проявлениями, что затрудняет подбор конкретного нейролептика, наиболее подходящего для лечения каждого болезненного случая, особенно у больных шизофренией с преобладанием негативных нарушений в клинической картине, кроме того, на практике часто имеет место комбинированный прием препаратов.

В Республике Казахстан более половины больных параноидной шизофренией после выписки из стационара нарушают режим поддерживающей психофармакотерапии. Факторы, влияющие на соблюдение режима терапии, представляют собой разнородную группу, включающую характеристики социального функционирования, самого заболевания и проводимой психофармакотерапии. Факторами, негативно влияющими на соблюдение режима поддерживающей терапии больными параноидной шизофренией, является длительность заболевания, частота госпитализации в психиатрический стационар, наличие группы инвалидности, а также полипрагмазия.

В Республике Казахстан применение оригинальных атипичных антипсихотиков ограничено их высокой стоимостью по сравнению с типичными нейролептиками. Современный фармацевтический рынок Казахстана насыщен разнообразными генерическими копиями психотропных средств, характеризующимися невысокой стоимостью со сравнимой клинической эффективностью. Сопоставимые по эффективности и безопасности с оригинальными препаратами, генерики вследствие экономической доступности предпочитают и население, и государство при закупках.

Деинституционализация психиатрии, 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. Совместные фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования имеют важную научно-практическую роль в психиатрии в связи с необходимостью повышения качества специализированной психиатрической помощи на фоне ограниченного финансирования.

В этих условиях актуальным является проведение фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований, повышающих возможности терапевтических результатов больных шизофренией с использованием ресурсосберегающего потенциала эффективных и безопасных антипсихотических препаратов при научном обосновании клинической целесообразности реструктуризации психиатрического/фармацевтического бюджета для внедрения стандартов психофармакотерапии и совершенствовании оказания психиатрической помощи больным шизофренией в условиях стационара. В связи с этим целью настоящего исследования явилось научное обоснование и разработка направлений совершенствования стационарной психиатрической помощи больным шизофренией в Республике Казахстан в современных условиях.

Исходя из цели, были сформулированы следующие задачи исследования:

1. Изучить современные подходы к организации, оказанию стационарной медицинской помощи и 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 шизофрений.

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

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

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

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

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 отечественных и зарубежных учёных в области психиатрии и менеджмента в здравоохранении, 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.

В работе были использованы клинический, катамнестический, клинко-психологический (психометрический), клинко-эпидемиологический, клинко-экономический, фармако-эпидемиологический, фармакоэкономический, статистический методы исследования.

Для реализации цели и задач исследования была разработана специальная программа, включающая пять 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 отчётно-статистических форм, число единиц наблюдения составило более 800 000 человек.

В задачи исследования входило изучение и анализ с использованием «индикаторов качества» практики назначения антипсихотиков и корректоров, а также оценка рациональности фармакотерапии при стационарном лечении больных шизофренией. С помощью индикаторов качества 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.

По результатам проведенного анализа среднее число назначенных лекарственных средств на одного больного составляло более 5–6 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%.

В большинстве изученных случаев лечения (62%) обнаруживалась полипрагмазия; из всех назначенных препаратов среднее число антипсихотиков составляло 3,2 на одного больного. Назначение нескольких антипсихотиков, возможно, объяснялось неправильным стремлением врачей «усилить» антипсихотический эффект. 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 составляли более 30%. В практике назначений применялись чаще такие традиционные нейролептики, как хлорпромазин и галоперидол, которые назначались с первых дней поступления пациента в клинику и преследовали цель подавления психомоторного возбуждения и нивелирование негативных симптомов заболевания. Помимо достижения седативного эффекта, эти препараты вызывали в качестве побочных эффектов тяжелые экстрапирамидные расстройства.

Препараты второго поколения использовались заметно реже – их доля составляла порядка 20%. Несмотря на применение атипичных антипсихотиков, профилактическая коррекция побочных эффектов проводилась необоснованным назначением многих групп таких препаратов, 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 бесспорным целесообразность предпочтительного назначения больным 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.

Современные рекомендации по медикаментозной терапии больных шизофренией предполагают увеличение доли атипичных антипсихотиков второго поколения и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина среди назначаемых антипсихотиков и антидепрессантов, снижение частоты применения транквилизаторов. Реализация соответствующих рекомендаций позволит рационально применять антипсихотические препараты в лечении

шизофрении, уменьшить количество побочных эффектов, значительно снизить частоту полипрагмазии.

Несмотря на назначение атипичных антипсихотиков, коррекция побочных эффектов на практике проводится необоснованным назначением многих групп препаратов, таких как антипаркинсонические препараты, ноотропы, витамины, аналептики. Предпочтительно назначать больным шизофренией атипичные антипсихотические препараты, которые показали большую клиническую эффективность и безопасность при хроническом применении и улучшают качество жизни, являющееся важнейшей биопсихосоциальной характеристикой исхода шизофрении.

Использование «индикаторов качества» в практике назначения лекарственных средств позволяет выявить наиболее распространенные ошибки в фармакотерапии шизофрении, позволяет сделать дальнейшую коррекцию в назначениях, с целью рационального и безопасного использования традиционных и атипичных антипсихотиков.

Полученные результаты сравнительного анализа эффективности и безопасности антипсихотиков I и II поколения при лечении острых психотических эпизодов в рамках шизофрении позволяют говорить о хорошей эффективности арипипразола, палиперидона и амисульприда – в 68%, 77% и 67% случаев соответственно. Вместе с тем, распределение пациентов по уровню эффективности терапии указывает, что наибольший антипсихотический эффект эти 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 галлюцинаторно-параноидными проявлениями и отсутствием очерченных аффективных (маниакальных и депрессивных) расстройств.

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

Из результатов исследования биологической и терапевтической эквивалентности двух препаратов рисперидона (оригинального раствора для приема внутрь и генеричекой копии – таблеток «Сизодон») видно, что все параметры, характеризующие всасывание рисперидона, его распределение и элиминацию в организме при приеме изучаемых лекарственных форм для раствора рисперидона и таблеток рисперидона различны, причем эти различия связаны с более высокими значениями абсорбции, распределения и элиминации в организме 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».

Полученные в проведенных исследованиях 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.

В дальнейшем были проведены три сравнительных клинико-экономических исследования, базировавшиеся на фармакоэкономическом моделировании или создании «дерева решений». Оценка дерева решений осуществлялась по двум параметрам: приносимая выгода (в денежном или эффективном эквиваленте) и вероятность реализации решения. Значение результата получалось умножением выгоды результата на его вероятность. Дополнительно оценивалась стоимость каждого узла решений.

Оптимальным является опция с наиболее эффективным выгодным результатом и наименьшей стоимостью решения. Плюсы данной методики в ее наглядности – при построении дерева решений получается максимальное количество решений и результатов, каждый из которых оценивается и анализируется. Методика позволяет оценить возможные последствия решений, оценить риски, и дает принять решение на основе существующей информации, а также и на основе предположений.

Основные клинические параметры, использованные для проведенных фармакоэкономических исследований, включали значения клинических параметров (показатели комплаентности, эффективности, переносимости, частота рецидивов и побочных эффектов, а также сопутствующая терапия). Данные были получены на основе результатов сравнительных исследований антипсихотических средств по клинической эффективности и безопасности.

В экономическую оценку были включены все прямые медицинские затраты на лечение шизофрении. Для расчета общей стоимости лечения шизофрении каждым из исследуемых препаратов (галоперидол, палиперидон, арипипразол) оценивали не только прямые и косвенные затраты, связанные с терапией, но и стоимость «неудачи», то есть затраты, которые несет клиника в том случае, если пациент не отвечает на начальную терапию и требует изменений либо режима дозирования препарата, либо его смены, либо коррекции побочных эффектов. Исходя из стоимости препаратов, стоимости одного дня госпитализации в клинике, а также принимая во внимание эффективность терапии, от которой зависела длительность пребывания пациентов в клинике, и учитывая стоимость назначенных им медикаментов, рассчитывалась стоимость «успеха» и «неудачи» терапии шизофрении галоперидолом, палиперидоном и арипипразолом.

Эффективность затрат на лечение шизофрении в зависимости от стартовой терапии составила 100 109 тенге для палиперидона, 178 917 тенге для арипипразола и 97 674 тенге для галоперидола. Учитывая более высокую эффективность палиперидона, стоимость лечения шизофрении палиперидоном и галоперидолом одинакова, но с разной эффективностью, которая составляет 77% для палиперидона и только 48% для галоперидола. С этой точки зрения палиперидон является препаратом, обеспечивающим оптимальное соотношение стоимость/эффективность при лечении

шизофрении в условиях, сложившихся на современном фармацевтическом рынке Республики Казахстан.

Клинико-экономический показатель стоимости-эффективности составил для амисульприда 427 024 тенге, рисперидона - 898 738 тенге. Стоимостные показатели у амисульприда оказались меньше, чем у рисперидона, что было обусловлено большей эффективностью и безопасностью амисульприда, лучшим терапевтическим ответом по сравнению с рисперидоном. Проведенный анализ показывает, что амисульприд представляет собой наиболее фармакоэкономически эффективный вариант лечения больных шизофренией, ранее перенесших рецидивы и потребовавших госпитализации.

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 при использовании таблеток рисперидона обусловлена высокой частотой смены препарата, продолжительной госпитализацией и высокой стоимостью коррекции побочных эффектов препарата.

Отсутствие фармакокинетической эквивалентности привело к существенной разнице в клинической эффективности раствора и таблеток рисперидона. В первую очередь это касается уровня комплаентности пациентов: у подавляющего большинства (74%) больных, принимавших таблетки рисперидона, лечение было прервано из-за недостаточной эффективности и большого числа побочных эффектов и только 26% больных

оставались комплаентными в течение всего периода исследования. Для сравнения, 64% больных, которым был назначен оральный раствор рисперидона, продолжали принимать этот препарат в течение 12 месяцев, демонстрируя высокую эффективность и безопасность лечения.

Невысокая клиническая эффективность таблеток рисперидона приводит к очень неблагоприятному соотношению стоимости и эффективности терапии этим препаратом. Стоимость одного успешно пролеченного больного в 2,7 раза выше по сравнению со стоимостью успешной терапии шизофрении раствором рисперидона.

Исходя из задач исследования, 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 курацией 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 качества 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 развития Республики Казахстан от 6 декабря 2016 года № 1037 «Об утверждении Положения о Формулярной комиссии Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан»).

Основной задачей Формулярной комиссии Министерства является разработка и обновление Казахстанского национального лекарственного формуляра – перечня лекарственных средств с доказанной клинической эффективностью и безопасностью, сформированного для оказания гарантированного объема бесплатной медицинской помощи с указанием предельных цен. Национальный формуляр является обязательной основой для разработки и утверждения лекарственных формуляров в организациях здравоохранения. В психиатрических стационарах РК были созданы специальные формулярные 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.

В соответствие с целью и задачами исследования, была изучена эпидемиологическая ситуация по шизофрении и обеспеченность населения Республики Казахстан психиатрической помощью (в период с 2008 по 2013 годы) с учетом региональных особенностей. Результаты исследования показали, что 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.

В Республике Казахстан число впервые заболевших лиц, так же, как и уровень первичной заболеваемости всеми психическими расстройствами, уменьшились за пять лет практически вдвое (на 48%), первичная заболеваемость шизофренией – на 29,1%. 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 психическими расстройствами, 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 психическими расстройствами, 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 психическими расстройствами 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, 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.

Показатели общей заболеваемости всеми психическими расстройствами в РК были 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 психическими расстройствами, наоборот, превышает аналогичный общероссийский показатель. При этом в динамике за 5 лет можно было отметить тенденции, характерные для обеих стран – снижение общей заболеваемости всеми психическими расстройствами (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 психическими расстройствами 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. 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 отражалась также в динамике показателей регоспитализаций. Повторность поступления больных с шизофренией в Республике Казахстан снизилась 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 упоминавшимся 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%.

Однако, 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, имеющих 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 комплаентность и формирующих лучший ответ на терапию.

В настоящее время одной из актуальных проблем в оказании психиатрической помощи является снижение риска повторных госпитализаций в психиатрический стационар. Пациенты, у которых госпитализации являются частыми (ежегодными) или сверх частыми (две и более в течение года), формируют группу, для которых специализированная помощь оказывается малоэффективной.

Для снижения риска повторных госпитализаций необходима оптимизация фармакотерапии, дифференцированная разработка активных форм психосоциальной реабилитации с учетом клинико-эпидемиологических и демографических особенностей.

У части пациентов, страдающих шизофренией и поступающих в стационар, имеет место отказ от поддерживающей терапии. Это говорит о важности регулярного приема поддерживающей терапии, о необходимости постоянного наблюдения в динамике за такими больными на каждом этапе оказания психиатрической помощи, о проведении дополнительной работы с пациентами и их родственниками, направленной на поддержание регулярного приема поддерживающей терапии. Необходимым условием реабилитации пациентов должен являться принцип партнерства больного и

врача. Должна выработаться крепкая связка врач-пациент основанная в первую очередь на доверии друг к другу. Такой комплексный подход должен способствовать уменьшению количества повторных госпитализаций и улучшению качества оказания психиатрической помощи на всех ее этапах.

Необходимо проведение работы с пациентами, направленной на психосоциальную реабилитацию, ведение образовательных программ с пациентами и их родственниками о том, как надо воспринимать болезнь, об адаптации пациента в семье и окружающей среде, разъяснении сущности заболевания, как пациенту, так и его окружению. Так, причинами способствующими повторным госпитализациям, часто бывают отсутствие четкого выполнения предписаний врача, критики к болезни и поддержки ближайшего окружения. Нередко госпитализации приобретают социальный характер и бывают связаны с бедственным материальным положением больных, одиночеством пациентов в семье и отсутствием понимания со стороны родных.

Добиться положительного эффекта у пациентов с отказом от терапии можно максимально усилив контроль и внимание со стороны участковой службы, коррекцией поддерживающей терапии, а также направлением пациентов в дневные стационары и отделения интенсивного оказания психиатрической помощи; дифференцированной разработкой активных форм психосоциальной помощи с учетом клинико-эпидемиологических и социально-демографических особенностей пациентов, проводя психосоциальную работу с пациентами, а также усиливая заинтересованность членов семьи к предотвращению состояний предшествующих госпитализации в стационар и обращением за врачебной помощью в короткие сроки от начала обострения.

Таким образом, 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.

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 рисперидона «Рисполепт» и генерика – таблеток рисперидона для приема внутрь «Сизодон» показало отсутствие у них фармакокинетической и терапевтической эквивалентности:

- 4.1. 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.
- 4.2. Рисперидон оральный раствор обладает лучшими фармакокинетическими характеристиками, позволяющими более надежно достичь стационарного уровня концентрации препарата (явно выраженное плато на фармакокинетической кривой).
- 4.3. Рисперидон в виде раствора для приема внутрь всасывается более полно из лекарственной формы, уровень максимальной концентрации рисперидона в крови и время, в течение которого рисперидон находится в пределах терапевтической концентрации в организме, существенно выше, чем при применении таблеток рисперидона.
- 4.4. Отсутствие фармакокинетической эквивалентности приводит к существенной разнице в клинической эффективности раствора и таблеток рисперидона, что отражается в уровне комплаентности пациентов: у 74% больных, принимавших таблетки рисперидона, лечение было прервано из-за недостаточной эффективности и большого числа побочных эффектов, а 64% больных, которым был назначен оральный раствор рисперидона, продолжали принимать

этот препарат в течение 12 месяцев, демонстрируя высокую эффективность и безопасность лечения.

5. При терапии больных шизофренией более эффективным и безопасным, чем рисперидон, 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, палиперидон 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, показателей

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.

Обозначения и сокращения

1 тенге = 0,18 руб. по курсу Центрального банка РФ на 05.05.2017

5-HT₂ рецепторы – серотониновые рецепторы

ВВП – валовый внутренний продукт

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения (WHO)

КЖ – качество жизни

КТА – коэффициент типичности антипсихотиков

ЛС – лекарственные средства

ЛП – лекарственный препарат

МКБ–10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

МС – метаболический синдром

Показатели AUC для рисперидона – площадь под кривой «концентрация-время»

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СОЛС – список основных лекарственных средств

ЭПС – экстрапирамидный побочный синдром

ANOVA – дисперсионный анализ достоверности различий параметров биоэквивалентности

AUC_{0-t} – площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдений

C – концентрация рисперидона в сыворотке крови (нг/мл);

CGI–I – The clinical global impression-improvement

CGI–S – The clinical global impression-severity

CI – доверительный интервал (Confidence Interval)

C_{max} – максимальное значение

CV – коэффициент вариации

D₂, D₄ рецепторы – дофаминовые рецепторы

EUFAMI – Европейская федерация ассоциаций семей, имеющих психически больных родственников (European Federation of Associations of Families of Mental Ill People)

h – высота хроматографического пика (мм)

HDL – липопротеины высокой плотности

INN или МНН – международное непатентованное наименование

Mean – среднее арифметическое значение

MSH – наука управления для здравоохранения

OR – Соотношение шансов (Odds Ratio)

PANSS – шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale)

QALY – годы качественной жизни (quality adjusted life years)

HR – Соотношение рисков (Hazard Ratio)

SD – стандартное отклонение среднего результата

Tmax – время, при котором измерялась максимальная концентрация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абишев А. Е. Руководство по ведению психообразовательных групп при шизофрении / А. Е. Абишев. – Алматы, 2015. – 87 с.
2. Аведисова А. С. Купирующая и поддерживающая терапия шизофрении Солианом (Амисульпридом) / А. С. Аведисова, Р. В. Ахапкин // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – № 4. – С. 65–73.
3. Аведисова А. С. Применение амисульприда (солиана) при терапии больных шизофренией (по результатам наблюдательной программы СОРОС-3) / А. С. Аведисова, Т. И. Вазагаева, Р. В. Ахапкин // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 3. – С. 12–21.
4. Аведисова А. С. Шизофрения и биполярное расстройство. Вопросы клиники и терапии / А. С. Аведисова, Д. В. Ястребов. – М. : Перо, 2013. – 152 с.
5. Авруцкий Г. Я. К вопросу о клиническом прогнозе при периодической шизофрении / Г. Я. Авруцкий // Проблемы шизофрении. Вопросы клиники: сборник статей / под ред. Л. Л. Рохлина. – М. : ГНИИ психиатрии, 1962. – Т. 1. – С. 347–358.
6. Авруцкий Г. Я. Фармакотерапия психических заболеваний / Г. Я. Авруцкий, И. Я. Гурович, В. В. Громова. – М. : Медицина, 1974. – 472 с.
7. Авруцкий, Г.Я. Лечение психических больных (руководство для врачей) / Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува. – М. : Медицина, 1981. – 496 с. ; 2-е изд., перераб. и доп. – 1988. – 528 с.
8. Адильханова К. А. 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.

9. Александровский Ю. А. Психиатрия и психофармакотерапия : избранные лекции и выступления / Ю. А. Александровский. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 430 с.
10. Александровский Ю. А. Психические расстройства в общей медицинской практике и их лечение / Ю.А. Александровский. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 234 с.
11. Александровский Ю. А. Психофармакотерапия / Ю. А. Александровский. – М. : Изд. центр «Академия», 2005. – 128 с.
12. 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.
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.
14. 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.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Алтынбеков К. С. О необходимости организации психореаниматологии в психиатрических учреждениях / К. С. Алтынбеков // Судебная и социальная психиатрия. – 2012. – № 1. – С. 111–115.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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. – Ташкент, 2015. – С. 10–17.
27. 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. – Алматы, 2009. – С. 139–143.
28. 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, г. Алматы, 10-11 сентября 2009 г. – Алматы, 2009. – С. 135–139.

29. Алтынбеков К. С. Фармакоэкономические аспекты терапии шизофрении / К. С. Алтынбеков // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 6. – С. 51–55.
30. Алфимова М. В. SNAP-25 и DTNBP1 как гены-кандидаты когнитивных резервов при шизофрении / М. В. Алфимова, В. Е. Голимбет, М. В. Монахов и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 3. – С. 54–60.
31. Андреев Б. В. Атипичные антипсихотические средства нового поколения: фокус на мультирецепторности / Б. В. Андреев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013. – Т. 14, № 6. – С. 24–29.
32. Антохин Е. Ю. Протективные структуры личности и когнитивные функции у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом и их матерей / Е. Ю. Антохин, Е. А. Тимошенко // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 19–26.
33. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств / Д. Арана, Д. Розенбаум : пер. с англ. – М. : БИНОМ, 2006. – 416 с.
34. Аутохтонные непсихотические расстройства : коллективная монография / Г. Э. Мазо [и др.] ; под ред. А. П. Коцюбинского. – СПб. : СпецЛит, 2015. – 495 с.
35. Ахмерова И. Ю. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование шизофрении в Республике Башкортостан : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06, 03.02.07 / Ахмерова Инесса Юрьевна ; МГМСУ. – М., 2012. – 24 с.
36. Ашер-Сванум Х. Экономическая эффективность нескольких атипичных антипсихотиков в виде таблеток для рассасывания по сравнению со стандартной пероральной терапией при лечении шизофрении в США / Х. Ашер-Сванум, Н. Фуриак А., Лаусон и др. // Современная терапия психических расстройств. – 2012. – № 2. – С. 9–17.
37. Бабин С. М. Всероссийское объединение центров Психосоциальной Реабилитации – итоги первого года работы [Электронный ресурс] / С. М. Бабин, Р. С. Зубков, А. В. Васильева, А. М. Шлафер // Медицинская

- психология в России: электронный научный журнал. – 2012. – № 2. – Режим доступа : [http:// medpsy.ru](http://medpsy.ru)
- 38.Бабкин А. Методики принятия решений при разработке ПО [Электронный ресурс] / А. Бабкин, Е. Беляева // Открытые системы : электронный журнал. – Режим доступа : <http://www.osp.ru/os/2007/07/4392204/>.
- 39.Беккер Р. А. Эффективность амисульприда в терапии депрессивных нарушений при шизофрении и других эндогенных психозах / Р. А. Беккер, Ю. В. Быков // Дневник психиатра. – 2016. – № 2. – С. 12–16.
- 40.Белов И. Н. Внебольничные формы трудового и бытового устройства больных шизофренией на конечных этапах заболевания : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14. 00. 18 – психиатрия / Белов Игорь Николаевич ; НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН. – Томск, 1997. – 26 с.
- 41.Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М. : Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
- 42.Бобров А. Е. Медицинская психология в психиатрии (методологические и клинические аспекты) / А. Е. Бобров, Т. В. Довженко, М. А. Кулыгина // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 1. – С. 70–75.
- 43.Бойко А. С. Клинико-биологические особенности тардивной дискинезии у больных шизофренией на фоне длительной антипсихотической терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук :14.01.06 ; 14.03.03 / Бойко Анастасия Сергеевна ; НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН. – Томск, 2016. – 24 с.
- 44.Бохан Н. А. Клинический менеджмент побочных эффектов в психиатрической практике / Н. А. Бохан // Современные методы лечения, диагностики и реабилитации лиц с психическими и поведенческими расстройствами : сборник трудов Республиканской научно-практической конференции, г. Алма-Аты, 3-4 мая 2007 г. – Алма-Аты : Изд-во РНПЦ ППН, 2007. – С. 3–6
- 45.Бочкарев В. К. Частотные и пространственные характеристики электроэнцефалограммы больных параноидной шизофренией в

- зависимости от выраженности продуктивной и негативной симптома-тики / В. К. Бочкарев, А. В. Киренская, А. А. Ткаченко и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 1. – С. 66–74.
46. Бочкарев В. К. Частотные и пространственные характеристики ЭЭГ больных шизофренией в зависимости от выраженности продуктивной и негативной симптоматики / В. К. Бочкарев, В. Ю. Новотоцкий-Власов, Д. В. Самылкин, А. А. Ткаченко // Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии : Общероссийская конференция с международным участием совместно с Совецанием главных специалистов и Пленумом Правления Российского общества психиатров, г. Самара, 19-21 сентября 2013 г. / под общ. ред. Н. Г. Незнанова, В. Н. Краснова. – Самара, 2013. – С. 100–101.
47. Букреева Н. Д. Оптимизация оказания психиатрической помощи больным шизофренией (организационные и клинико-экономические аспекты) / Н. Д. Букреева, В. А. Сорокина, Е. А. Ракитянская и др. // Психическое здоровье. – 2016. – № 4. – С. 3–14.
48. Бурминский Д. С. Терапевтическое значение концентрации клозапина в плазме крови больных приступообразной шизофренией в состоянии симптоматической ремиссии / Д. С. Бурминский, С. С. Потанин, А. Н. Ханнанова и др. // Психиатрия. – 2015. – № 4 (68). – С. 19–24.
49. Валинуров Р. Г. Современное состояние и перспективы развития психиатрической службы в республике Башкортостан / Р. Г. Валинуров // Состояние психиатрической службы Республики Башкортостан и перспективы ее развития на 2003-2008 годы : тезисы докл. Республ. науч. - практ. конф., г. Уфа, 5-6 июня 2003 г. – Уфа, 2003. – С. 27–28.
50. Ван Гаал Л. Ф. (van Gaal, L. F.) Долгосрочные последствия шизофрении для здоровья : метаболические осложнения и роль абдоминального ожирения (расширенный реферат) / Л. Ф. Ван Гаал (L. F. van Gaal) //

- Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. – 2006. – Т. 3, № 4. – С. 45–51.
51. Вербенко В. А. Нейрокогнитивные расстройства при шизофрении / В. А. Вербенко. – Симферополь: ООО ДИАЙПИ, 2007. – 308 с.
52. Вишневская О.А. Особенности депрессии в период ремиссии шизофрении и социальное функционирование больных: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06. – психиатрия / Вишневская Оксана Александровна ; НИПНИ им. В. М. Бехтерева. – СПб, 2013. – 28 с.
53. Вовин Р. Я. Постприступные депрессии как проблема при реабилитации больных приступообразной шизофренией / Р. Я. Вовин, О. В. Гусева // Реабилитация больных нервно-психическими заболеваниями и алкоголизмом : научно-практическая конференция, г. Ленинград, 25-26 ноября 1986 г. : тезисы докладов / под ред. М. М. Кабанова. – Л. : НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 1986. – С. 173–175.
54. Волгина Ф. М. Повторные госпитализации в психиатрический стационар / Ф. М. Волгина, Ф. Ф. Гатин, А. М. Валеева // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 354–358.
55. Всемирная Организация Здравоохранения. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2001 г. «Психическое здоровье : новое понимание, новая надежда». – Женева : ВОЗ, 2001. – 243 с.
56. Всемирная Организация Здравоохранения. Мировая статистика здравоохранения 2013. – 168 с. [Электронный ресурс] . – Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81965/7/9789244564585_rus.pdf?ua=1
57. Всемирная Организация Здравоохранения. Расширение доступности психотропных средств и улучшение практики их использования. (Свод методических рекомендаций по вопросам политики и оказания услуг в области психического здоровья). – Женева : ВОЗ, 2006. – 58 с.
58. Вулис А. Я. Опыт терапии рисперидоном психических расстройств в психиатрическом стационаре / А. Я. Вулис, М. С. Шейфер, Н. Ф.

- Носенкой др. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2000. – № 3. – С. 64–67.
59. Гамбург А. Л. Флупентиксол в лечении терапевтически резистентных больных параноидной шизофренией с выраженными негативными расстройствами / А. Л. Гамбург, В. Б. Вильянов, С. О. Кабанов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2000. – № 1. – С. 49–54.
60. Горобец Л. Н. Диагностика, коррекция и профилактика нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией в условиях современной антипсихотической фармакотерапии / Л. Н. Горобец // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) : сборник / под ред. С. Н. Мосолова. – М. : Социально-политическая мысль, 2012. – С. 830–862.
61. Гурович И. Я. Дифференциация подходов к изучению нарушений социального функционирования у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и инструментарий для его оценки / И. Я. Гурович, О. О. Папсуев // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 9–18.
62. Гурович И. Я. К пониманию биомаркеров психических расстройств / И. Я. Гурович, М. Г. Узбеков // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 80–83.
63. Гурович И. Я. Комплексная оценка фармакотерапии больных с первым психотическим эпизодом: применение сертиндола / И. Я. Гурович, А. Б. Шмуклер, Г. Р. Саркисян и др. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 1. – С. 25–32.
64. Гурович И. Я. Первый психотический эпизод: особенности терапии оланзапином / И. Я. Гурович, А. Б. Шмуклер, М. В. Магомедова и др. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 62–67.
65. Гурович И. Я. Проблема стигмы и дискриминации больных шизофренией и их родственников, возможные пути преодоления / И. Я. Гурович // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 26–30.

66. Гурович И. Я. Психиатрическая служба в России в 2006–2011 гг. (динамика показателей и анализ процессов развития) / И. Я. Гурович, А. Б. Шмуклер, В. Б. Голанд, Н. М. Зайченко. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2012. – 600 с.
67. Гурович И. Я. Современное состояние психиатрической помощи: неотложные и долговременные задачи / И. Я. Гурович, В. Н. Краснов, А. Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 5–9.
68. Гурович И. Я. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии / И. Я. Гурович, Е. Б. Любов. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2003. – 264 с.
69. Гурович И. Я. Шизофрения в систематике психических расстройств / И. Я. Гурович, А. Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 2. – С. 46–49.
70. Гусева Л. И. К вопросу о профиле безопасности препарата «Амисульприд» / Л. И. Гусева, Л. В. Астахова, Г. Д. Анопа и др. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – № 8 (4). – С. 35–36.
71. Давыдов К. В. Опыт поддерживающей терапии клопиксолом депо больных шизофренией с длительной госпитализацией в анамнезе / К. В. Давыдов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – № 4. – С. 80–81.
72. Данилов Д. С. Клозапин (азалептин): терапевтические возможности при лечении шизофрении Д. С. / Данилов // Современная терапия психических расстройств. – 2012. – № 2. – С. 18–25.
73. Данилов Д. С. Применение антипсихотических средств различных клинко-фармакологических групп для коррекции негативных расстройств при шизофрении / Д. С. Данилов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 9. – С. 116–123.
74. Дмитриев А. С. Клиника психогенных депрессий у больных шизофренией / А. С. Дмитриев, И. Н. Винникова, Н. В. Лазько и др. // Психическое здоровье. – 2016. – № 4. – С. 15–18.

75. Дмитриева Т. Б. Судебная психиатрия. Учебное пособие / Т. Б. Дмитриева, А. А. Ткаченко, Н. К. Харитонов, С. Н. Шишков. – М. : Медицинское информационное агентство, 2008. – 750 с.
76. Доненко И. Е. Реабилитация больных шизофренией в рамках модели «Клубный дом» / И. Е. Доненко, Н. Г. Шашкова, Т. С. Вещугина // Социальная и клиническая психиатрия. – 2000. – № 1. – С. 40–45.
77. Дресвянников В. Л. Аддиктивные расстройства в клинике шизофрении (феноменология, типология, реабилитация) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.18 – психиатрия / Дресвянников Владимир Леонидович ; НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН. – Томск, 1998. – 30 с.
78. Дробижев М. Ю. Практика применения антипсихотиков и корректоров в психиатрии. Первые результаты программы АНКОРПСИ (АНтипсихотики и КОРректоры в ПСИхиатрии) / М. Ю. Дробижев, Е. В. Калинина, Е. Ю. Антохин и др. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 65–77.
79. Еричев А. Н. Роль психообразовательных программ в системе реабилитации больных шизофренией / А. Н. Еричев // Социальная и клиническая психиатрия. – 2007. – № 3. – С. 43–47.
80. Жерехова Е. М. Клиническая характеристика и типология суицидального поведения у больных шизофренией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 – психиатрия / Жерехова Елена Михайловна ; НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН. – Томск, 2002. – 20 с.
81. Звартау Э. Э. Генерики – лекарственные средства, сочетающие доступность и качество / Э. Э. Звартау, М. В. Пчелинцев // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2001. – № 4. – С. 4–7.
82. Зеневич Г. В. О ремиссиях у больных шизофренией после лечения нейрорептическими средствами и поддерживающей терапии / Г. В. Зеневич // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1961. – Т. 61, № 11. – С. 1728–1733.

83. Зинчук М. С. Негативные расстройства и качество жизни больных шизофренией (клинический, адаптационный и терапевтический аспекты) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06 – психиатрия / Зинчук Михаил Сергеевич ; НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН. – Томск, 2013. – 24 с.
84. Зозуля Т. В. Эпидемиологическое исследование психически больных пожилого и старческого возраста и вопросы организации медико-социальной помощи : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.18 – психиатрия / Зозуля Татьяна Викторовна ; НЦПЗ РАМН. – М., 1998. – 34 с.
85. Иванов М. В. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия / М. В. Иванов, Н. Г. Незнанов. – СПб.: Изд. НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2008. – 288 с.
86. Измаилова Н. Т. Современные нейролептики и проблема комплайенса в клинической психиатрии: методические рекомендации / Н. Т. Измаилова. – Алматы, 2006. – 35 с.
87. Кадочникова С. В. Характеристика больных параноидной шизофренией, находящихся на принудительном лечении (клинико-социальный и реабилитационный аспекты) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 – психиатрия / Кадочникова Светлана Викторовна ; Сиб. гос. мед. ун-т МЗ РФ. – Томск, 2002. – 28 с.
88. Казаковцев Б. А. Развитие служб психического здоровья : руководство для врачей / Б. А. Казаковцев. – М. : ГЭОТАР- Медиа, 2009. – 671 с.
89. Калинин В. В. К проблеме отграничения новых нейролептиков от классических. Сопоставление клинического и нейрохимического подходов / В. В. Калинин // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – № 1. – С. 129–131.
90. Кан Д. М. Несоблюдение режима лечения пациентами с психотическими расстройствами: эпидемиология, предрасполагающие факторы и тактика : русская версия статьи, опубликованной в World Psychiatry. – 2013. – Vol. 12 (3). – P. 216–226 / M. Kane, T. Kishimoto, C. U. Correll // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 208–218.

91. Кан Д. М. Рекомендации к использованию атипичных антипсихотиков : Расширенный реферат обзора, опубликованного в J. Clin. Psychiatry. – 2004. – Vol. 65 (1) / Д. М. Кан, Р. Р. Конли (John M. Kane, R. R. Conley) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 30–35.
92. Кирьянова Е. М. Клинические случаи применения кветиапина замедленного высвобождения у больных шизофренией / Е. М. Кирьянова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 100–104.
93. Козловский В. Л. Механизмы развития лекарственной резистентности в психиатрии (фармакодинамика психотропных препаратов) / В. Л. Козловский // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2016. – № 3. – С. 3–9.
94. Колесниченко Е. В. Влияние гена BDNF на фенотипическую экспрессию параноидной шизофрении / Е. В. Колесниченко, Ю. Б. Барыльник, В. Е. Голимбет // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 45–49.
95. Коллюцкая Е. В. Палиперидон пальмитат (ксеплион) при поддерживающей терапии больных шизофренией: результаты натуралистического исследования / Е. В. Коллюцкая, А. Б. Смулевич // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 11. – С. 50–53.
96. Корнетов Н. А. Концепция клинической антропологии в медицине / Н. А. Корнетов // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 7–31.
97. Корнетова Е. Г. Шизофрения с преобладанием негативных нарушений: клиничко-конституциональные закономерности, адаптация, терапия : автореф. дис. ... д-ра мед. наук :14.01.06 – психиатрия / Корнетова Елена Георгиевна ; НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН . – Томск, 2006. – 50 с.
98. Корнилов А. А. Варианты адаптации больных шизофренией в быту и в условиях лечебно-производственных мастерских / А. А. Корнилов, Г. П. Захарченко // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 1998. – № 3. – С. 39–43.

99. Кортеше Л. Лечение шизофрении: клинический опыт применения азенапина / Л. Кортеше, Р. А. Брессан, Д. Д. Касл и др. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 2. – С. 61–66.
100. Костерин Д. Н. Применение инъекционных антипсихотических препаратов пролонгированного действия в терапии шизофрении (обзор литературы) / Д. Н. Костерин // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 3. – С. 32–35.
101. Костюк Г. П. Сравнительный анализ разделов фармакотерапии национальных клинических руководств по диагностике и лечению шизофрении / Г. П. Костюк, А. М. Резник, А. Н. Ханнанова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 87–97.
102. Коцюбинский А. П. Биопсихосоциальная модель шизофрении и ранние неадаптивные схемы. Часть 1. Уязвимость-диатез-стресс / А. П. Коцюбинский, А. Н. Еричев, В. О. Клайман и др. // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2016. – № 2. – С. 3–7.
103. Коцюбинский А. П. Персонализированная фармакотерапия эндогенных психических расстройств / А. П. Коцюбинский, Б. Г. Бутома, А. Н. Еричев, И. В. Волчек // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2014. – № 3. – С. 52–58.
104. Коцюбинский А. П. Функциональный диагноз в психиатрии / А. П. Коцюбинский, Н. С. Шейнина, Г. В. Бурковский. – СПб. : СпецЛит, 2013. – 231 с.
105. Коцюбинский А. П. Холистическая диагностическая оценка ремиссионных состояний / А. П. Коцюбинский, К. А. Лукманова // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева – 2016. – № 1. – С. 37–42.
106. Кравченко И. В. Роль галоперидола в лечении больных параноидной шизофренией с несуйцидальным аутоагрессивным поведением и выявленным состоянием терапевтической резистентности / И. В.

- Кравченко // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 109–111.
107. Красильников Г. Т. Возможности психотерапевтических воздействий при шизофрении / Г. Т. Красильников // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2000. – № 3. – С. 79–80.
108. Красных Л. М. Определение содержания клозапина и норклозапина в плазме крови методом тандемной масс-спектрометрии / Л. М. Красных, А. И. Платова, Н. В. Баймеева и др. // Ведомости НЦЭСМП. – 2014. – № 1. – С. 37–41.
109. Куликова О. С. Когнитивные факторы социальной адаптации больных с параноидной формой шизофрении / О. С. Куликова // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия : Психология. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 109–115.
110. Кунаева А. В. Фармако-эпидемиологический анализ применения нейролептиков для лечения больных параноидной шизофренией в условиях психиатрического стационара / А. В. Кунаева, Л. Е. Зиганшина, К. К. Яхин и др. // Неврологический вестник. – 2003. – Т. 25, вып. 1-2. – С. 39–43.
111. Лиманкин О. В. Оценка эффективности ведения больных параноидной шизофренией в стационарном и амбулаторном звене / О. В. Лиманкин, А. А. Спикина, Ю. А. Парфенов и др. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 32–37.
112. Лепяхин В. К. Справочник синонимов лекарственных средств / В. К. Лепяхин, Г. В. Шашкова. – М. РЦ "Фармединфо" 1995. – 110 с.
113. Лопатин А. С. Побочные действия и осложнения психофармакотерапии / А. С. Лопатин. Побочное действие лекарственных средств : обзорная информация. – М., 1990. – С. 20.
114. Любов Е. Б. Инъекционные антипсихотики длительного действия (депо) в первом эпизоде шизофрении: клиническая перспектива / Е. Б. Любов // Российский психиатрический журнал. – 2013. – № 6. – С. 59–69.

115. Любов Е. Б. Клиническая и социальная эффективность лечения шизофрении палиперидоном пальмитатом (ксеплионом) / Е. Б. Любов, Н. М. Потешкин, С. В. Алексеев и др. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 59–66.
116. Любов Е. Б. Стоимостный анализ шизофрении в России / Е. Б. Любов, В. С. Ястребов, Л. С. Шевченко // Психиатрия и психофармакотерапия, 2013. – № 1. – С. 7–19.
117. Любов Е. Б. Фармакоэкономические аспекты длительного лечения палиперидоном пальмитатом больных с первым эпизодом шизофрении / Е. Б. Любов, М. Ю. Фролов, С. А. Чапурин и др. // Социальная клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 57–66.
118. Любов Е. Б. Фармакоэкономический анализ депонированных инъекционных форм атипичных антипсихотиков при лечении шизофрении / Е. Б. Любов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 1. – С. 101–105.
119. Мадорский В. В. Эффективность различных стратегий психореабилитации при шизофрении / В. В. Мадорский // Современная терапия психических расстройств, 2012. – № 4. – С. 27–35.
120. Мазо Г. Э. Минимизация риска развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков / Г. Э. Мазо, Т. М. Шманева // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 2–8.
121. Мазо Г. Э. Психиатрический диагноз: вверх по лестнице, ведущей вниз / Г. Э. Мазо, Н. Г. Незнанов, Г. В. Рукавишников // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2015. – № 1. – С. 15–23.
122. МакКу, Р. Е. Сравнительная эффективность антипсихотических препаратов второго поколения и галоперидола при острой шизофрении McCue R.E., Waheed R., Urcuyo L. et al. : русская версия статьи, опубликованной в The British Journal of Psychiatry. – 2006. – Vol. 189. – P. 433–440 // Обзор современной психиатрии. – 2006. – Вып. 30.

123. Малета Ю. С. Математические методы статистического анализа в биологии и медицине / Ю. С. Малета, В. В. Тарасов. – М. : Изд-во МГУ. 1981. – 179 с.
124. Малин Д. И. Злокачественный нейрорептический синдром: диагностика и терапия / Д. И. Малин // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 2. – С. 2–7.
125. Малин Д. И. Побочное действие психотропных средств / Д. И. Малин. – М. : Вузовская книга, 2000. – 270 с.
126. Международная классификация болезней (10 пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / Всемирная Организация Здравоохранения : пер. на русск. яз. под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина. – СПб. : АДИС, 1994. – 303 с.
127. Микилев Ф. Ф. Адаптация больных шизофренией и шизотипическим расстройством с ипохондрической симптоматикой : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06 – психиатрия / Микилев Филипп Филиппович ; НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН. – Томск, 2013. – 23 с.
128. Мирошниченко И. И. Методические основы персонализированной медицины / И. И. Мирошниченко, С. Н. Птицина, А. Н. Симонов // Медицинские Технологии. – 2014. – № 3. – С. 18–24.
129. Михайлова И. И. МРТ-признаки аномалий головного мозга у больных приступообразной шизофренией: новые данные с использованием ангиографии / И. И. Михайлова, В. А. Орлова, Т. П. Березовская и др. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии МЗ РФ. – 2013. – Т. 1, № 13. – С. 5.
130. Мосолов С. Н. Алгоритмы биологической терапии шизофрении / С. Н. Мосолов, Э. Э. Цукарзи, П. В. Алфимов // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
131. Мосолов С. Н. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям / С. Н. Мосолов, С. Г.

- Капилетти, Э. Э. Цукарзи // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М. : Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–60.
132. Мосолов С. Н. Клиническая эффективность и безопасность нового атипичного нейролептика сероквель / С.Н. Мосолов, Ю.А. Александровский, Р.Я. Вовин и др. // Российский психиатрический журнал. – 2000. – № 1. – С. 36–41.
133. Мосолов С. Н. Новый атипичный антипсихотик сероквель: результаты российских клинических испытаний / С. Н. Мосолов, Ю. А. Александровский, Р. Я. Вовин и др. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – Приложение 2. – С. 3–7.
134. Мосолов С. Н. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков / С. Н. Мосолов, П. В. Алфимов // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
135. Мосолов С. Н. Современный этап развития психофармакотерапии // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С. Н. Мосолова. – М.: Бином, 2002. – С. 21–37.
136. Мосолов С. Н. Сравнительная эффективность и переносимость длительного применения рисперидона, кветиапина и оланзапина в сравнении с галоперидолом у больных с впервые выявленной шизофренией / С. Н. Мосолов, И. И. Четвертных, В. В. Калинин, Г. Ю. Сулимов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 41–45.
137. Мосолов С. Н. Стандартизированные клиничко-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: разработка и валидизация / С. Н. Мосолов, А. В. Потапов, Ю. В. Ушаков и др. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 9–19.

138. Мосолов С. Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и нейрхимического подходов / С. Н. Мосолов. – М., 2001. – 238 с.
139. Наджаров Р. А. О лечении стелазинем хронической шизофрении / Р. А. Наджаров // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1962. – № 5. – С. 740–745.
140. Негай Н. А. Анализ статистических данных лиц с диагнозом «шизофрения» в Республике Казахстан за период с 2006 по 2008 годы / Н. А. Негай, К. С. Алтынбеков // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2015. – № 3. – С. 32–36.
141. Негай Н. А. Сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности препаратов Инвега (палиперидон) и Рилептид (рисперидон) при лечении шизофрении / Н. А. Негай, А. Б. Жорабай, Г. А. Джолдыгулов и др. // Медицина. – 2010. – № 11. – С. 40–44.
142. Незнанов Н. Г. Значение школы В. М. Бехтерева в формировании биопсихосоциальной концепции нервно-психических расстройств / Н. Г. Незнанов, М. А. Акименко, А. П. Коцюбинский // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1 (76). – С. 77–81.
143. Незнанов Н. Г. Предпосылки биопсихосоциальной детерминированности психопатологической симптоматики у пациентов позднего возраста / Н. Г. Незнанов, Л. С. Круглов // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2016. – № 2. – С. 3–8.
144. Незнанов Н. Г. Рисполепт Конста – фармакоэкономическая перспектива применения в амбулаторной психиатрической практике / Н. Г. Незнанов, А. В. Борцов // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2006. – № 1. – С. 10–15.
145. Незнанов Н. Г. Школа В.М. Бехтерева: от психоневрологии к биопсихосоциальной парадигме / Н. Г. Незнанов, М. А. Акименко, А. П. Коцюбинский. – СПб. : ВВМ, 2007. – 248 с.

146. Никитин Л. Н. Этнокультуральный аспект общественно опасных действий психически больных в Чувашской республике / Л. Н. Никитин, А. А. Чуркин // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 1999. – № 4. – С. 82–83.
147. Нурмагамбетова С. А. Рисполепт Конста – новые перспективы в лечении шизофрении : реферативный обзор / С. А. Нурмагамбетова, М. А. Асимов, А. И. Хамитова. – Алматы, 2006. – 57 с.
148. Нюсс Ф. Терапия антипсихотиками, функциональный исход и качество жизни при шизофрении: фокус на амисульприд (расширенный реферат) / Ф. Нюсс, Ц. Тессьер // // Современная терапия психических расстройств. – 2012. – № 3. – С. 30–37.
149. О Научном Совете по использованию рисполепта // Социальная и клиническая психиатрия. – 2000. – № 1. – С. 109.
150. Овсепян А. А. Современные проблемы диагностики и терапии негативных и когнитивных симптомов и исходные состояния при шизофрении / А. А. Овсепян, П. В. Алфимов, Т. С. Сюняков // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013. – Т. 15, № 4 : Обзор материалов XXI Конгресса Европейской психиатрической ассоциации (6-9 апреля, Ницца, Франция). – С. 87–91.
151. Очерки динамической психиатрии. Транскультуральное исследование / под ред. М. М. Кабанова, Н. Г. Незнанова. – СПб. : СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2003. – 438 с.
152. Пантелеева Г. П. Персонафицированный подход к оценке методов повышения терапевтической эффективности азенапина (сафриса) при острых эндогенных психозах / Г. П. Пантелеева, И. В. Олейчик, Т. Е. Новоженова и др. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 67–79.
153. Петрова Н. Н. Антипсихотическая полипрагмазия: за и против / Н. Н. Петрова, М. В. Дорофейкова // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 1. – С. 11–16.

154. Петрова Н. Н. Корректоры нейрорепитивной экстрапирамидной симптоматики и когнитивные расстройства при шизофрении / Н. Н. Петрова, М. В. Дорофейкова // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 2. – С. 19–22.
155. Петрова Н. Н. Препараты пролонгированного действия в поддерживающей терапии больных с первым психотическим эпизодом / Н. Н. Петрова, Е. О. Кучер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 67–72.
156. Петрова Н. Н. Современные подходы к купирующей терапии шизофрении: опыт применения азенапина / Н. Н. Петрова, И. В. Олейчик // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2013. – № 4. – С. 79–89.
157. Положая З. Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика психически больных, совершивших общественно опасные действия в разные периоды развития общества : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18. – психиатрия / Положая Злата Борисовна ; Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова, ГНЦ соц. и суд. психиатрии им. В. П. Сербского. – М., 1999. – 28 с.
158. Попов М. Ю. Теоретические предпосылки комбинированной терапии шизофрении / М. Ю. Попов // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2015. – № 4. – С. 16–21.
159. Попов М. Ю. Является ли «эквивалентная хлорпромазиновая» доза в психофармакотерапии отражением хорошей клинической практики? / М. Ю. Попов, П. В. Козловская // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – № 2. – С. 15–20.
160. Протасов П. А. Функциональное значение когнитивного дефицита в реабилитационном процессе больных шизофренией с ранним началом / П. А. Протасов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 280.

161. Психиатрическая помощь населению Республики Казахстан за 2010-2011 годы (Статистический сборник). – Алматы, 2012 . – 116 с.
162. Психиатрическая помощь населению Республики Казахстан за 2011-2012 годы (Статистический сборник). – Алматы, 2013 . – 102 с.
163. Психиатрическая помощь населению Республики Казахстан за 2012-2013 годы (Статистический сборник). – Алматы, 2014 . – 101 с.
164. Психиатрическая помощь населению Республики Казахстан за 2013-2014 годы (Статистический сборник). – Алматы, 2015 . – 102 с.
165. Психообразовательные программы в системе реабилитации больных эндогенными психозами : пособие для врачей / НИПНИ им. В. М. Бехтерева ; авторы : А. П. Коцюбинский, А. Н. Еричев, Н. В. Зуйкова. – СПб., 2004. – 26 с.
166. Резолюция делегатов XVI Съезда психиатров России и участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы". Казань, 23-26 сентября 2015 года. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [<http://psychiatr.ru/news/475>]. – Дата последнего обращения 25.08.2016.
167. Рекомендации Совета по делам инвалидов при Председателе Совета Федерации Федерального собрания Российской Федерации от 5 июня 2009 г. № 11, Москва, 2009 г. [Электронный ресурс] . – Режим доступа : <http://www.26209s001.edusite.ru/DswMedia/rekomendacii podelaminvalidov.pdf>
168. Решетько О. В. Фармакоэпидемиология психотропных средств, применяемых для лечения параноидной шизофрении, в стационарах различного типа / О. В. Решетько, П. В. Носова, Ю. Б. Барыльник // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – № 3. – С. 71–75.
169. Родин А. В. Диагностические возможности биоимпедансометрии при острой кишечной непроходимости в эксперименте / А. В. Родин, В. Г. Плешков, С. Д. Леонов и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 6. – С. 776–779.

170. Росслер, В. (Rossler, W.) Бремя шизофрении и психотических расстройств в странах Евросоюза (расширенный реферат) : русская версия статьи, опубликованной в Eur. Neuropsychopharmacol. – 2005. – Vol. 15 (4). – P. 399–409 / W. Rossler, H. J. Salize, J. van Os, A. Riecher-Rossler // Психиатрия и фармакотерапия. – 2006. – Т. 2, № 2 – С. 53–57.
171. Рыженко И. М. Побочные эффекты антипсихотических препаратов и их профилактика / И. М. Рыженко, А. В. Зайченко, А. В. Кудина // Провизор. – 2008. – № 1. – С. 41–43.
172. Рытик Э. Г. Разработка клинко-статистических групп для оценки деятельности психиатрических стационаров : автореф. ... д-ра мед. наук / Рытик Элла Геннадьевна ; НЦПЗ РАМН. – М., 1993. – 42 с.
173. Сарсембаев К. Т. Прогностические факторы клинической динамики невротических расстройств по данным эпидемиологического исследования / К. Т. Сарсембаев, К. С. Алтынбеков // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2015. – № 4. – С. 83–86.
174. Сарсембаев К. Т. Клинические формы невротических развитий личности в городской популяции по данным клинко-эпидемиологического исследования / К. Т. Сарсембаев, К. С. Алтынбеков // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2016. – № 3. – С. 57–60.
175. Семенова Н. Д. Модуль формирования мотивации к реабилитации больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра / Н. Д. Семенова, И. Я. Гурович // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 31–36.
176. Семенова Н. Д. Проблема образования психически больных / Н. Д. Семенова, Л. И. Сальникова // Социальная и клиническая психиатрия. – 1998. – Т. 8, № 4. – С. 30–39.
177. Семке А. В. Биологические и клинко-социальные механизмы развития шизофрении (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН,

- 2009-2012 гг.) / А. В. Семке, Т. П. Ветлугина, Л. Д. Рахмазова и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 4. – С. 18–26.
178. Семке А. В. Фармакоэкономические аспекты антидепрессивной терапии (литературный обзор) / А. В. Семке, К. С. Алтынбеков // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2014. – № 1 (82). – С. 71–74.
179. Семке А. В. Эпидемиология, систематика, патодинамические основы и средовые условия нарушений социальной адаптации при шизофрении : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.18 – психиатрия / Семке Аркадий Валентинович ; НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН. – Томск, 1995. – 50 с.
180. Семке В. Я. Психотерапия шизофрении / В. Я. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2000. – № 3. – С. 4–8.
181. Серейский М. Я. К вопросу о методике учета терапевтической эффективности при лечении психических заболеваний / М. Я. Серейский // Труды института им П. Б. Ганнушкина. – М., 1939. – Вып. 4. – С. 9–24.
182. Сидорова М. А. Нейрокогнитивные расстройства и их динамика в процессе лечения у больных юношеской приступообразной шизофренией и шизоаффективным психозом : автореф. дис. ... канд. психол. наук : 19.00.04 – медицинская психология / Сидорова Маргарита Анатольевна ; Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова. – М., 2005. – 30 с.
183. Синдеева Л. В. Антропометрия и биоимпедансометрия: параллели и расхождения / Л. В. Синдеева, Г. Н. Казакова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 476–480.
184. Скугаревский О. А. Возможности ранней диагностики и профилактики психозов / О. А. Скугаревский, М. М. Скугаревская // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 10–25.
185. Смирнова Д. А. Негативные симптомы шизофрении в фокусе исследователя, клинициста и пациента / Д. А. Смирнова // Психиатрия. – 2014. – № 4. – С. 66–80.

186. Смулевич А. Б. К вопросу о депрессивных состояниях, возникающих в период лечения нейрорептическими средствами / А. Б. Смулевич // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1961 – №.2. – С. 236–247.
187. Смулевич А. Б. Нервно-психические осложнения, возникающие при лечении больных шизофренией нейрорептическими средствами : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Смулевич Анатолий Болеславович ; Ин-т психиатрии АМН СССР. – М., 1961.
188. Стандарты оказания помощи больным шизофренией [Электронный ресурс]. – Алматы : Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии МЗ РК, 2006. – Режим доступа : http://nauka-nauka.ru/news/respublikanskij_nauchno_prakticheskij_centr_psikhiatrii_psikhoterapii_i_narkologii_mz_rk/2016-09-20-3300
189. Сумароков А. А. Соматогенные и психосоциальные факторы при шизофрении: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.18 – психиатрия / Сумароков Андрей Алексеевич ; НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН. – Томск, 2002. – 41 с.
190. Сюняков Т. С. Взаимодействие лекарственных средств при антипсихотической терапии шизофрении: правильные и рискованные сочетания лекарственных средств / Т. С. Сюняков // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 1. – С. 11–16.
191. Тараканова Е. А. Современная психофармакотерапия при шизофрении: сохранение жизни больных / Е. А. Тараканова, А. В. Кожанов // Вестник Академии знаний. – 2015. – № 1. – С. 120–125.
192. Творогова Н. А. Справка о распространенности психических расстройств в населении Российской Федерации за 2011 г. / Н. А. Творогова, Т. А. Николаева // Психическое здоровье. – 2013. – № 6. – С. 14–37.

193. Тиганов А. С. Шизофрения / А. С. Тиганов // Руководство по психиатрии : в 2 тт. / под ред. А. С. Тиганова . – М. : Медицина. – 1999. – Т. 1. – С.407–437.
194. Тиганов А. С. Эндогенные депрессии: вопросы классификации и систематики / А. С. Тиганов // Депрессии и коморбидные расстройства / под ред. А. Б, Смулевича. – М. : Моск. НИИ психиатрии, 1997. – С. 12–26.
195. Точиллов В. А. Особенности антипсихотического действия клозапина (азалептина) при лечении больных с острыми психозами / В. А. Точиллов, О. Н. Кушнир // Современная терапия психических расстройств. – 2012. – № 2. – С. 16–21.
196. Травис, М. (Travis, M.) Арипипразол при шизофрении: согласованное руководство : расширенный реферат статьи, опубликованной в Int. J. Clin. Pract. – 2005. – Vol. 59.– P.485–495/ М. Travis, Т. Burns, S. Dursun, et al. // Психиатрия и психофармакотерпия. – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 88–94.
197. Турьянов Т. А. Адаптация больных шизофренией с длительным течением заболевания (клинико-социальный, иммунологический и реабилитационный аспекты) : автореф. дис. ... канд. мед. наук :14.00.18 – психиатрия / Турьянов, Тимур Альфретович ; НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН. – Томск, 2005. – 25 с.
198. Уткин А. А. Социально-трудовая реабилитация психически больных в современных условиях / А. А. Уткин, Т. А. Драчук // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии / под ред. В. Я. Семке). – Томск : Раско, 2001. – Вып. 10. – С. 153–154.
199. Федоренко О. Ю. Молекулярно-генетические нарушения RIP5K2A регуляции при шизофрении и депрессии / О. Ю. Федоренко, Е. Г. Боярко, Н. М. Вялова и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – № 2. – С. 19–23.
200. Ханнанова А. Н. Клинико-динамические характеристики негативных расстройств и нейрокогнитивных нарушений у больных параноидной шизофренией: автореф. дис. ... канд. мед. наук :14.01.06 – психиатрия /

- Ханнанова Ангелина Наилевна ; МГМСУ им. А.И. Евдокимова. – М., 2013. – 28 с.
201. Харабурова Т. Л. Использование нейролептиков при лечении расстройств шизофренического спектра (фармакоэпидемиологическое исследование внебольничного контингента больных) / Т. Л. Харабурова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 2. – С. 63–67.
202. Хасан, А. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) / А. Хасан, П. Фалкаи, Т. Воброк и др. // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – Тематический выпуск № 1. – С. 3–36.
203. Хасан, А. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Ч. 1. Терапия острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев / А. Хасан, П. Фалкаи, Т. Воброк и др. // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – Тематический выпуск № 1. – С. 3–40.
204. Хасан, А. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Ч. 2. Длительная терапия шизофрении и тактика ведения пациентов с индуцированными антипсихотическими препаратами побочными эффектами / А. Хасан, П. Фалкаи, Т. Воброк и др. // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – Тематический выпуск № 2. – С. 2–36.
205. Цуцельсковская М. Л. Применение флуфеназина при лечении резистентных к терапии больных шизофренией / М. Л. Цуцельсковская, А. Б. Смулевич // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1976. – № 1. – С. 138–143.
206. Шизофрения: уязвимость–диатез–стресс–заболевание : коллективная монография / А. П. Коцюбинский, А. И. Скорик, И.О. Аксенова и др. – СПб. : Гиппократ+, 2004. –336 с.

207. Ширяев О. Ю. Шизофрения, протекающая с преобладанием негативных расстройств: клинико-иммунологические взаимосвязи и современные подходы к терапии / О. Ю. Ширяев, В. А. Куташов, Р. Н. Романенко. – Воронеж: Изд-во Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, 2013. – 143 с.
208. Шмуклер А. Б. Проблема шизофрении в современных исследованиях: достижения и дискуссионные вопросы / А.Б. Шмуклер. – М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2011. – 84 с.
209. Шмуклер А. Б. Современные подходы к диагностике шизофрении и расстройств шизофренического спектра (концепция DSM-5) / А. Б. Шмуклер // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013. – № 5. – С. 43–51.
210. Шмуклер А. Б. Структурно-функциональная рассогласованность различных отделов головного мозга при шизофрении: роль интегративной перцепции / А. Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 86–85.
211. Шмуклер А.Б. Азенапин: применение в клинической практике / А.Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т.23, № 1. – С. 50–54.
212. Шмуклер А.Б. Обзор применения тиаприда в современных условиях / А.Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 105–108.
213. Шмуклер А.Б. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация психически больных / А.Б. Шмуклер, И.Я. Гурович, Я.А. Сторожакова // Российский психиатрический журнал. – 2006. – № 2.– С. 61–64.
214. Шрайнер, А. Рандомизированное двухлетнее со слепой оценкой исследование палиперидона пальмитата в сравнении с монотерапией выбранным исследователями пероральным антипсихотиком у больных шизофренией (PROSIPAL) : расширенный реферат // А. Шрайнер, К.

- Аадамсу, А.С. Альтамура и др. // Современная терапия психических расстройств, 2016. – № 2. – С. 9–15.
215. Шток В. Н. Экстрапирамидные расстройства : руководство по диагностике и лечению / В. Н. Шток, И. А. Иванова-Смоленская, О. С. Левин. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 608 с.
216. Ястребов В. С. Совершенствование методики проведения стоимостного анализа и уточнения экономического бремени психических расстройств в России / В. С. Ястребов, Л. С. Шевченко, Е. Б. Любов и др. // Психическое здоровье. – 2014. – № 10. – С. 3–7.
217. Ястребов В. С. Экономическая оценка масштаба вложений и потерь вследствие психических заболеваний: методология исследования и социально-экономический прогноз последствий / В. С. Ястребов, Т. А. Солохина, Л. С. Шевченко и др. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – № 4. – С. 21–28.
218. Ястребов Д. В. Атипичные антипсихотические препараты группы замещённых бензамидов: тиаприд, сульпирид и амисульприд. особенности фармакологического действия и клинического применения / Д. В. Ястребов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 72–79.
219. Ястребов Д. В. Экстрапирамидные расстройства, осложняющие проведение терапии антипсихотическими препаратами (современное понимание вопросов клиники, патогенеза и коррекции) / Д. В. Ястребов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 36–44.
220. Ahmer, S. Conflict of interest in psychiatry / S. Ahmer, P. Arya, D. Anderson et al. // Psychiat. Bull. – 2005. – Vol. 29. – P. 302–304.
221. Alberati, D. Glycine reuptake inhibitor RG1678: a pharmacologic characterization of an investigational agent for the treatment of schizophrenia / D. Alberati, J. L. Moreau, J. Lengyel et al. // Neuropharmacology. – 2012. – Vol. 62. – P. 1152–1161.

222. Allison, D. B. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis / D. B. Allison, J. L. Mentore, M. Heo et al. // *Am. J. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – P. 1686–1696.
223. 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)*. – Vienna : East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH, 2015. – P. 21–27.
224. Alvarez, E. Olanzapina frente a clozapina. Antipsichoticos atipicos. Son todos iguales? Rezumen de ponencias / E. Alvarez // *Congresso nacional de psiquiatrica*. – Spain, Platja D' Aro, 1998.
225. Alvir, J. M. Clozapine-induced agranulocytosis / J. M. Alvir, J. A. Lieberman, Z. Saffermant et al. // *New Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 162–167.
226. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. – 5th ed.). – Arlington, VA : American Psychiatric Publ., 2013. – 433 p.
227. Ames, D. Advances in antipsychotic pharmacotherapy: clozapine, risperidone, and beyond / D. Ames, W. Wirshing, S. Marder // *J. Essent. Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 1 (1). – P. 5–26.
228. Andreasen, N. C. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rational for consensus / N. C. Andreasen, W. T. Carpenter, J. M. Kane et al. // *Amer. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 441–449.
229. Arrondo, G. Reduction in ventral striatal activity when anticipating a reward in depression and schizophrenia: a replicated cross-diagnostic finding [Электронный ресурс] / G. Arrondo, N. Segarra, A. Metastasio // *Front. Psychol.* – 2015. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01280>.
230. Arvanitis, L. A. Multiple fixed doses of 'Seroquel' (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and

- placebo / L. A. Arvanitis, B. G. Miller // *Biological Psychiatry*. – 1997. – Vol.42. – P. 233–246.
231. Ashcroft, D. M. Variations in prescribing atypical antipsychotic drugs in primary care: cross-sectional study / D. M. Ashcroft, M. Frischer, J. Lockett et al. // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2002. – Vol. 11. – P. 285–289.
232. Attar, A. Paliperidone palmitate long-acting injection – prospective year-long follow-up of use in clinical practice / A. Attar, O. Olofinjana, V. Cornelius et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2014. – Vol. 130. – P. 46–51.
233. Awad, A. G. Measuring quality of life in patients with schizophrenia / A. G. Awad, L. N. P. Voruganti, R. J. Heslegrave // *Pharmacoeconomics*. – 1997 – Vol. 11. – P. 32–47.
234. Azorin, J-M. Evaluation of patients on sertindole treatment after failure of other antipsychotics: a retrospective analysis / J-M. Azorin, S. Murteira, K. Hansen et al. [Электронный ресурс] // *BMC Psychiatry*. – 2008. – Vol. 8 (16). – Режим доступа : <http://pubmedcentralcanada.ca/ptpicrender.fcgi?aid=69801&blobtype=html&lang=en-ca>
235. Bagnall, A.-M. A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia / A.-M. Bagnall, L. Jones, L. Ginnelly et al. // *Health Technol. Assessment*. – York (UK) : NHS R&D HTA Programme, 2003. – Vol. 7. – No 13. – 214 p.
236. Bai, Y. M. Risk of developing diabetes mellitus and hyperlipidemia among patients with bipolar disorder, major depressive disorder, and schizophrenia: a 10-year nationwide population-based prospective cohort study / Y. M. Bai, T. P. Su, M. H. Chen et al. // *J. Affect. Disord.* – 2013. – Vol. 150. – P. 57–62.
237. Bak, M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis / M. Bak, A. Fransen, J. Janssen et al. [Электронный ресурс] // *PLoS One*. – 2014;9:e94112. – Режим доступа : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0094112>

238. Baker, R. A. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event Database: a systematic Bayesian signal detection analysis / R. A. Baker, A. Pikalov, Q. V. Tran et al. // *Psychopharmacol. Bull.* – 2009. – Vol. 42. – P. 11–31.
239. Ballon, J. S. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications / J. S. Ballon, U. Pajvani, Z. Freyberg et al. // *Trends. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 25. – P. 593–600.
240. Bankovská- Motlová, L. Psychoeducation for schizophrenia in the Czech Republic: curriculum modification based on opinions of service users and providers / L. Bankovská- Motlová, E. Dragomirecká, A. Blabolová et al. // *Acad. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 39 (2). – P. 186–190.
241. Barch, D. M. Intrinsic motivation in schizophrenia: relationships to cognitive function, depression, anxiety, and personality / D. M. Barch, N. Yodkovik, H. Sypher-Locke, M. Hanewinkel // *J. Abnorm. Psychol.* – 2008. – Vol. 117 (4). – P. 776–787.
242. Barch, D. M. Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: relevance to DSM-5 / D. M. Barch, J. Bustillo, W. Gaebel et al. // *Schizophr. Res.* – 2013. – Vol. 150 (1). – P. 15–20.
243. Beiser, M. An update on the epidemiology of schizophrenia / M. Beiser, W.G. Lacono // *Can J Psychiatry.* – 1990. – Vol. 35. – P. 657–658.
244. Beng-Choon, H. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia / H. Beng-Choon, D. Miller, P. Nopoulos et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 1 (10). – P. 658–663
245. Bernstein, J. G. Induction of obesity by psychotropic drugs / J. G. Bernstein // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1987. – Vol. 499. – P. 203–221.
246. Bhugra, D. What is mental health? / D. Bhugra, A. Till, N. Sartorius // *Int. J. Soc. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 59 (1). – P. 3–4.
247. Bleuler, E. *Lerbuch der Psychiatrie, XI Auflage umgearbeitet von M. Bleuler.* – Berlin- Heidelberg - New-York : Springer Verl., 1969. – 670 p.

248. Blin, O. Antipsychotic properties of risperidone, haloperidol and methotrimeprazine in schizophrenic patients / O. Blin, G. Azorin, P. Bonhours // *J. Clin. Psychopharmacology*. – 1996. – Vol. 16 (1). – P. 38–44.
249. Bobo, W. V. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth / W. V. Bobo, W. O. Cooper, C. M. Stein et al. // *JAMA Psychiatry*. – 2013. – Vol. 70. – P. 1067–1075.
250. Bottlender, R. Association between psychopathology and problems of psychosocial functioning in the long-term outcome of patients diagnosed with schizophrenic, schizoaffective and affective disorders / R. Bottlender, A. Strauss, H. J. Möller // *Eur. Arch. Psychiat. Clin. Neurosci.* – 2013. – Vol. 263 (2). – P. 85–92.
251. Braff, D. L. Lack of use in the literature from the last 20 years supports dropping traditional schizophrenia subtypes from DSM-5 and ICD-11 / D. L. Braff, J. Ryan, A. J. Rissling et al. // *Schizophr. Bull.* – 2013. – Vol. 39 (4). – P. 751–753.
252. Braff, L. The neuropsychiatric translational revolution: still very early and still very challenging / L. Braff, D. L. Braff // *JAMA Psychiatry*. – 2013. – Vol. 70 (8). – P. 777–779.
253. Brecher, M. The long-term effect of quetiapine (Seroquel TM) monotherapy on weight in patients with schizophrenia / M. Brecher, I. W. Rak, K. Melvin et al. // *Intern. J. Psychiat. Clin. Practice*. 2000. – Vol. 4. – P. 287–291.
254. Brennan, M. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics / M. Brennan // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Vol. 15(6). – P. 869–884.
255. Britvic, D. Metabolic issues in psychotic disorders with the focus on first-episode patients: a review / D. Britvic, N. P. Maric, M. Doknic et al. // *Psychiatr. Danub.* – 2013. – Vol. 25. – P. 410–415.
256. Brown, S. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia / S. Brown, M. Kim, C. Mitchell et al. // *Br. J. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 196. – P. 116–121.

257. Browna, E. C. A closer look at the relationship between the subdomains of social functioning, social cognition and symptomatology in clinically stable patients with schizophrenia / E. C. Browna, T. C. Cumhur, H. Cand et al. // *Comprehensive Psychiatry*. – 2014. – Vol. 55. – P. 25–32.
258. Bruijnzeel, D. Antipsychotic treatment of schizophrenia: an update / D. Bruijnzeel, U. Suryadevara, R. Tandon // *Asian J. Psychiatr.* – 2014. – Vol. 11. – P. 3–7.
259. Buck, B. Lexical Characteristics of Anticipatory and Consummatory Anhedonia in Schizophrenia: A Study of Language in Spontaneous Life Narratives / B. Buck, K. S. Minor, P. H. Lysaker // *J. Clin. Psychol.* – 2015. – Vol. 71 (7). – P. 696–706.
260. Cadeddu, G. Clozapine toxicity due to a multiple drug interaction: a case report [Электронный ресурс] / G. Cadeddu, A. Deidda, M. Stochino et al. // *J. Med. Case Reports*. – 2015. – Vol. 9. – P. 77. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4393570/>
261. Calkin, C. V. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just co-morbid disorders / C. V. Calkin, D. M. Gardner, T. Ransom // *Ann. Med.* – 2013. – Vol. 45. – P. 171–181.
262. Carpenter, W. Serotonin-dopamin antagonists and treatment if negative symptoms / W. Carpenter // *J. Clin. Psychopharm.* – 1995. – Vol. 15 (№ 1, Suppl. 1). – P.30–35.
263. Casey, D. E. Extrapyramidal syndromes. Epidemiology, pathophysiology and the diagnostic dilemma / D. E. Casey // *CNS Drugs*. – 1996. – Vol. 5. – Suppl. 1. – P. 1–12.
264. Casey, D. E. Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia / D. E. Casey // *Schizophr. Res.* – 1991. – Vol. 4 (2). – P. 109–120.
265. Cerimele, J. M. Associations between health risk behaviors and symptoms of schizophrenia and bipolar disorder : a systematic review / J. M. Cerimele, W. J. Katon // *Gen. Hosp. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 35. – P. 16–22.

266. Chesney, E. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review / E. Chesney, G. M. Goodwin, S. Fazel // *World Psychiatry*. – 2014. – Vol. 13. – P. 153–160.
267. Chien, W. T. The mindfulness-based psychoeducation program for Chinese patients with schizophrenia / W. T. Chien, I. Y. Lee // *Psychiatr. Serv.* – 2013. – Vol. 64 (4). – P. 376–379.
268. Chong, H. Y. Global Economic Burden of Schizophrenia: A Systematic Review / H. Y. Chong, S. L. Teoh, D. B. C. et al. // *Value Health*. – 2014. – Vol. 17 (7). – P. 357–373.
269. Chong, H. Y. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review / H. Y. Chong, S. L. Teoh, D. B. C. Wu et al. // *Neuropsychiatr. Dis. Treatment*. – 2016. – Vol. 12. – P. 357–373.
270. Chue, P. How can the new antipsychotic medications improve quality of life in patients with schizophrenia? / P. Chue // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2016. – Vol. 17 (13). – P.1709–1711.
271. Citrome, L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability / L. Citrome// *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2013. – Vol. 9 (2). – P. 193–206.
272. Claghorn, G. The risks and benefits of clozapine vs. Chlorpromazine / G. Claghorn, G. Honigfeld, Sr. F.S. Abuzzahab et al. // *J. Clin. Pharmacology*. – 1987. – Vol. 7. – P. 377–384.
273. Claus, A. Risperidon versus Haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients : A multicenter double-blind Comparative study / A. Claus, J. Bollen, H. De Cuyper et al. // *Acta. Psychiat. Scand.* – 1992. – Vol. 85 (3). – P. 295–305.
274. Cohen, D. Second-generation antipsychotic-associated diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis: mechanisms, predictors, and screening need / D. Cohen, C. U. Correll // *J. Clin. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70. – P. 765–766.

275. Conley, R. R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder / R. R. Conley, R. Mahmoud // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 765–774.
276. Correll, C. U. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics / C. U. Correll // *CNS Spectr.* – 2007. – Vol. 12 (Suppl. 17). – P. 12–20.
277. Correll, Ch. U. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder / Ch. U. Correll, J. Detraux, J. De Lepeleire et al. // *World Psychiatry.* – 2015. – Vol. 14 (2). – P. 119–136.
278. Correll, Ch. U. Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: Review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies / Ch. U. Correll, A. Skuban, M. Hobart et al. // *Schizophrenia Research.* – 2016. – Vol. 174 (1-3). – P. 82–92.
279. Crump, C. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study / C. Crump, K. Sundquist, M. A. Winkleby et al. // *JAMA Psychiatry.* – 2013. – Vol. 70. – P. 931–939.
280. Curley, A. A. Highlights from the 2014 Schizophrenia International Research Society Conference April 5-9, 2014 / A. A. Curley // *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses.* – 2014. – Vol. 8 (2). – P. 81–83.
281. Curson, D. A. Long-term depot maintenance of chronic schizophrenic out-patients: the seven year follow-up of the Medical Research Council fluphenazine/placebo trial. Course of illness, stability of diagnosis, and the role of a special maintenance clinic / D. A. Curson, T. R. Barnes, P. W. Bamber et al. // *Brit. J. Psychiatry.* – 1985. – Vol. 146. – P. 464–469.
282. Danivas, V. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges / V. Danivas, G. Venkatasubramanian // *Indian J. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 55. – P. 207–208.
283. Dargani, N. V. Safety profile of iloperidone in the treatment of schizophrenia / N. V. Dargani, A. K. Malhotra // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2014. – Vol. 13 (2). – P. 241–246.

284. Das, C. Second-generation antipsychotic use in schizophrenia and associated weight gain: a critical review and meta-analysis of behavioral and pharmacologic treatments / C. Das, G. Mendez, S. Jagasia et al. // *Ann. Clin. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 24. – P. 225–239.
285. Davies, J. M. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy / J. M. Davies, L. Metalon, M. D. Watanabe // *Drugs*. – 1994. – Vol. 47. – P. 741–773.
286. Davis, J. M. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics / J. M. Davis, N. Chen, I. D. Glick // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – P. 553–564.
287. De Deurwaerdère, P. Cariprazine: New dopamine biased agonist for neuropsychiatric disorders / P. de Deurwaerdère // *Drugs Today (Barc)* . – 2016. – Vol. 52 (2). – P. 97– 110.
288. De Hert, M. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis / M. de Hert, W. Yu, J. Detraux, et al. // *CNS Drugs*. – 2012. – Vol. 26. – P. 733–759.
289. De Hert, M. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs / M. de Hert, J. Detraux, R. van Winkel et al. // *Nat. Rev. Endocrinol*. – 2011. – Vol. 8. – P. 114–126.
290. De Hert, M. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care / M. de Hert, C. U. Correll, J. Bobes et al. // *World Psychiatry*. – 2011. – Vol. 10. – P. 52–77.
291. De Silva, J. Direct and indirect cost of schizophrenia in outpatients treated in a tertiary care psychiatry unit / J. de Silva, R. Hanwella, V. A. de Silva // *Ceylon Med. J*. – 2012. – Vol. 57 (1). – P. 14–18.
292. Deng, C. Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance / C. Deng // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am*. – 2013. – Vol. 42. – P. 545–563.

293. Desai, P. R. Estimating the direct and indirect costs for community-dwelling patients with schizophrenia / P. R. Desai, K. A. Lawson, J. C. Barner et al. // *J. Pharm. Health. Ser. Res.* – 2013. – Vol. 4 (4). – P. 187–194.
294. Desmarais, J. E. Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment? / J. E. Desmarais, L. Beauclair, H. C. Margolese // *J. Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 26 (9). – P. 1167–1174.
295. Diaz, F. Can Valproic Acid be an Inducer of Clozapine Metabolism? / F. Diaz, C. Eap, N. Ansermot et al. // *Pharmacopsychiatry.* – 2014. – Vol. 47 (3). – P. 89–96.
296. Dickson, R. A. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia / R. A. Dickson, W. M. Glazer // *Schizophr. Res.* – 1999. – Vol. 35. – P. 75–86.
297. Donahue, T. J. (S)-amisulpride as a discriminative stimulus in C57BL/6 mice and its comparison to the stimulus effects of typical and atypical antipsychotics / T. J. Donahue, T. M. Hillhouse, K. A. Webster // *Europ. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 734 (5). – P. 15–22.
298. Dossenbach, M. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol / M. Dossenbach, A. Erol, M. Kessaci et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – P. 312–321.
299. Edwards, N. Cost-effectiveness evaluation of amisulpride / N. Edwards, M. Rupnow, C. Pashos et al. // *Pharmacoeconomics.* – 2005. – Vol. 23 (3). – P. 299–314.
300. Ekman, M. The societal cost of schizophrenia in Sweden / M. Ekman, O. Granstrom, S. Omerov et al. // *J. Ment. Health Policy Econ.* – 2013. – Vol. 16 (1). – P. 13–25.
301. Emsley, R. Comparison of treatment response in second-episode versus first-episode schizophrenia / R. Emsley, P. P. Oosthuizen, L. Koenig et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 80–83.
302. Fakhoury, W. K. Prevalence and extent of distress of adverse effects of antipsychotics among callers to a United Kingdom National Mental Health

- Helpline / W. K. Fakhoury, D. Wright, M. Wallace // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 16. – P. 153–162.
303. Farge, L. Position emission tomography studies on D2 and 5-HT2 receptor binding in risperidone treatment schizophrenic patients / L. Farge, S. Nyberg, J. Oxenstierna et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 1995. – Vol.15 (№ 1, Suppl.1). – P. 19–23.
304. Farreny, A. The role of negative symptoms in the context of cognitive remediation for schizophrenia / A. Farreny, J. Aguado, S. Ochoa et al. // *Schizophr. Res.* – 2013. – Vol. 150 (1). – P. 58–63.
305. Feldman, R. Cost of schizophrenia in the medicare program / R. Feldman, R. A. Bailey, J. Muller et al. // *Popul. Health Manag.* – 2014. – Vol. 17 (3). – P. 190–196.
306. Fiedorowicz, J. G. Systematic review and meta-analysis of pharmacological interventions for weight gain from antipsychotics and mood stabilizers / J. G. Fiedorowicz, D. D. Miller, J. R. Bishop et al. // *Curr. Psychiatr. Rev.* – 2012. – Vol. 8. – P. 25–36.
307. Fleischhacker, W. W. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial / W. W. Fleischhacker, C. O. Siu, R. Bodén, et al. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 16. – P. 987–995.
308. Fleishhacker, W. W. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic / W. W. Fleishhacker, M. Eerdeckens, K. Karcher et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol 64 (10). – P.1250–1257.
309. Fonseca-Pedrero, E. Advances in the assessment of the negative symptoms of the psychotic syndrome / E. Fonseca-Pedrero, F. Inchausti, J. Ortuño-Sierra // *Papeles del Psicólogo.* – 2015. – Vol. 36 (1). – P. 33–45.
310. Foster, R. H. Olanzapine. A pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia / R. H. Foster, K. L. Goa // *Pharmacoeconomics.* – 1999. – Vol. 15 (6). – P. 611–640.

311. Foster, R. H. Risperidone. A pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia / R. H. Foster, K. L. Goa // *Pharmacoeconomics*. – 1998. – Vol. 14(1). – P. 97–133.
312. Franz, M. Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenia patients / M. Franz, S. Lis, K. Pluddeman et al. // *Br. J. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 170. – P. 422–425.
313. Freemantle N. Using effectiveness studies for prescribing research / N. Freemantle, J. Eastaugh // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2002. – Vol. 27 (5). – P. 383–389.
314. Frey S. The economic burden of schizophrenia in Germany: a population-based retrospective cohort study using genetic matching / S. Frey // *Eur. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 29. – P. 479–489.
315. Fusar-Poli, P. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials / P. Fusar-Poli, E. Papanastasiou, D. Stahl et al. // *Schizophr. Bull.* – 2015. – Vol. 41 (4). – P. 892–899.
316. Ganguli, R. Weight gain over 4 months in schizophrenia patients: a comparison of olanzapine and risperidone / R. Ganguli, J. S. Brar, Z. Ayrton // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 49. – P. 261–267.
317. Gardner, D. M. Modern antipsychotic drugs: a critical overview / D. M. Gardner, R. J. Baldessarini, P. Waraich // *J. Clin. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 172 (13). – P. 1703–1711.
318. Geddes, J. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis / J. Geddes, N. Freemantle, P. Harrison et al. // *Brit. Med. J.* – 2000. – Vol. 321 (7273). – P. 1371–1376.
319. Gerlach J. Improving outcome in schizophrenia: the potential importance of EPS and neuroleptic dysphoria / J. Gerlach // *Ann. Clin. Psychiat.* – 2002. – Vol. 14 (1). – P. 47–57.
320. Gerlach J. Subjective experience and mental side-effects of anti-psychotic treatment / J. Gerlach, E. B. Larsen // *Acta Psychiatry*. – 2002. – Vol. 395. – P. 113–137.

321. Gjerden, P. Prescription persistence and safety of antipsychotic medication: a national registry-based 3-year follow-up / P. Gjerden, L. Slørdal, J. G. Bramness // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 66 (9). – P. 911–917.
322. Golberg, T. E. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia / T. E. Golberg, R. D. Greenberg, S. J. Griffin et al. // *Br. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 161. – P. 434–438.
323. Gold J. M. Cognitive deficit in schizophrenia/ J. M. Gold, P. D. Harvey// *Psychiatr. Clin. North. Am.* – 1993. – Vol. 16. – P. 259–312.
324. Gold, J. M. Negative symptoms of schizophrenia are associated with abnormal effort-cost computations / J. M. Gold, G. P. Strauss, J. A. Waltz et al. // *Biol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74 (2). – P. 130–136.
325. Goldberg T. E. Neurocognitive deficit in schizophrenia / T. E. Goldberg J. M. Gold // *Schizophrenia* / ed. by S. R. Hirsch, D. R. Weinberger. – Oxford: Blackwell Science, 1995. – P. 146–162.
326. Goldstein, B. I. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States / B. I. Goldstein, S. M. Liu, N. Zivkovic, et al. // *Bipolar. Disord.* – 2011. – Vol. 13. – P. 387–395.
327. Goodnick, P. J. Antipsychotics: impact on prolactin levels / P. J. Goodnick, L. Rodriguez, O. Santana // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2002. – Vol.3. – P. 1381–1391.
328. Goodnick, P. J. Ziprasidone: profile on safety / P. J. Goodnick // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2001. – Vol. 2. – P. 1655–1662.
329. Gracious, B. L. Prevalence of overweight and obesity in adolescents with severe mental illness: a cross-sectional chart review / B. L. Gracious, S. R. Cook, A. E. Meyer et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71. – P. 949–541.
330. Grant, P. M. Cognitive therapy in patients with schizophrenia-reply / P. M. Grant, A. T. Beck // *JAMA Psychiatry.* – 2013. – Vol. 70 (5). – P. 544.

331. Grebb, J. A. Schizophrenia: clinical features / J. A. Grebb, R. Cancro // *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. – 5th ed. / ed. by H. I. Kaplan, B. J. Sadock. – Baltimore : Williams & Wilkins. – 1989. – Vol. 1. – 768 p.
332. Green, M. F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? / M. F. Green // *Am. J. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153. – P. 321–330.
333. Grimaldi Bensouda, L. Does long acting injectable risperidone make a difference to the real life treatment of schizophrenia? / L. Grimaldi Bensouda, F. Rouillon, B. Astruc et al. // *Schizophr. Res.* – 2012. – Vol. 134. – P. 187–194.
334. Gross, G. The role of dopamine D(3) receptors in antipsychotic activity and cognitive functions / G. Gross, K. U. Drescher // *Novel Antischizophrenia Treatments. Handbook of Experimental Pharmacology* / ed. by M.A. Geyer. G. Gross. – Berlin- Heidelberg : Springer Verl., 2012. – P. 167–210.
335. Guenette, M. D. Atypical antipsychotics and diabetic ketoacidosis: a review / M. D. Guenette, M. Hahn, T. A. Cohn et al. // *Psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 226. – P. 1–12.
336. Guy, W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology —Revised (DHEW Publ No ADM 76-338)*. – Rockville, MD : U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976. – P. 218–222.
337. Haddad, P. M. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management / P. M. Haddad, A. Wieck // *Drugs*. – 2004. – Vol. 64. – P. 2291–2314.
338. Hamilton, S. H. Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomised clinical trial / S. H. Hamilton, D. A. Revicki, E. T. Edgell et al. // *Pharmacoeconomics*. – 1999. – Vol. 15 (5). – P. 469–480.

339. Hardie, R. G. Neuroleptic– induced Parkinsones syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa / R. G. Hardie, A. G. Lees // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* –1988. – Vol. 51(6). – P 850–854.
340. Harding, C. M. Chronicity in schizophrenia: Fact, partial fact, or artifact? / C. M. Harding, J. Zubin, J. S. Strauss // *Hospital & Community Psychiatry.* – 1987. – Vol. 38. – P. 477–486.
341. Harrington, C. Access and utilization of new antidepressant and antipsychotic medications [Электронный ресурс] / C. Harrington, R. Gregorian, E. Gemmen et al. // Falls Church, Va.: Lewin Group. – 2000. – Режим доступа : <http://aspe.hhs.gov/search/health/reports/Psychmedaccess/index.htm#TOC>
342. Hartling, L. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis / L. Hartling, A. M. Abou-Setta, S. Dursun et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol.157. – P. 498–511.
343. Harvey P. D. Cognitive impairment in schizophrenia and implication of atypical neuroleptic treatment / P. D. Harvey, R. S. E. Keefe // *CNS Spectrums.* – 1997. – Vol.2. – P. 41–45.
344. Harvey, P. D. Disability in schizophrenia: contributing factors and validated assessments / P. D. Harvey // *J. Clin. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75, Suppl. 1. – P. 15–20.
345. Harvey, P. D. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: Post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study / P. D. Harvey, C. O. Siu, M. Ogasa et al. // *Schizophrenia Research.* – 2015. – Vol. 166 (1-3). – P. 334–338.
346. Hasnain, M. Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians / M. Hasnain, W. V. Vieweg, B. Hollett // *Postgrad. Med.* – 2012. – Vol. 124. – P. 154–167.

347. Haug, E. Anomalous self-experiences contribute independently to social dysfunction in the early phases of schizophrenia and psychotic bipolar disorder / E. Haug, M. Øie, O. A. Andreassen et al. // *Compr. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 55 (3). – P. 475–482.
348. Healy, D. Mortality in schizophrenia and related psychoses: data from two cohorts, 1875-1924 and 1994-2010. [Электронный ресурс] / D. Healy, J. Le Noury, M. Harris et al. // *BMJ Open*. – 2012. – Vol. 2 (5). – Режим доступа : <http://bmjopen.bmj.com/content/2/5/e001810>
349. Heckers, S. Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5 / S. Heckers, D. M. Barch, J. Bustillo // *Schizophr. Res.* – 2013. – Vol. 150(1). – P. 11–14.
350. Hefner, G. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels / G. Hefner, M. Shams, S. Unterecker // *Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 233 (9). – P. 1695–1705.
351. Heinrich, K. Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double-blind, randomized trial / K. Heinrich, E. Klieser, E. Lehmann et al. // *Prog. Neuro-Psychopharmacol.* – 1994. – Vol. 18. – P. 129–137.
352. Hennen, J. Weight gain during treatment of bipolar I patients with olanzapine / J. Hennen, R. H. Perlis, G. Sachs et al. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – P. 1679–1687.
353. Heres, S. Direct transition to long-acting risperidone – analysis of long-term efficacy / S. Heres, W. Kissling, K. Lloyd et al. // *J. Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 19, Suppl. 5. – P. 15–21.
354. Hirsch, S. R. Dysphoric and depressive symptoms in chronic schizophrenia / S. R. Hirsch, A. G. Jolley, T. R. E. Barnes // *Schizophr. Res.* – 1989. – Vol. 2. – P. 259–264.
355. Hoff, A. L. Neuropsychological study of early onset schizophrenia / A. L. Hoff, H. Riordann // *Schizophr. Res.* – 1998. – Vol. 20, Suppl. 1-2. – P. 21–28.

356. How to Investigate Drug Use in Health Facilities: Selected Drug Use Indicators. – WHO, 1993. – 88 p.
357. Huber, G. Schizophrenie. Eine verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeitstudie / G. Huber, G. Gross, R. Schüttler. – Berlin-Heidelberg-New York : Springer-Verl., 1979. – 399 s.
358. Jablensky, A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study / A. Jablensky, N. Sartorius, G. Ernberg // Psychological Medicine Monograph. – 1992. – Suppl. 20. – P. 1–97.
359. Jain K. K. Textbook of Personalized Medicine / K. K. Jain. – New York : Springer-Verl., 2009. – 430 p.
360. Jin, H. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review / H. Jin, J. M. Meyer, D. V. Jeste // Schizophr. Res. – 2004. – Vol. 71. – P. 195–212.
361. Johnson, D. A. Drug treatment of schizophrenia / D. A. Johnson // Schizophrenia : The Major Issues / ed. by P. Bebbington, P. McGuffin – Oxford: Heinemann Professional Publ., 1988. – P. 156–171.
362. Johnson, D. A. Weight changes with depot neuroleptic maintenance therapy / D. A. Johnson., M. Breen // Acta Psychiatr. Scand. – 1979. – Vol. 59. – P. 525–528.
363. Kane, J. M. The current status of neuroleptic therapy / J. M. Kane // J. Clin. Psychiatry. – 1989. – Vol. 50. – P. 322–328.
364. Kane, J. M. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine / J. M. Kane, G. Honigfeld, J. Singer et al. // Arch. Gen. Psychiatry. – 1988. – Vol. 35. – P. 922–928.
365. Kane, J. M. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder / J. M. Kane, W. H. Carson, A. R. Saha et al. // J. Clin. Psychiatry. – 2002. – Vol. 63. – P. 763–771.
366. Kane, J. M. Factors which make patients difficult to treat / J. M. Kane // Br. J. Psychiatry. – 1996. – Vol. 169. – P. 10–14.

367. Kane, J. M. New developments in pharmacological treatment of schizophrenia / J. M. Kane // *Bull. Menninger Clinic.* – 1992. – Vol. 56. – P.62–75.
368. Kane, J. M. Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia / J. M. Kane, A. Skuban, M. Hobart et al. // *Schizophrenia Research.* – 2016. – Vol. 174 (1-3). – P. 93–99.
369. Kane, J. M. Schizophrenia / J. M. Kane // *New Eng. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 34–41.
370. Kantrowitz, J. Glutamatergic transmission in schizophrenia: from basic research to clinical practice / J. Kantrowitz, D. C. Javitt // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 25. – P. 96–102.
371. Kapur, S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia / S. Kapur, R. Zipursky, C. Jones // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. –P. 514–520.
372. Kay, S. R. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S. R. Kay, A. Fishzbein, L. A. Opler // *Schizophr. Bull.* – 1987. – Vol. 13. – P. 261–275.
373. Keks, N. A. Minimizing the non-extrapyramidal side-effects of antipsychotics / N. A. Keks // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1996. – Vol. 94. – P. 18–24.
374. Kigozi, J. Estimating productivity costs using the friction cost approach in practice: a systematic review / J. Kigozi, S. Jowett, M. Lewis // *Eur. J. Health Econ.* – 2016. – Vol. 17 (1). – P. 31–44.
375. Kilian R. Effectiveness of antipsychotic maintenance therapy with quetiapine in comparison with risperidone and olanzapine in routine schizophrenia treatment: results of a prospective observational trial / R. Kilian, T. Steinert, W. Schepp et al. // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2012. – Vol. 262. – P. 589–598.
376. Kishimoto, T. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies /

- T. Kishimoto, M. Nitta, M. Borenstein et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74 (10). – P. 957–965.
377. Kittipeerachon, M. Intramuscular olanzapine versus intramuscular aripiprazole for the treatment of agitation in patients with schizophrenia: A pragmatic double-blind randomized trial / M. Kittipeerachon, W. Chaichan // *Schizophrenia Research.* – 2016. – Vol. 176 (2-3). – P. 231–238.
378. Kleinberg, D. L. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone / D. L. Kleinberg, J. M. Davis, R. de Coster et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1999. – Vol.19. – P. 57–61.
379. Klett, C. Weight changes during treatment with phenothiazine derivatives / C. Klett, E. Caffey // *J. Neuropsychiatry.* – 1960. – Vol. 2. – P. 102–108.
380. Klieser, E. Randomized double-blind controlled trial of risperidone versus clozapine in patients with chronic schizophrenia / E. Klieser, E. Lehmann, E. Kinzler et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1995. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 45–51.
381. Knapp, M. Non-adherence to antipsychotic medication regimens: associations with recourse use and cost / M. Knapp, D. King, K. Pugner // *Br. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 184. – P. 509–516.
382. Knapp, M.R. The global costs of schizophrenia / Knapp M.R., Mangalore J., Simon J. // *Schizophrenia Bulletin.*- 2004; 30(2):279-293.
383. Kobeissy, F. Biomarkers in psychiatry: how close are we? / F. Kobeissy, A. Alawieh, S. Mondello et al. // *Frontiers in Psychiatr.* – 2013. – Vol. 3.– P. 114–115.
384. Kopala, L. S. Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first episode schizophrenia: response to low-dose risperidone / L. S. Kopala, K. Good, W. G. Honer // *J. Clin. Pharmacology.* – 1997. –Vol. 17. – P. 308–313.
385. Koreen, A. R. Plasma homovanillic acid levels in first-episode schizophrenia. Psychopathology and treatment response / A. R. Koreen, J. Lieberman, J. Alvir et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 51 (2). – P. 132–8.
386. Korreen, R. C. Depression in first episode schizophrenia / R. C. Korreen, S. G. Siris, M. Chakos et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150. – P. 1643–1648.

387. Kreyenbuhl, J. A. Long-term antipsychotic polypharmacy in the VA health system: patient characteristics and treatment patterns / J. A. Kreyenbuhl, M. Valenstein, J. F. McCarthy et al. // *Psychiatry*. – 2007. – Vol. 58. – P. 489–495
388. Kring, A. M. Emotion deficits in people with schizophrenia / A. M. Kring, O. Elis // *Ann. Rev. Clin. Psychol.* – 2013. – Vol. 9. – P. 409–433.
389. Kring, A. M. The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: Neural substrates and behavioral outputs / A. M. Kring, D. M. Barch // *European Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 24 (5). – P. 725–736.
390. Kumar, C. N. Caregiver burden is associated with disability in schizophrenia: results of a study from a rural setting of south India / C. N. Kumar, K. K. Suresha, J. Thirthalli et al. // *Int. J. Soc. Psychiatry*. – 2015. – Vol. 61 (2). – P. 157–163.
391. Lai, E. C. Detecting potential reactions of sulpiride in schizophrenic patients by prescription sequence symmetry analysis [Электронный ресурс] / E. C. Lai, C.-Y. Hsieh, Y. H. K. Yang. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (2). – Режим доступа : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0089795>
392. Langle, G. Effects of polypharmacy on outcome in patients with schizophrenia in routine psychiatric treatment / G. Langle, T. Steinert, P. Weiser et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2012. – Vol. 125 (5.) – P. 372–381.
393. Lauber, C. Determinants of burden in caregivers of patients with exacerbating schizophrenia / C. Lauber, A. Eichenberger, P. Luginbuhl et al. // *Eur. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 18 (6). – P. 285–289.
394. Laursen, T. M. Excess early mortality in schizophrenia / T. M. Laursen, M. Nordentoft, P. B. Mortensen // *Ann. Rev. Clin. Psychol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 425–448.
395. Laursen, T. M. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder / T. M. Laursen // *Schizophr. Res.* – 2011. – Vol. 131. – P. 101–104.

396. Laursen, T. M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia / T. M. Laursen, T. Munk-Olsen, M. Vestergaard // *Curr. Opin. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 25. – P. 83–88.
397. Lavalaye, J. Dopamine D2 receptor occupancy by olanzapine or risperidone in young patients with schizophrenia / J. Lavalaye, D. H. Linszen, J. Booij et al. // *Psychiatry Results*. – 1999. – Vol. 92. – P. 33–44.
398. Lee, J. S. Altered structural connectivity and trait anhedonia in patients with schizophrenia / J. S. Lee, K. Han, S. K. Lee et al. // *Neurosci. Lett*. – 2014. – Vol. 579. – P. 7–11.
399. Leonard, B. E. *Fundamentals of Psychopharmacology* / B. E. Leonard. – Chichester : Willey, 1998. – 394 p.
400. Leslie, D. L. From conventional to atypical antipsychotic and back: dynamic process in the diffusion of new medication / D. L. Leslie, R. A. Rosenheck // *Am. J. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159. – P. 1534–1540.
401. Leucht, S. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / S. Leucht, M. Tardy, K. Komossa et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 2063–2071.
402. Leucht, S. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis / S. Leucht, A. Cipriani, L. Spinelli et al. // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – P. 951–962.
403. Leucht, S. Efficacy and extrapyramidal side effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials / S. Leucht, G. Pitschel-Walz, D. Abraham et al. // *Schizophrenia Res*. – 1999. – Vol. 35 (1). – P. 51–68.
404. Leucht, S. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia / S. Leucht, M. Tardy, K. Komossa et al. // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2012. – Rev. No. 5:CD008016.
405. Leucht, S. Relapse prevention in schizophrenia with new – generation antipsychotics: A systematic review and exploratory meta-analysis of

- randomized controlled studies / S. Leucht, T. R. Barnes, W. Kissling et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160. – P.1209–1222.
406. Leucht, S. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia : a meta-analysis / S. Leucht, C. Corves, D. Arbter et al. // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 31–41.
407. Levental, U. A pilot open study of long term high dose creatine augmentation in patients with treatment resistant negative symptoms schizophrenia / U. Levental, Y. Bersudsky, T. Dwalatzky et al. // *Isr. J. Psychiat. Relat. Sci.* – 2015. – Vol. 52 (1). – P. 6–10.
408. Lewis, S. W. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment / S. W. Lewis, L. Davies, P. B. Jones et al. // *Health Technol. Assess.* – 2006. – Vol. 10 (17). – P. 1–165.
409. Lieberman, J. A. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis / J. A. Lieberman // *J. Clin. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 57. – P. 68–71.
410. Lieberman, J. A. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia / J. A. Lieberman, T. S. Stroup, J. P. McEvoy et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223.
411. Liu, T. Schizophrenia related disability in China: prevalence, gender, and geographic location / T. Liu, L. Zhang, L. Pang et al. // *Psychiatr. Serv.* – 2015. – Vol. 66 (3). – P. 249–257.
412. Livingstone, M. G. Management of schizophrenia / M. G. Livingstone // *Prescribers J.* – 1996. – Vol. 36. – P. 206–215.
413. Loebel, A. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial / A. Loebel, J. Cucchiaro, K. Sarma et al. // *Schizophrenia Research.* – 2013. – Vol. 145 (1-3). – P. 101–109.

414. Lohr, J. B. The clinical challenges of akathisia / J. B. Lohr, C. A. Eidt, A. Abdulrazzaq Alfaraj et al. // *CNS Spectr.* – 2015. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. 1–14.
415. Lopresti A. L. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment / A. L. Lopresti, P. D. Drummond // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 45. – P. 92–99.
416. Loxse, M. J. *Psychopharmakology* / M. J. Loxse, // *Arzneiverordnungs – Report* / ed.by U. Schwabe, D. Paffrath. – Berlin, Heidelberg : Springer-Verl., 2001.– P. 597–629.
417. Luppino, F. S. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / F. S. Luppino, L. M. de Wit, P. F. Bouvy et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67. – P. 220–229.
418. Lysaker, P. H. Capacities for theory of mind, metacognition, and neurocognitive function are independently related to emotional recognition in schizophrenia / P. H. Lysaker, B. L. Leonhardt, M.Brune et al. // *Psychiatry Res.* – 2014. – Vol. 219. – P. 79–85.
419. Mackinnon, A. Factors associated with compliance and resistance to command hallucinations / A. Mackinnon, D. L. Copolov, T. Trauer // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2004. – Vol. 192 (5). – P. 357–362.
420. Marder, S. R. The treatment of schizophrenia / S. Marder, R. C. Meibach // *Am. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol.152. – P. 825–835.
421. Marder, S. Risperidone in the treatment of schizophrenia / S. Marder, R. Meibash // *J. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151 (6). – P. 825–835.
422. Marder, S. R. Information progressing and neuroleptics response in acute and stabilized schizophrenic patients / S. R. Marder, R. F. Azarnow, J. Mintz // *Psychiat. Res.* – 1984. – Vol. 13. – P. 41–49.
423. Marinis, T. D. Switching to long-acting injectable risperidone is beneficial with regard to clinical outcomes, regardless of previous conventional

- medication in patients with schizophrenia / T. D. Marinis, P. T. Saleem, P. Glue // *Pharmacopsychiatry*. – 2007. – Vol. 40 (6). – P. 257–263.
424. Markowitz, M. Long-acting injectable paliperidone palmitate versus oral paliperidone extended release: a comparative analysis from two placebo-controlled relapse prevention studies / M. Markowitz, D. J. Fu, B. Levitan et al. // *Ann. Gen. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 12 (1). – P. 22.
425. Marti Masso J. F. Drug-induced or aggravated parkinsonism : clinical signs and the changing pattern of implicated drugs / J. F. Marti Masso, J. J. Roza // *Neurologia*. – 1996. – Vol. 11 (1). – P. 10–15.
426. McElroy, S. L. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a review with a focus on bipolar depression / S. L. McElroy, P. E. Keck, Jr. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75. – P. 46–61.
427. McElroy, S. L. Obesity in bipolar disorder: an overview // S. L. McElroy, P. E. Keck, Jr. // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2012. – Vol. 14. – P. 650–658.
428. McEvoy, J. P. Expert consensus panels for schizophrenia: treatment of schizophrenia / J. P. McEvoy, P. L. Scheifler, A. Frances // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60 (Suppl. 11). – P. 73–80.
429. McGrath, J. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology [Электронный ресурс] / J. McGrath, S. Saha, J. Welham et al. // *BMC Medicine*. – 2004. – Vol. 2. – P. 13. – Режим доступа : <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-2-13>
430. Melle, I. Social functioning of patients with schizophrenia in high-income welfare societies / I. Melle, S. Friis, E. Hauff et al. // *Psych. Serv.* – 2000. – Vol. 51(2). – P. 223–228.
431. Meltzer, H. Y. The role of 5-HT₂ antagonism in schizophrenia / H. Y. Meltzer // *Current approaches to schizophrenia* / ed. by I. Kan, M. John. – Oxford: Clinical Communications, 1992. – P. 10–16.

432. Miller, A. L. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms / A. L. Miller, J. A. Chiles, J. K. Chiles et al. // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60, (10). – P. 649–657.
433. Miller, C. Excess mortality in bipolar disorders [Электронный ресурс] / C. Miller, M. S. Bauer // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2014. – Vol. 16 (11). – P. 499. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25194314>
434. Millier, A. Humanistic burden in schizophrenia: a literature review / A. Millier, U. Schmidt, M. Angermeyer et al. // *J. Psychiatr. Res.* – 2014. – Vol. 54. – P. 85–93.
435. Millier, A. PMH17 Economic burden in schizophrenia: a literature review / A. Millier, F. Shupo, D. Chauhan et al. // *Val. Health*. – 2012. – Vol. 15 (7). – P. A336.
436. Misawa, F. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics // F. Misawa, T. Kishimoto, K. Hagi et al. // *Schizophrenia Research*. – 2016. [Article in Press]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.018>.
437. Mitchell, A. J. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients / A. J. Mitchell, D. Vancampfort, A. De Herdt, et al. // *Schizophr. Bull.* – 2013. – Vol. 39. – P. 295–305.
438. Mitchell, A. J. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders – a systematic review and meta-analysis / A. J. Mitchell, D. Vancampfort, K. Sweers et al. // *Schizophr. Bull.* – 2013. – Vol. 39. – P. 306–318.
439. Morise R. Frontal executive impairment in schizophrenia / R. Morise, A. Delahunty // *Schizophr. Bull.* – 1996. – Vol. 22 – P. 125–137.
440. Muñoz-Negro, J. E. A dimensional comparison between delusional disorder, schizophrenia and schizoaffective disorder / J. E. Muñoz-Negro, I. Ibanez-Casas, E. de Portugal // *Schizophrenia Research*. – 2015. – Vol. 169 (1-3). – P. 248–254.

441. Nasrallah, H. A. The Management of Schizophrenia in Clinical Practice (MOSAIC) Registry : a focus on patients, caregivers, illness severity, functional status, disease burden and healthcare utilization / H. A. Nasrallah, P. D. Harvey, D. Casey // *Schizophr. Res.* – 2015. – Vol. 166 (1-3). – P. 69–79.
442. Nathan, P. The effects of the dopamine D(3) receptor antagonist GSK598809 on attentional bias to palatable food cues in overweight and obese subjects / P. Nathan, B. O'Neill, K. Mogg et al. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2012. – Vol. 15. – P. 149–161.
443. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia // *Technology Appraisal Guidance.* – 2002. – Vol. 43. – P.1–21.
444. Nielsen, J. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients / J. Nielsen, S. Skadhede, C. U. Correll // *Neuropsychopharmacology.* – 2010. – Vol. 35 (9). – P. 1997–2004.
445. Novak-Grubic V. Predictors of noncompliance in males with first-episode schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorder / V. Novak-Grubic, R. Tavcar // *Eur. Psychiatry.* – 2002. – Vol.17. – P. 148–154.
446. Olesen, J. The economic cost of brain disorders in Europe / J. Olesen, A. Gustavsson, M. Svensson et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 155–162.
447. Olivares, J. M. On behalf of the e-STAR study group. 6-month follow-up from the electronic Schizophrenia Adherence Treatment Registry (e-STAR) of patients in Spain who were initiated to Risperidone Long-Acting Injection (RLAI) / J. M. Olivares, A. Rodriguez, M. Povey et al. // 9th ISPOR European Congress. – Copenhagen, Denmark, 28-31 October, 2006.
448. Emsley, R. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia / R. Emsley, P. Oosthuizen // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7. – 219–238.
449. Pailhez, G. Ectomorphic somatotype and joint hypermobility are linked in panic and agoraphobic patients: a case-control study / G. Pailhez, S. Rosado, C.

- Baeza-Velasco et al. // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 18 (2). – P. 112–117.
450. Parnas, J. Premorbid self-disorders and lifetime diagnosis in the schizophrenia spectrum: a prospective high-risk study / J. Parnas, J. Carter, J. Nordgaard // *Early Interv. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 10 (1). – P. 45–53.
451. Parsons, B. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis / B. Parsons, D. B. Allison, A. Loebel et al. // *Schizophr. Res.* – 2009. – Vol. 110. – P. 103–110.
452. Patel, J. K. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFÉ study / J. K. Patel, P. F. Buckley, S. Woolson et al. // *Schizophr. Res.* – 2009. – Vol. 111. – P. 9–16.
453. Patel, R. Negative symptoms in schizophrenia: a study in a large clinical sample of patients using a novel automated method [Электронный ресурс] / R. Patel, N. Jayatilleke, M. Broadbent et al. // *BMJ Open.* – 2015. – Vol. 5 (9). – Режим доступа : <http://bmjopen.bmj.com/content/5/9/e007619.long>.
454. Pereira, D. S. The poorly membrane permeable antipsychotic drugs amisulpride and sulpiride are substrates of the organic cation transporters from the SLC22 family / D. S. Pereira, N. Joao, S. Tadjerpisheh et al. // *AAPS Journal.* – 2014. – Vol. 16 (6). – P. 1247–1258.
455. Pérez-Iglesias, R. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors / R. Pérez-Iglesias, O. Martínez-García, G. Pardo-García et al. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17. – P. 41–51.
456. Phanthunane, P. Economic burden of schizophrenia: empirical analyses from a survey in Thailand / P. Phanthunane, H. Whiteford, T. Vos // *J. Ment. Health Policy Econ.* – 2012. – Vol. 15 (1). – P. 25–32.
457. Planansky, K. Weight changes in relation to the characteristic of patients on chlorpromazine / K. Planansky, F. Heilizer // *J. Clin. Exp. Psychopathol. Q. Rev. Psychiatry Neurol.* – 1959. – Vol. 20. – P. 53–57.

458. Poyurovsky, M. Treatment of Antipsychotic-Related Akathisia Revisited: The Role of Serotonin 2A Receptor Antagonists / M. Poyurovsky, A. Weizman // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35 (6). – P. 711–714.
459. Prikryl, R. Prevalence of remission and recovery in schizophrenia in the Czech Republic / R. Prikryl, M. Kholova, H. P. Kucerova et al. // *Compr. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 54 (7). – P. 1111–1116.
460. Quah, S. Caring for persons with schizophrenia at home: examining the link between family caregivers' role distress and quality of life / S. Quah // *Sociol. Health Illn.* – 2014. – Vol. 36 (4). – P. 596–612.
461. Rapid pharmaceutical management assessment : an indicator-based approach. – Arlington, VA: Management Science for Health, 1995. – 191 p.
462. Revicki, D. A. Cost effectiveness of the newer atypical antipsychotics: a review of the pharmacoeconomic research evidence / D. A. Revicki // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* – 2001. – Vol. 2 (1). – P. 110–117.
463. Revicki, D. A. Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia / D. A. Revicki // *Schizophr. Res.* – 1999. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 101–109.
464. Reynolds, G.P. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms / G. P. Reynolds, S. L. Kirk // *Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 125. – P. 169–179.
465. Reynolds, G. P. Pharmacogenetic aspects of antipsychotic drug-induced weight gain – a critical review / G. P. Reynolds // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* – 2012. – Vol. 10. – P. 71–77.
466. Rice, D. P. The economic burden of schizophrenia: conceptual and methodological issues, and cost estimates / D. P. Rice, L. C. Miller // *Handbook of Mental Health Economics and Health Policy. Schizophrenia* / ed. by M. Moscarelli et al. – Chichester : J. Wiley and Sons, 1996. – Vol. 1. – P. 321–334.
467. Ringen, P. A. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease – a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions [Электронный ресурс] / P. A. Ringen, J. A. Engh, A. B.

- Birkenaeset al. // *Front Psychiatry*. – 2014. – Vol. 5. – P. 137. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4175996/>
468. Roe, D. The emerging self in conceptualizing and treating mental illness / D. Roe, M. Chopra, B. Wagner et al. // *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* – 2004. – Vol. 42 (2). – P. 32–40.
469. Roshanaei-Moghaddam, B. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review / B. Roshanaei-Moghaddam, W. Katon // *Psychiatr. Serv.* – 2009. – Vol. 60. – P. 147–156.
470. Rummel-Kluge, C. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / C. Rummel-Kluge, K. Komossa, S. Schwarz, et al. // *Schizophr. Res.* – 2010. – Vol. 123. – P. 225–233.
471. Saddichha, S. Aripiprazole associated with acute dystonia, akathisia, and parkinsonism in a single patient / S. Saddichha, R. Kumar, G. N. Babu et al. // *J. Clin. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 52 (9). – P. 1448–1449.
472. Sado, M. The cost of schizophrenia in Japan / M. Sado, A. Inagaki, A. Koreki et al. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2013. – Vol. 9. – P. 787–798.
473. Saha, S. Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country: evidence from a systematic review / S. Saha, J. Welham, D. Chant et al. // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 41 (5). – P. 338–340.
474. Saletu, B. Clinical EEG mapping and psychometric studies in negative schizophrenia comparative trials with amisulpride and fluphenazine / B. Saletu, B. Kufferle, J. Grunberger et al. // *Neuropsychobiology*. – 1994. – Vol. 29. – P. 125–135.
475. Samaras, K. Diabetes risk potentially underestimated in youth and children receiving antipsychotics / K. Samaras, C. U. Correll, A. J. Mitchell et al. // *JAMA Psychiatry*. – 2014. – Vol. 71. – P. 209–210.
476. Sarlon, E. A prospective study of health care resource utilisation and selected costs of schizophrenia in France / E. Sarlon, D. Heider, A. Millier, et al. // *BMC Health Serv. Res.* – 2012. – Vol. 12. – P. 269–276.

477. Sartorius, N. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders / N. Sartorius, A. Jablensky, A. Korten, et al. // *Psychol. Med.* – 1986. – Vol. 16 (4). – P. 909–928.
478. Sass, L. A. Self-disturbance and schizophrenia: structure, specificity, pathogenesis (Current issues, New directions) / L. A. Sass // *Schizophr. Res.* – 2014. – Vol. 152 (1). – P. 5–11.
479. Sax, K. W. Attentional improvement following quetiapine fumarate treatment in schizophrenia / K. W. Sax, S. M. Strakowski, P. E. Keck // *Schizophrenia Res.* – 1998. – Vol. 33 (3). – P. 151–155.
480. Saykin, A. J. Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning / A. J. Saykin, R. E. Gur, R. C. Gur et al. // *Arch. Gen. Psych.* – 1991. – Vol. 48. – P. 618–624.
481. Scholler, N. Clozapine and risperidone: a week randomized clinical trial / N. Scholler, S. Marder, J. Kane et al. // *Schizophrenia Res.* – 1999. – Vol. 36. – P. 296.
482. Seeman, P. Loss of dopamine neuron terminals in antipsychotic-treated schizophrenia; relation to tardive dyskinesia / P. Seeman, M. Tinazzi // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 44. – P. 178–183.
483. Seemüller, F. The relationship of Akathisia with treatment emergent suicidality among patients with first-episode schizophrenia treated with haloperidol or risperidone / F. Seemüller, U. Lewitzka, M. Bauer et al. // *Pharmacopsychiatry.* – 2012. – Vol. 45 (7). – P. 292–296.
484. Serretti, A. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis / A. Serretti, L. Mandelli // *J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71. – P. 1259–1272.
485. Servan-Schreiber D. Schizophrenic deficits in the processing of context / D. Servan-Schreiber, J. D. Cohen, S. Steingard // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1996 – Vol. 53 – P. 1105–1112.

486. Sharma T. Cognition in Schizophrenia. Impairments, importance, and treatment strategies / T. Sharma, Ph. D. Harvey. – Oxford : University Press, 2000. – 363p.
487. Shiwach, R. S. Prolactogenic effects of risperidone in male patients : a preliminary study / R. S. Shiwach, T. J. Carmody // *Acta Psychiat. Scand.* – 1998. – Vol. 98. – P. 81–83.
488. Sicras-Mainar, A. Impact of negative symptoms on healthcare resource utilization and associated costs in adult outpatients with schizophrenia: a population-based study / A. Sicras-Mainar, J. Maurino, E. Ruiz-Beato et al. // *BMC Psychiatry.* – 2014. – Vol. 6 (14). – P. 225–232.
489. Slifstein, M. Cariprazine demonstrates high dopamine D3 and D2 receptors occupancy in patients with schizophrenia: A clinical PET study with (11C)-(+)-PHNO / M. Slifstein, A. Abi-Dargham, D. C. d'Souza et al. // *Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 38. – P. 520–521.
490. Smith, M. First-versus second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis / M. Smith, D. Hokins, R. Peveler et al. // *Br. J. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 192. – P. 406–411.
491. Smith, S. Effects of antipsychotics on sexual and endocrine function in women: implications for clinical practice // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23 (№ 3, Suppl. 1). – P. 27–32.
492. Snyder, S. The academy of integrative health & medicine: a conversation with mimi guarneri, president of the American board of integrative holistic medicine / S. Snyder // *Glob. Adv. Health Med.* – 2014. – Vol. 3 (1). – P. 100–102.
493. Sokoloff, P. Direct and indirect interactions of the dopamine D3 receptor with glutamate pathways: implications for the treatment of schizophrenia / P. Sokoloff, L. Leriche, J. Diaz et al. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 386. – P. 107–124.
494. Spenser, E. Management of first-episode psychosis / E. Spenser, M. Birchwood, D. McGovern // *Adv. Psychiatr. Treat.* – 2001. – Vol. 7. – P. 133–142.

495. Stahl, S. M. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60. – P. 31–41.
496. Stahl, S. M. *Stahl's Essential Psychopharmacology : Neuroscientific Basis and Practical Applications.* – 4th ed. – Cambridge University Press, 2013. – 1316 p.
497. Stratta P. Schizophrenic deficits in the processing of context / P. Stratta, E. Daneluzzo, M. Bustini et. al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998 – Vol. 55 – P. 186–187.
498. Subramaniam, M. Body mass index, obesity, and psychopathology in patients with schizophrenia / M. Subramaniam, M. Lam, M. E. Guo et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 40–46.
499. Sweeney, J. A. Relationships between medication treatments and neuropsychological test performance in schizophrenia / J. A. Sweeney, J. G. Keilp, G. L. Haas et al. // *Psychiatry Res.* – 1991. – Vol. 37 (3). – P. 297–308.
500. Takeuchi, H. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms / H. Takeuchi, T. Suzuki, H. Uchida et al. // *Schizophr. Res.* – 2012. – Vol. 134. – P. 219–225.
501. Tandon, R. Improvement without impairment: a review of clinical data for quetiapine in the treatment of schizophrenia / R. Tandon, U. Halbreich // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23 (Suppl. 1). – P. S15–S20.
502. Tandon, R. Schizophrenia, «just the facts» 4. Clinical features and conceptualization / R. Tandon, H. A. Nasrallah, M. S. Keshavan // *Schizophr. Res.* – 2009. – Vol. 110 (1-3). – P. 1–23.
503. Tandon, R. Schizophrenia, «just the facts». 5. Treatment and prevention. Past, present and future / R. Tandon, H. Nasrallah, M. S. Keshavan // *Schizophr. Res.* – 2010. – Vol. 122 (1-3). – P. 1–23.
504. Tennakoon L. Experience of caregiving: relatives of people experiencing a first episode of psychosis / L. Tennakoon, D. Fannon, V. Doku // *Br. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 177. – P. 529–533.

505. Thieda, P. An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia / P. Thieda, S. Beard, A. Richter et al. // *Psychiatric Services*. – 2003. – Vol. 54 (4). – P. 508–516.
506. Thompson, K. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses / K. Thompson, J. Kulkarni, A. A. Sergejew // *Schizophr. Res.* – 2000. – Vol. 42. – P. 241–247.
507. Tiihonen, J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) / J. Tiihonen, J. Lönnqvist, K. Wahlbeck et al. // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – P. 620–627.
508. Titier, K. typical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death / K. Titier, P. O. Girodet, H. Verdoux et al. // *Drug Saf.* – 2005. – Vol. 28 (1). – P. 35–51.
509. Torrance, G. W. Visual Analog Scales: do they have a role in the measurement of preferences for health states? / G. W. Torrance, D. Feeny, W. Furlong // *Medical Decision Making*. – 2001. – Vol. 21(4). – P. 329–334.
510. Tune, L. E. Serum levels anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients / L. E. Tune, M. E. Strauss, M. F. Lew et al. // *Am. J. Psychiatry*. – 1982. – Vol.139. – P. 1460–1462.
511. Tunis, S. L. Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia / S. L. Tunis, B. M. Johnstone, P. J. Cibsonet al. // *J Clin. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60 (Suppl. 19). – P. 38–45.
512. Twamley, E. W. A review of cognitive training in schizophrenia / E. W. Twamley, D. V. Jeste, A. S. Bellack // *Schizophr. Bull.* – 2003. – Vol. 29 (2). – P. 359–382.
513. Üçok, A. Persistent negative symptoms after first episode schizophrenia : A 2-year follow-up study / A. Üçok, C. Ergül // *Schizophr. Res.* – 2014. – Vol. 158 (1-3). – P. 241–246.

514. Van Brunt, D.L. Outpatient use of major antipsychotic drugs in ambulatory care settings in the United States, 1997-2000 / D. L. van Brunt, J. Gibson, J. L. Ramsey et al. // *Medscape Gen. Med.* – 2003. – Vol. 5 (3). – P. 1–11.
515. Van Wieringen, J.-P. Agonist high- and low-affinity states of dopamine D2 receptors: methods of detection and clinical implications / J.-P. van Wieringen, J. Booij, V. Shalgunov et al. // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacology.* – 2013. – Vol. 386 (2). – P. 135–154.
516. Vancampfort, D. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls / D. Vancampfort, M. Wampers, A. J. Mitchell et al. // *World Psychiatry.* – 2013. – Vol. 12. – P. 240–250.
517. Vancampfort, D. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators / D. Vancampfort, K. Vansteelandt, C. U. Correllet al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170. – P. 265–274.
518. Vancampfort, D. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables / D. Vancampfort, C. U. Correll, M. Wampers et al. // *Psychol. Med.* – 2014. – Vol. 44 (10). – P. 2017–2028.
519. Velligan D. I. Executive function in schizophrenia / D. I. Velligan, C. C. Bow -Thomas // *Sem. Neuropsychiatry.* – 2002. – Vol. 4. – P. 24–33.
520. Velligan, D. I. Randomized controlled trial of the use of compensatory strategies to enhance adaptive functioning in outpatients with schizophrenia / D. I. Velligan, C. C. Bow-Thomas, C. Huntzinger et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157 (8). – P. 1317–1323.
521. Vos, T. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study / T.

- Vos, R. M. Barber, B. Bell et al. // *Lancet*. – 2013. – Vol. 386 (9995). – P. 743–800.
522. Walker, E. R. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis / E. R. Walker, R. E. McGee, B. G. Druss // *JAMA Psychiatry*. – 2015. – Vol. 72 (4). – P. 334–341.
523. Weiden, P. J. Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia / P. J. Weiden, D. G. Daniel, S. G. Potkin et al. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64. – P. 580–588.
524. Weissman, E. Antipsychotic prescribing practices in the Veterans healthcare administration - New York metropolitan region / E. Weissman // *Schizophr. Bull.* – 2003. – Vol. 28. – P. 31–42.
525. Weston-Green, K. Second generation antipsychotic-induced type 2 diabetes: a role for the muscarinic M3 receptor / K. Weston-Green, X. F. Huang, C. Deng // *CNS Drugs*. – 2013. – Vol. 27. – P. 1069–1080.
526. Wetterling, T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review / T. Wetterling // *Drug Saf.* – 2001. – Vol. 24. – P. 59–73.
527. Whiteford, H. A. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / H. A. Whiteford, L. Degenhardt, J. Rehm // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382 (9904). – P. 1575–1586.
528. Williams, C. Evaluation of antipsychotics and concomitant medication use patterns in patients with schizophrenia / C. Williams, B. Sohnstone, J. Kesterson et al. // *Med. Care*. – 1999. – Vol. 37 (Suppl. 4). – P. 81–86.
529. Wing, J. K. The Description and Classification of Psychiatric Symptoms: an Instruction Manual for the PSE and CATEGO System / J. K. Wing, J. E. Cooper, N. Sartorius. – London : Cambridge University Press, 1974. – 233 p.
530. Yakely, J. W. Schizophrenia / J. W. Yakely, R. M. Murray // *Medicine*. – 1996. – Vol. 24 (2). – P. 6–10.

531. Yogaratnam, J. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications – an updated review / J. Yogaratnam, N. Biswas, R. Vadivel et al. // *East Asian Arch. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 23. – P. 21–28.
532. Yood, M. U. The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent – results from a multisite epidemiologic study / M. U. Yood, G. DeLorenze, C. P. Quesenberry et al. // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2009. – Vol. 18. – P. 791–799.
533. Yu, H.-Y. A comparison of the effectiveness of risperidone, haloperidol and flupentixol long-acting injections in patients with schizophrenia – A nationwide study / H.-Y. Yu, C. Yin Hsiao, K. Chin Chen et al. // *Schizophrenia Research*. – 2015. – Vol. 169 (1-3). – P. 400–405.
534. Zeidler, J. The costs of schizophrenia and predictors of hospitalisation from the statutory health insurance perspective / J. Zeidler, L. Slawik, J. Fleischmann et al. // *Health Econ. Rev.* – 2012. – Vol. 2 (1). – P. 1–8.
535. Zhai, J. An investigation of economic costs of schizophrenia in two areas of China [Электронный ресурс] / J. Zhai, X. Guo, M. Chen // *Int. J. Ment. Health Syst.* – 2013. – Vol. 7 (1). – P. 26. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237846>
536. Zhang, M. Randomized-control trial of family intervention for 78 first-episode male schizophrenic patients: an 18-month study in Suzhou, Jiangsu / M. Zhang, M. Wang, J. Li et al. // *Br. J. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 165. – P. 96–102.
537. Zhang, X. Y. Gender differences in never-medicated first-episode schizophrenia and medicated chronic schizophrenia patients / X. Y. Zhang, C. Chen da, M. H. Xiu et al. // *J. Clin. Psychiat.* – 2012. – Vol. 73 (7). – P. 1025–1033.
538. Zimnisky, R. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptorpreferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse / R. Zimnisky, G. Chang, I. Gyertyan et al. // *Psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 226 (1). – P. 91–100.

Приложение 1

ФОРМА ИНДИКАТОРОВ

Дата: д ____ /м ____ /г ____ Исследователь: _____

ЛПУ: _____ Район: [.....] [.....] [.....] : _____

Фамилия: _____ Имя: _____ Дата рождения: _____

Дата визита д ____ /м ____ /г ____ Диагноз: _____ МКБ: [][][].[]

	Лекарство	Мг / 1 доза	Сколько раз в день	Кол Дней	Инъекц форма	Генер	Антибио	СОЛС
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
	ВСЕГО							

Приложение 2

ШКАЛА ОЦЕНКИ ПОЗИТИВНЫХ И НЕГАТИВНЫХ СИНДРОМОВ (PANSS) (по С.П. Кею, Л.А. Оплеру и А. Фицбейну)

Шкала позитивных синдромов (П)

П I. Бред

Необоснованные, нереалистичные и идиосинкразические идеи. Выраженность оценивается по содержанию мыслей, высказанных в беседе, и их влиянию на социальные отношения и поведение больного.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению свойств.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: наличие одной или двух нечетких мало оформленных и неустойчивых бредовых идей, не нарушающих мышление, поведение и отношения больного с другими людьми.

4. Умеренная выраженность: калейдоскопическое чередование многих мало оформленных и неустойчивых бредовых идей или наличие нескольких четко оформленных идей, которые иногда отражаются на мышлении больного, его отношениях с другими людьми и поведении.

5. Сильная выраженность: наличие многочисленных, четко оформленных и устойчивых бредовых идей, которые периодически отражаются на его мышлении, социальных отношениях и поведении больного.

6. Очень сильная выраженность: наличие комплекса оформленных, нередко систематизированных, устойчивых бредовых идей, которые заметно нарушают процесс мышления, отношения больного с другими людьми и его поведение.

7. Крайняя степень выраженности: наличие устойчивого комплекса многочисленных или детально систематизированных бредовых идей,

оказывающих существенное влияние на основные аспекты жизни больного, что приводит к неадекватным поступкам, представляющих в некоторых случаях опасность для больного и окружающих.

П 2. Расстройства мышления

Дезорганизация процесса мышления, характеризующаяся разорванностью целенаправленного потока мыслей, т.е. излишней детализацией (обстоятельностью), резонерством, соскальзываниями, аморфностью ассоциаций, непоследовательностью, паралогичностью или “закупоркой мыслей” (шперрунгами). Выраженность оценивается по состоянию познавательно-речевого процесса в беседе.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: мышление обстоятельное, резонерское, паралогичное или с соскальзываниями. Больной испытывает некоторое затруднение при попытке сосредоточиться на одной мысли, при проявлении врачом настойчивости могут появляться случайные ассоциации.

4. Умеренная выраженность: при простом кратковременном общении сохраняется способность сосредоточиваться на определенных мыслях, однако, при малейшем давлении или в более сложных ситуациях мышление становится более аморфным (расплывчатым) и лишенным целенаправленности.

5. Сильная выраженность: больной почти всегда испытывает трудности в организации целенаправленного потока мыслей, что проявляется в соскальзываниях, непоследовательности, расплывчатости мышления даже при отсутствии давления со стороны.

6. Очень сильная выраженность: мыслительная деятельность серьезно расстроена; практически постоянно отмечаются непоследовательность и разорванность мышления.

7. Крайняя степень выраженности: разорванность мышления достигает степени бессвязности. Имеет место выраженное разрыхление ассоциативных связей, приводящее к полной утрате способности к общению, вплоть до “словесной крошки” или мутизма.

П 3. Галлюцинации

Высказывания или поведение, указывающие на восприятие без соответствующего внешнего раздражителя. Патологическое восприятие может иметь место в слуховой, зрительной, обонятельной или соматической сферах. Выраженность оценивается по устным сообщениям или внешним проявлениям во время беседы, а также по сведениям, полученным от медицинского персонала или родственников.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: одна или две редкие, но отчетливые галлюцинации или несколько смутных патологических восприятий, не сказывающихся на мышлении или поведении больного.

4. Умеренная выраженность: частые, но не постоянные галлюцинации, мышление и поведение больного нарушено незначительно.

5. Сильная выраженность: частые галлюцинации, затрагивающие иногда более одной чувственной сферы и заметно нарушающие мышление и/или поведение. Возможна бредовая интерпретация галлюцинаторных переживаний с соответствующим эмоциональным и вербальным сопровождением.

6. Очень сильная выраженность: практически непрерывные галлюцинации, существенно нарушающие мышление и поведение больного, расстройства восприятия переживаются как реально происходящие события с соответствующими эмоциональными и вербальными реакциями, резко затрудняющими адаптационные возможности больного.

7. Крайняя степень выраженности: личность больного практически полностью охвачена галлюцинациями, которые по сути определяют направления его мышления и поведение. Галлюцинации сопровождаются устойчивой бредовой интерпретацией, вербальными и поведенческими реакциями, что подразумевает в том числе и полное подчинение императивным галлюцинациям.

П 4. Возбуждение

Гиперактивность, проявляющаяся в усилении двигательной функции, повышенной чувствительности к внешним раздражителям, повышенным уровнем бодрствования (гипервигилитет) , чрезмерно изменчивом настроении. Выраженность оценивается по характеру поведения во время беседы, а также по сведениям, полученным от медицинского персонала и родственников.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: больной несколько возволнован, уровень бодрствования повышен, однако, четко выраженные эпизоды возбуждения или чрезмерной изменчивости настроения отсутствуют. Речь может быть ускорена.

4. Умеренная выраженность: во время беседы отмечаются явная возволнованность, повышенная раздражительность, ускорение речи и двигательной активности. Эпизодически могут наблюдаться вспышки сильного возбуждения.

5. Сильная выраженность: существенная гиперактивность или частые вспышки двигательного возбуждения. Больному затруднительно спокойно просидеть на одном месте больше нескольких минут.

6. Очень сильная выраженность: больной чрезвычайно возбужден на всем протяжении беседы, внимание рассеяно; могут нарушаться сон и прием пищи.

7. Крайняя степень выраженности: чрезвычайное возбуждение больного препятствует нормальному приему пищи, нарушает сон и взаимоотношение с другими людьми. Ускорение речи и усиление двигательного возбуждения могут приводить к речевой разорванности, спутанности и истощению.

П 5. Идеи величия

Повышенная самооценка и необоснованная убежденность в своем превосходстве, включая идеи обладания особыми способностями, богатством, знаниями, славой, властью или моральной правотой. Выраженность оценивается по содержанию мыслей, выявляемых в беседе с врачом, и их отражению в поведении больного.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: отмечаются некоторая экспансивность и хвастливость. Четко оформленные идеи величия не обнаруживаются.

4. Умеренная выраженность: больной отмечает свое превосходство над другими, держится с переоценкой; возможны мало оформленные бредовые идеи особого положения или способностей, которые, однако, не определяют поведения больного.

5. Сильная выраженность: четко оформленные идеи выдающихся способностей, власти или исключительного положения, которые оказывают влияние на отношение больного к другим людям, но не проявляются в его поведении.

6. Очень сильная выраженность: четко оформленные бредовые идеи превосходства сразу по нескольким параметрам (богатство, знания, слава и

т.д.) проявляются не только в высказываниях, но и в отношениях с другими людьми, а также в некоторых действиях.

7. Крайняя степень выраженности: мышление, взаимоотношения с другими людьми и поведение практически полностью определяются множественными бредовыми идеями необычайных способностей, богатства, знаний, славы, власти и/или моральных достоинств, которые могут приобретать нелепое содержание.

П 6. Подозрительность, идеи преследования

Необоснованные или преувеличенные мысли преследования, проявляющиеся в чувстве настороженности, недоверии, подозрительной бдительности или более отчетливом убеждении во враждебном отношении окружающих. Выраженность оценивается по содержанию высказанных во время беседы мыслей и их влиянию на поведение больного.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: больной проявляет настороженность или даже открытое недоверие, но нарушения мыслительной деятельности, поведения и отношений с другими людьми практически отсутствуют.

4. Умеренная выраженность: недоверие настолько заметно, что затрудняет беседу с врачом и отражается на поведении больного, тем не менее бред преследования отсутствует. С другой стороны, у части больных могут наблюдаться мало оформленные бредовые идеи преследования, не влияющие на социальные взаимоотношения.

5. Сильная выраженность: недоверие настолько сильно, что приводит к разрыву отношений с другими людьми. Могут наблюдаться оформленные бредовые идеи преследования, мало изменяющие характер отношений с людьми или поведение больного.

6. Очень сильная выраженность: оформленный бред преследования, имеющий тенденцию к расширению, систематизации и оказывающий существенное влияние на отношения больного с другими людьми.

7. Крайняя степень выраженности: комплекс систематизированных бредовых идей преследования, практически полностью определяющий образ мыслей, социальные отношения и поведение больного.

П 7. Враждебность

Вербальные или иные проявления гнева и неприязненного отношения, в том числе сарказмы, пассивно-агрессивное поведение, угрозы и открытое нападение. Выраженность оценивается по поведению во время беседы и по сведениям, полученным от медицинского персонала и родственников.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: непрямые или скрытые проявления гневливости, например, сарказм, неуважение, враждебные высказывания, эпизоды раздражительности.

4. Умеренная выраженность: открытая враждебная настроенность, быстрая раздражительность и прямые проявления гнева и негодования.

5. Сильная выраженность: больной крайне раздражителен, иногда прибегает к словесным оскорблениям и угрозам.

6. Очень сильная выраженность: контакт с больным затруднителен вследствие словесных оскорблений и угроз, что также существенно нарушает отношения с другими людьми. Больной может быть настроен воинственно и иметь склонность к разрушению, однако, физического нападения на людей не совершает.

7. Крайняя степень выраженности: выраженный гнев с практически полным отсутствием контакта с врачом и другими людьми или эпизоды физического нападения на людей.

Негативные синдромы (Н)

Н 1. Притупленный аффект

Сниженная эмоциональность, выражающаяся в уменьшении экспрессивности мимики, неспособности к проявлению чувств и коммуникативной жестикуляции. Выраженность оценивается по наблюдению за физическими проявлениями душевного тонуса и эмоциональности больного во время беседы.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхней границе нормы.

3. Слабая выраженность: мимика и коммуникативная жестикуляция кажутся напыщенными, вымученными, искусственными или обедненными.

4. Умеренная выраженность: уменьшение диапазона экспрессивности лица и жестикуляции определяет характерный “скучающий” (нев्यразительный) внешний вид.

5. Сильная выраженность: аффект обычно “притуплен” (уплощен), мимика скудная, жестикуляция обеднена.

6. Очень сильная выраженность: выраженная притупленность аффекта и недостаточность эмоциональных реакций наблюдаются большую часть времени. Иногда возможны чрезвычайно сильные неконтролируемые аффективные разряды в виде возбуждения, вспышек ярости или беспричинного смеха.

7. Крайняя степень выраженности: мимические модуляции и коммуникативная жестикуляция практически отсутствуют. Выражение лица постоянно безразличное или застывшее.

Н 2 Эмоциональная отгороженность

Отсутствие интереса к жизненным явлениям, участию в них и ощущения эмоциональной сопричастности к ним. Выраженность оценивается по сведениям, полученным от медицинского персонала и родственников, а также по итогам наблюдения за поведением больного во время беседы.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхней границе нормы.

3. Слабая выраженность: больной обычно мало инициативен и иногда может проявлять слабый интерес к окружающим событиям.

4. Умеренная выраженность: обычно больной эмоционально самоустраивается от влияния среды и предъявляемых ею требований, однако, при активном поощрении может быть вовлечен в более активную деятельность.

5. Сильная выраженность: больной обнаруживает отчетливую эмоциональную отгороженность от окружающих людей и происходящих событий и не поддается никаким попыткам активации извне. Он выглядит сдержанным, стоворчивым, не имеющим определенной цели, временами его удается вовлечь хотя бы в кратковременное общение и пробудить интерес к собственным нуждам.

6. Очень сильная выраженность: выраженное безразличие к окружающему и отсутствие эмоциональных реакций проявляются в резком уменьшении разговорного общения с людьми и пренебрежение собственными нуждами, в связи с чем требуется организация специального наблюдения и ухода за больным.

7. Крайняя степень выраженности: вследствие глубокого равнодушия к окружающему и отсутствия эмоциональных переживаний, больной выглядит почти полностью отстраненным, некоммуникабельным и безразличным к собственным нуждам.

НЗ. Трудности в общении (малоконтактность, некоммуникабельность)

Отсутствие открытости, откровенности в разговорах с людьми, сопереживания, интереса или участия к собеседнику, что проявляется в затруднении налаживания межперсональных контактов, уменьшении объема вербального и невербального общения. Выраженность оценивается по характеру поведения и отношению больного к врачу в процессе беседы.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхней границе нормы.

3. Слабая выраженность: в общении с больным ощущается некоторая искусственность, натянутость, высокопарность. Речи больного не хватает эмоциональной глубины, она часто носит обезличенный, резонерский характер.

4. Умеренная выраженность: больно, как правило, выглядит отчужденным, держит дистанцию с собеседником, на вопросы отвечает механически, его действия выражают скуку или отсутствие интереса к беседе.

5. Сильная выраженность: явная отчужденность и незаинтересованность больного в беседе значительно затрудняют продуктивный контакт с ним. Больной старается избегать смотреть в глаза собеседника.

6. Очень сильная выраженность: больной в высшей степени безразличен к окружающему, держит себя на расстоянии от собеседника. Избегает смотреть ему в глаза и не выдерживает ответного взгляда. Ответы односложные, поверхностные. Попытки невербального контакта практически остаются без ответа.

7. Крайняя степень выраженности: больного не удастся вовлечь в беседу, он выглядит абсолютно безразличным, упорно избегает вербального и невербального контакта с врачом.

Н 4. Пассивно-апатическая социальная отгороженность

Снижение интереса и инициативы в социальных отношениях вследствие пассивности, апатии, утраты энергии и волевых побуждений, что приводит к уменьшению общительности и пренебрежению к повседневной деятельности. Выраженность оценивается по сведениям о социальном поведении больного, полученным от медицинского персонала и родственников.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: временами проявляет интерес к социальному общению, но мало инициативен. Вступает в контакты с другими людьми только по инициативе последних.

4. Умеренная выраженность: пассивно. механически. без интереса участвует в большинстве социальных отношений, старается держаться в тени.

5. Сильная выраженность: принимает пассивное участие в очень узком круге социальных контактов, практически не проявляя интереса к ним или инициативы. Проводит мало времени в общении с другими людьми.

6. очень сильная выраженность: больной большую часть времени апатичен, стремится к самоизоляции, очень редко проявляет какую-либо социальную активность и временами пренебрежительно относится к собственным нуждам. Лишь от случая к случаю вступает в социальные контакты.

7. Крайняя степень выраженности: больной глубоко апатичен, социально изолирован, пренебрегает собственными нуждами, перестает обслуживать себя.

Н 5. Нарушение абстрактного мышления

Расстройство абстрактно- символического мышления, проявляющееся в затруднении классифицирования и обобщения, а также в неспособности уйти от конкретных или эгоцентрических способов решения задач. Выраженность оценивается по ответам на вопросы о смысловой общности предметов или понятий, интерпретации пословиц и преобладанию конкретного мышления над абстрактным в процессе беседы.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхней границе нормы.

3. Слабая выраженность: отмечается тенденция давать буквальную или личностную интерпретацию сложных пословиц. возможны затруднения при толковании абстрактных или отдаленно связанных толкований концептуального характера.

4. Умеренная выраженность: больной часто прибегает к конкретному способу мышления. испытывает затруднения при интерпретации большинства пословиц и некоторых абстрактных понятий, а также при выделении наиболее характерного признака и функционального явления или предмета.

5. Сильная выраженность: мышление преимущественно конкретное, больной испытывает трудности при интерпретации большинства пословиц и понятий.

6. Очень сильная выраженность: больной не способен понять абстрактный смысл ни одной из предложенных пословиц или образных выражений, классифицирует по функциональному сходству только самые элементарные понятия. Мышление полностью непродуктивно или ограничивается способностью к выделению характерных признаков, определению функционального назначения или идиосинкразическим интерпретациям.

7. Крайняя степень выраженности: у больного сохраняется только конкретное мышление, полностью отсутствует понимание пословиц, распространенных метафор и сравнений или простых понятий, исчезает способность к классификации предметов и явлений даже на основании наиболее характерных признаков и функциональных свойств. Этим баллом можно также оценивать больных, беседа с которыми практически невозможна из-за резко выраженных нарушений мыслительной деятельности.

Н 6. Нарушение спонтанности и плавности речи

Затруднение нормального речевого общения вследствие апатии, чувства незащитности, снижение волевых побуждений или нарушений мышления, что проявляется в расстройстве плавности речи и продуктивности вербального контакта. По выраженности этих признаков в беседе с врачом дается балльная оценка.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхней границе нормы.

3. Слабая выраженность: больной мало инициативен во время беседы, его ответы обычно кратки и лишены подробностей, для получения информации приходится задавать прямые и наводящие вопросы.

4. Умеренная выраженность: речь больного лишена плавности, неровна или прерывиста. Для получения требуемой информации часто приходится задавать наводящие вопросы.

5. Сильная выраженность: беседа явно страдает недостатком спонтанности и откровенности со стороны больного; ответы на вопросы одним или двумя короткими предложениями.

6. очень сильная выраженность: ответы больного сводятся к нескольким словам или коротким фразам, направленным на прекращение беседы или резкого сокращения объема общения с врачом (например: “Я не

знаю”, “Я не могу говорить об этом”). В результате этого беседа сильно затруднена и непродуктивна.

7. Крайняя степень выраженности: речь больного, как правило, сводится к случайным высказываниям; беседа с ним не возможна.

Н 7. Стереотипное мышление

Нарушение плавности, спонтанности и гибкости мышления, проявляющееся в ригидности, повторяемости или обыденности мыслей. Выраженность оценивается по характеру познавательного процесса во время беседы.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: обнаруживается некоторая ригидность установок и представлений. Больной может отказываться от рассмотрения альтернативных соображений или испытывать затруднения при переключении с одной мысли к другой.

4 Умеренная выраженность: беседа все время возвращается к одной и той же теме, больной с трудом переключается на другую тему.

5. Сильная выраженность: ригидность и стереотипность мышления выражены настолько сильно, что беседа, несмотря на противодействие врача ограничивается двумя или тремя преобладающими темами.

6. Очень сильная выраженность: неконтролируемое повторение требований, заявлений, отдельных мыслей или вопросов, что значительно затрудняет беседу.

7. Крайняя степень выраженности: в мышлении, поведении и разговоре больного доминируют постоянно повторяемые идеи или отдельные фразы, что приводит к неадекватности и резкой ограниченности контакта с врачом.

Шкала общих психопатологических синдромов (О)

01. Соматическая озабоченность

Жалобы на физическое здоровье или убежденность в наличии соматического заболевания или расстройства, которые могут варьировать от смутного чувства наличия болезни до отчетливого бреда смертельного соматического заболевания. Выраженность оценивается на основании высказываний больного в процессе беседы с врачом.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: заметная обеспокоенность своим здоровьем или физическим состоянием, проявляющаяся в задаваемых время от времени вопросах и в желании получить поддержку со стороны врача.

4. Умеренная выраженность: жалобы на плохое здоровье или расстройства отдельных функций организма. Однако, бредовой убежденности нет. Состояние поддается психотерапевтическому воздействию.

5. Сильная выраженность: больной часто или постоянно жалуется на физическое заболевание или расстройство функций организма. Могут отмечаться одна или две бредовые идеи на эту тему, полностью не определяющие мысли и поведение больного.

6. Очень сильная выраженность: больной в достаточной степени поглощен одной или несколькими бредовыми идеями физического заболевания или органического поражения различных функций организма. Однако, полной охваченности личности, в т.ч. ее аффективной сферы бредовыми идеями не наблюдается. Врачу с трудом удастся отвлечь больного от этих мыслей.

7. Крайняя степень выраженности: многочисленные и часто проявляющиеся бредовые идеи соматического заболевания или несколько бредовых идей катастрофического исхода болезни. полностью поглощающие мысли и чувства больного.

02. Тревога

Субъективное переживание нервозности, беспокойства, опасения или волнения. варьирующее от чрезмерной обеспокоенности своим настоящим или будущим до реакции паники. Выраженность оценивается на основе информации, полученной от больного во время опроса, и по соответствующим физическим проявлениям.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: больной выражает некоторую обеспокоенность, чрезмерное волнение или опасения, что не сопровождается, однако, какими бы то ни было соматическими или поведенческими реакциями.

4. Умеренная выраженность: больной сообщает о повышенной нервозности, беспокойстве, которые сопровождаются появлением легких физических признаков, таких как мелкокоразмашистый тремор рук, потливость.

5. Сильная выраженность: больной сообщает о наличии тревоги, что сопровождается появлением соматических и поведенческих реакций, таких как заметная напряженность, ослабление концентрации внимания, сердцебиение и нарушения сна.

6. Очень сильная выраженность: почти постоянное субъективное переживание страха. сопровождающееся фобиями, выраженным беспокойством и разнообразными соматическими проявлениями.

7. Крайняя степень выраженности. жизнь больного в значительной степени нарушена практически постоянным чувством тревоги, которая иногда может переходить в приступы паники.

03. Чувство вины

Чувство раскаяния или самообвинение по поводу имевших место в прошлом реальных или воображаемых проступков. Выраженность оценивается на основании сообщений больного о наличии чувства вины и по степени влияния последнего на мыслительную деятельность и поведение.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхней границе нормы.

3. Слабая выраженность: прицельный расспрос выявляет наличие смутного чувства вины и идей самообвинения по поводу незначительного проступка, что, однако, не сильно занимает больного.

4. Умеренная выраженность: больной выражает явную обеспокоенность по поводу какого-то реального проступка, что однако, не отражается на поведении больного; полной охваченности сознания этими мыслями не наблюдается.

5. Сильная выраженность: больной испытывает сильное чувство вины с идеями самоуничтожения или наказания. Чувство вины может быть связано с развитием бредового психоза, может возникать спонтанно, может служить источником озабоченности и/или подавленного настроения и не ослабевает после беседы с врачом.

6. Очень сильная выраженность: идеи вины достигают бредового уровня и сопровождаются чувством безнадежности и собственной никчемности. Больной убежден, что он будет строго наказан за свои проступки и может расценивать происходящие события в качестве такой меры наказания.

7. Крайняя степень выраженности: весь строй жизни больного подчинен неопровержимой идее своей вины. Он считает, что заслуживает самого сурового наказания вплоть до пожизненного тюремного заключения, пыток и/или смерти. Одновременно могут возникать мысли о самоубийстве

или склонность объяснить встающие перед другими людьми проблемы их прошлыми поступками.

04. Напряженность

Внешние проявления страха, тревоги и волнения. например, скованность в беседе, тремор, потливость, двигательное беспокойство (неусидчивость). Выраженность оценивается в процессе беседы на основании высказываний больного и соответствующим физическим проявлениям психической напряженности.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые показатели могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: позы и движения больного указывают на легкую степень волнения(например, некоторая скованность движений, временная неусидчивость, стремление к перемене позы, мелкий и быстрый тремор рук).

4. Умеренная выраженность: отчетливые проявления повышенной нервозности в виде суетливости, тремора рук, потливости, нервной манерности.

5. Сильная выраженность: значительная напряженность с самыми разнообразными проявлениями (например, нервная дрожь, сильная потливость и двигательное беспокойство) при сохранении, в целом, нормального поведения во время беседы.

6. очень сильная выраженность: степень напряженности такова, что препятствует нормальному общению. Например, у больного может наблюдаться постоянная суетливость, он не может долго сидеть на одном месте или у него учащается дыхание.

7. Крайняя степень выраженности: состояние больного близкое к паническому. Отмечаются существенное ускорение двигательной активности, непрерывная ходьба или метание по комнате. Больной не может

больше минуты находиться на одном месте, что делает невозможной беседу с ним.

05. Манерность и позирование

Неестественные движения и/или позы, что придает манере поведения больного неуклюжий, диспластичный или эксцентричный характер. Выраженность оценивается на основании наблюдения за физическими проявлениями расстройства во время беседы, а также по сведениям, полученным от родственников и медицинского персонала.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень сильная выраженность: сомнительная патология. оцениваемые признаки могут быть на верхней границе нормы.

3. Слабая выраженность: некоторая неуклюжесть движений или небольшая застываемость (ригидность) в позах.

4. Умеренная выраженность: заметная неуклюжесть или диспластичность (разорванность) движений, на короткое время больной может принимать неестественные позы.

5. Сильная выраженность: больной временами совершает странные, похожие на ритуальные, движения или застывает в неестественных, искаженных позах на довольно длительные периоды времени.

6. Очень сильная выраженность: частые повторения эксцентричных, “ритуальных” движений, манерность или стереотипные движения; застывание в неестественных позах может наблюдаться на протяжении длительного времени.

7. Крайняя степень выраженности: нормальная жизнедеятельность серьезно нарушена из-за практически постоянного совершения больным ритуальных или стереотипных движений, выраженной манерности или длительного застывания в неестественных позах.

06. Депрессия

Переживание печали, уныния, беспомощности и пессимизма. Выраженность оценивается на основании сообщений больного о своем настроении в период беседы и соответствующих изменений в межперсональных взаимоотношениях и поведении больного.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: субъективные ощущения грусти и подавленного настроения удается выявить только при прицельном расспросе; внешний вид и поведение не меняются.

4. Умеренная выраженность: отчетливые переживания печали и безнадежности, о которых больной может говорить по собственной инициативе, но которые, однако, существенным образом не сказываются на поведении и социальных отношениях больного. Возможна психотерапевтическая коррекция состояния.

5. Сильная выраженность: явно подавленное настроение с переживаниями печали, пессимизмом, утратой жизненных интересов, психомоторной заторможенностью, а также некоторыми нарушениями сна и аппетита. Психотерапевтической коррекции не поддается.

6. Очень сильная выраженность: сильно подавленное настроение с устойчивыми переживаниями безнадежности, собственной ничтожности; временами больной плачет. одновременно наблюдаются значительное ухудшение сна и аппетита. снижение двигательной активности, потеря жизненных интересов, возможны упущения в самообслуживании.

7. Крайняя степень выраженности: депрессивные переживания значительно нарушают жизнедеятельность больного. Наблюдаются выраженные соматовегетативные расстройства, психомоторная заторможенность, потеря всех социальных интересов, упущения в самообслуживании, нарушается концентрация внимания. Больной часто

плачет; возможно развитие депрессивных или нигилистических бредовых идей, а также суицидальных мыслей и тенденций.

07. Моторная заторможенность

Снижение двигательной активности, проявляющееся в замедлении движений и темпа речи, вялой реакции на раздражители и уменьшении физического тонуса. Выраженность оценивается как по поведению в период болезни, так и со слов медицинского персонала и родственников.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: легкое, но заметное замедление движений и речи. Возможно некоторое снижение продуктивности в разговоре и жестикуляции.

4. Умеренная выраженность: движения больного явно замедлены, речь может быть малопродуктивна, больной подолгу задумывается при ответах на вопросы, в разговоре появляются продолжительные паузы, скорость речи снижается.

5. Сильная выраженность: двигательная активность резко понижена, что делает общение с больным непродуктивным и мешает выполнению им своих социальных и профессиональных обязанностей. Больной подолгу сидит или лежит.

6. Очень сильная выраженность: движения крайне замедлены, двигательная и речевая активность минимальны. Целые дни больной проводит в бесцельном сидении или лежании.

7. Крайняя степень выраженности: больной практически полностью неподвижен и мало реагирует на внешние раздражители.

08. МалоCONTACTность (отказ от сотрудничества, малообщительность)

Активный отказ от сотрудничества и выполнения указаний врача, медицинского персонала или родственников. что может быть связано с

недоверием, защитными реакциями, упрямством, негативизмом, отрицанием авторитетов, враждебностью или воинственностью. Выраженность оценивается по поведению во время беседы, а также на основании информации, полученной от медицинского персонала и родственников.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: больной подчиняется требованиям, проявляя при этом неудовольствие, нетерпение или саркастическое отношение. Старается избегать разговоров на нежелательные темы.

4. Умеренная выраженность: временами больной откровенно отказывается выполнять элементарные требования общежития, например, убирать постель, следовать распорядку дня и т.п.; может давать враждебные, негативистические защитные реакции. что, однако, в большинстве случаев не исключает возможности договориться с ним.

5. Сильная выраженность: больной часто не выполняет правила общежития; окружающие характеризуют его как "изгоя" или как человека с сильно нарушенной способностью к общению. В беседе раздражителен или отгорожен, старается уйти от ответа на многие вопросы.

6. Очень сильная выраженность: больной всячески противодействует сотрудничеству, установлению контакта, проявляет активный негативизм, а иногда бывает настроен воинственно. Он отказывается следовать большинству правил общежития и часто не желает вести беседу с врачом.

7. Крайняя степень выраженности: активное сопротивление в значительной степени препятствует выполнению практически всех важных социальных функций. Возможен полный отказ от участия в какой-либо социальной деятельности, включая правила личной гигиены, беседы с

родственниками или медицинским персоналом. Затруднен даже кратковременный диалог с врачом.

09. Необычное содержание мыслей

Мышление характеризуется возникновением странных фантастических или эксцентричных мыслей, варьирующих по содержанию от нетипичных или оторванных от жизни до искаженных, противоестественных, или явно абсурдных. Выраженность оценивается по содержанию мыслей, высказываемых больным во время беседы.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: несколько странное или идиосинкразическое (несоответствующее общепринятому) содержание мыслей, или употребление известных идей в необычном контексте.

4. Умеренная выраженность: частое искажение мыслей, иногда достигающих уровня эксцентричных.

5. Сильная выраженность: больной высказывает много странных и фантастических мыслей (например, считает себя приемным сыном короля или, что он только что избежал смерти), а иногда и явно нелепых (например, что он имеет сотни детей. принимает радиосигналы из космоса через зубную пломбу).

6. Очень сильная выраженность: больной высказывает множество алогичных и абсурдных мыслей (например, что имеет три головы. что он пришелец с другой планеты).

7. Крайняя степень выраженности: мышление перегружено нелепыми, эксцентричными и фантастическими идеями.

010. Дезориентированность

Утрата представлений о своих взаимоотношениях с действительностью, включая место, время и окружающих людей. вследствие

спутанности сознания или отгороженности от реальности. Выраженность оценивается на основании целенаправленного опроса больного.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхней границе нормы.

3. Слабая выраженность: общая ориентировка в целом сохранена; больной испытывает затруднения в некоторых частных вопросах. Например, он может знать, где проживает, но путается в точности адреса. узнает в лицо медицинский персонал, но не знает, чем они занимаются; знает месяц, но путает дни недели или по крайней мере. на два дня ошибается в датах. Иногда может отмечаться сужение круга знаний больного: он может ориентироваться в ближайшем окружении, но не за его пределами. Например. больной знает персонал, с которым ему приходится иметь дело, но не знает фамилий политических деятелей.

4. Умеренная выраженность: больной не всегда узнает людей и правильно называет место или время пребывания. Например, он может знать, что находится в больнице. но не знает ее названия; знает название города, но не знает названий области, района или улицы; знает имя лечащего врача, но не знает имен многих других обслуживающих его лиц; может назвать год и сезон, но путается в месяце.

5. Сильная выраженность: больной с большим трудом узнает людей, имеет очень слабое представление о своем местонахождении, большинство окружающих людей кажутся ему незнакомыми. Он может более или менее правильно назвать год, но не знает текущий месяц, день недели или даже время года.

6. очень сильная выраженность: больной практически полностью не узнает людей, не знает времени и места своего нахождения. Например, он не представляет, где находится, более чем на год ошибается в определении

времени, с трудом может назвать имена одного или двух окружающих его в последнее время людей.

7. Крайняя степень выраженности: больной полностью утратил ориентировку в отношении людей, места и времени. находится в полном неведении или неправильно представляет свое местонахождение, текущий год, не узнает самых близких людей: родителей, мужа (жену), друзей, а также лечащего врача.

011. Нарушение внимания

Расстройство целенаправленного внимания, проявляющееся в недостатке сконцентрированности, повышенной отвлекаемости. трудностях сосредоточения, поддержания, переключения внимания на новые объекты. Выраженность оценивается на основании наблюдения за больным на протяжении беседы.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует определению расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхней границе нормы.

3. Слабая выраженность: ограниченная способность концентрировать внимание, проявляющаяся в некоторой отвлекаемости или ослаблении внимания в конце опроса.

4. Умеренная выраженность: беседа с больным затруднена из-за повышенной отвлекаемости, трудности подолгу сосредоточиваться на заданной теме или наоборот, быстро переключаться на новые темы.

5. Сильная выраженность: общение с больным серьезно нарушено из-за слабой концентрации внимания, частой отвлекаемости и/или плохой переключаемости на другие темы.

6. Очень сильная выраженность: внимание больного удается привлечь лишь на короткое время или с большим трудом вследствие его частого отвлечения на внутренние переживания или посторонние внешние раздражители.

7. Крайняя степень выраженности: внимание столь расстроено, что становится невозможной даже кратковременная беседа.

012. Снижение критичности к своему состоянию

Недостаточное понимание своего психического состояния, сложившейся жизненной ситуации. что проявляется в неспособности признать наличие заболевания или его симптомов в прошлом и настоящем, отрицании необходимости госпитализации или психиатрического лечения, принятии решений без достаточного учета их последствий, построении малореальных планов на будущее. Выраженность оценивается по содержанию мыслей, высказываемых больным во время беседы.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует описанию расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхней границе нормы.

3. Слабая выраженность: больной признает наличие психического расстройства, но недооценивает его тяжесть, необходимость лечения или профилактики. Может нарушаться способность адекватного планирования своих действий на будущее.

4. Умеренная выраженность: больной имеет лишь смутное или отдаленное представление о своем заболевании. Временами он может отрицать его наличие или не понимать, в чем заключаются основные симптомы заболевания, такие, как бред, расстройства мышления, подозрительность или социальная отчужденность. Больной может признавать необходимость лечения лишь по поводу таких клинических проявлений, как тревога, напряженность или нарушения сна.

5. Сильная выраженность: больной признает наличие психического расстройства в прошлом, но не в настоящем. При расспросах он может указать на наличие некоторых несуществующих или не относящихся к данному заболеванию симптомов, проявляя тенденцию к их неправильному

или даже бредовому истолкованию. Необходимость психиатрического лечения обычно отрицается.

6. Очень сильная выраженность: не считает себя психически больным; отрицает наличие каких-либо психических симптомов как в прошлом, так и в настоящем, формально соглашаясь с госпитализацией и лечением. не понимает их смысл и необходимость.

7. Крайняя степень выраженности: больной полностью отрицает наличие психического заболевания как в прошлом, так и в настоящем; госпитализацию и лечение истолковывает по бредовым механизмам (например, как наказание за проступки, как действия преследователей и т.п.). В связи с этим больной обычно отказывается сотрудничать с медицинском персоналом, старается избежать приема лекарственных препаратов и не соблюдает режим лечения.

013. Расстройство воли

Нарушение волевой инициативы, способности добиваться поставленной цели и контролировать свои мысли, поведение, движения и речь. Выраженность оценивается на основании высказываний и поведения больного во время беседы.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует описанию расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхней границе нормы.

3. Слабая выраженность: в речи и мыслях больного проявляется некоторая нерешительность, которая практически не отражается на общении и поведении.

4. Умеренная выраженность: больной часто амбивалентен; испытывает трудности в принятии решений. Беседа с больным несколько затруднена из-за разбросанности его мыслей.

5. Сильная выраженность: волевые нарушения отражаются как на мышлении, так и на поведении больного; обнаруживается выраженная

нерешительность, которая затрудняет спонтанную двигательную и речевую активность, а также препятствует налаживанию социальных отношений.

6. Очень сильная выраженность: волевые нарушения препятствуют выполнению даже самых простых автоматических действий, таких как одевание, уход за собой; отмечаются отчетливые расстройства речи.

7. Крайняя степень выраженности: практически полное отсутствие волевых актов, проявляющееся в идеомоторной заторможенности вплоть до полной неподвижности и/или мутизма.

014. Ослабление контроля импульсивности(агрессивность)

Нарушение регуляции и контроля внутренних побуждений, что приводит к неожиданной, немодулированной, произвольной и нецеленаправленной разрядке напряжения и эмоций без учета возможных последствий. Выраженность оценивается по поведению во время беседы и со сведений медицинского персонала и родственников.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует описанию расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: в условиях стресса или при неудовлетворенном желании больной легко раздражается или расстраивается, но при этом редко действует импульсивно в соответствии со своими переживаниями.

4. Умеренная выраженность: больной становится гневливым и склонным к словесным нападкам по малейшему поводу, иногда прибегает к угрозам. Могут отмечаться один-два эпизода физического противодействия или склонность к разрушающим действиям.

5. Сильная выраженность: периодически наблюдаются импульсивные разряды, сопровождающиеся оскорблениями, повреждением вещей или угрозами физической расправы. Возможны один-два эпизода нападения на

людей, вызывающие необходимость изоляции больного, применения мер стеснения или других способов успокоения больного.

6. Очень сильная выраженность: наблюдаются частые импульсивные (неконтролируемые) вспышки агрессивности, постоянно угрожает или требует, разрушает окружающие предметы, явно не представляя себе последствия этих действий. Больной проявляет отчетливую тенденцию к насильственным действиям, в том числе нападению на почве сексуального влечения. Поведение может быть обусловлено подчинением императивным галлюцинациям.

7. Крайняя степень выраженности: больной предпринимает непрекращающиеся попытки нападения на людей с целью убийства или изнасилования, склонен к самоповреждению. При этом проявляет особую жестокость. В связи с неспособностью контролировать опасные импульсы больной требует постоянного наблюдения, изоляции или фиксации.

015. Загруженность психическими переживаниями

Поглощенность внутренними переживаниями: мыслями, чувствами или аутистическими фантазиями, приводящая к нарушению адаптации и ориентировки в окружающей ситуации. Выраженность оценивается на основании ответов и поведения больного во время беседы.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует описанию расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: чрезмерная озабоченность своими нуждами и проблемами, проявляющаяся в постоянных попытках перевести разговор на волнующие больного темы при отсутствии интереса к другим проблемам.

4. Умеренная выраженность: временами больной выглядит погруженным в себя, поглощенным своими мечтами или переживаниями, что в некоторой степени затрудняет беседу с ним.

5. Сильная выраженность: больной погружен в аутистические фантазии или внутренние переживания, что отражается на его поведении и значительно нарушает его социальную и коммуникативную активность. Иногда больной сидит с отсутствующим взглядом, что-то шепчет и/или говорит сам с собой, совершает стереотипные движения.

6. Очень сильная выраженность: больной почти полностью поглощен своими внутренними переживаниями, что значительно затрудняет способность к концентрации внимания. участие в беседе и ориентацию в окружающей ситуации. больной часто чему-то улыбается, смеется, что-то шепчет, говорит сам с собой.

7. Крайняя степень выраженности: полная загруженность внутренними переживаниями. сопровождающаяся резким снижением уровня адаптации. Поведение больного полностью подчинено галлюцинациям, он мало обращает внимание на окружающих людей и обстановку.

016. Активная социальная устранимость

Уменьшение социальной активности на почве необоснованного страха, враждебного или подозрительного отношения. Выраженность оценивается на основании сведений о социальной активности больного, полученные от медицинского персонала или родственников.

1. Отсутствует: состояние больного не соответствует описанию расстройства.

2. Очень слабая выраженность: сомнительная патология, оцениваемые признаки могут быть на верхнем пределе нормы.

3. Слабая выраженность: больной чувствует себя неловко в присутствии других людей и предпочитает проводить время в одиночку, хотя при необходимости проявляет социальную активность.

4. Умеренная выраженность: больной неохотно вступает в социальные контакты, нуждается в постоянном поощрении и может неожиданно прервать их при появлении тревоги, подозрительного или враждебного отношения.

5. Сильная выраженность: больной со страхом или гневом отказывается от большинства социальных контактов, несмотря на попытки окружающих вовлечь его в них. Большую часть времени бесцельно проводит в одиночестве.

6. Очень сильная выраженность: из-за сильного страха, враждебного или подозрительного отношения больной проявляет лишь самую необходимую социальную активность. При инициативе со стороны окружающих больной проявляет явное стремление избежать контактов и обычно старается держаться в стороне от людей.

7. Крайняя степень выраженности: больного не удастся вовлечь в социальные отношения из-за наличия сильного страха, враждебности или бреда преследования. Он всеми силами стремится избежать контактов и остается в полной изоляции.

Приложение 3

Данные по госпитализации (F-20) в Европейском регионе (Европейское бюро ВОЗ, 2015²)

Страна	Год	Доля охвата, %	Кол-во больных шизофренией на 1000 населения	Доля от всех госпитализированных пациентов, %	Средний срок пребывания в днях	Количество выписанных	Количество койко-дней	Кол-во госпитализаций на 1000 населения	Население
United Kingdom	2011	0,99	0,2946	0,2178	131,6669	18343	2415166	0,2916	62261967
Switzerland	2012	0,98	0,9366	0,5509	52,5448	7329	385101	0,9056	7824910
Slovenia	2012	1	0,7344	0,4277	61,0073	1505	91816	0,6757	2049261
Slovakia	2011	0,98	0,8015	0,439	37,3377	4353	162531	0,7406	5431024
Serbia	2012	0,87	0,6687	0,4924	0,0071	4814	34	0,6384	7199077
Romania	2012	1	1,5251	0,7336	37,8224	32510	1229605	1,4425	21316420
Poland	2012	1	1,2014	0,7406	44,8245	46294	2075106	1,114	38533789
Malta	2012	1	0,2959	0,1953	81,2033	123	9988	0,2419	415654
Luxembourg	2012	0,96	0,8362	0,5951	44,3874	444	19708	0,8107	530961
Lithuania	2012	0,97	1,716	0,7172	39,3731	5127	201866	1,6595	2987773
Latvia	2012	0,92	3,1214	1,7936	36,0236	6350	228750	2,9949	2034319
Iceland	2009	1,04	0,6829	0,4843	19,4633	218	4243	0,677	319246
Finland	2012	1,02	1,4788	0,8332	70,9261	8006	567834	1,3946	5413971
Denmark	2006	1,22	0,0158	0,0091	5,4651	86	470	0,0148	5434567
Czech Republic	2012	0,96	0,6264	0,3123	89,2122	6583	587284	0,5917	10509286
Cyprus	2012	0,99	0	0		0	0		863942
Croatia	2013	88% (e)	1,4666	0,9344	62,4696	6259	390997	1,3847	4267558

² Электронный ресурс <http://data.euro.who.int/hmdb/index.php>, дата последнего обращения 16.05.2016.

Приложение 4

Психиатрическая помощь в Республике Казахстан: статистические материалы

Общее количество врачей-психиатров Республики Казахстан

Наименование области	2010	2011	2012	2013	2014
	абс./на 10 тыс. населения	абс./на 10 тыс. населения	абс./на 10 тыс. населения	абс./на 10 тыс. населения	абс./на 10 тыс. населения
Республики Казахстан	833/0,5	699/0,4	732/0,4	746/0,4	785/0,5
Акмолинская	39/0,5	33/0,4	33/0,4	35/0,5	43/0,6
Актюбинская	39/0,5	37/0,5	51/0,6	37/0,5	37/0,4
Алматинская	25/0,1	38/0,2	39/0,2	45/0,2	57/0,3
Атырауская	14/0,3	13/0,2	14/0,2	16/0,3	15/0,3
В-Казахстанская	107/0,8	68/0,5	83/0,6	94/0,7	97/0,7
Жамбылская	30/0,3	18/0,2	28/0,3	27/0,2	36/0,3
З-Казахстанская	36/0,6	30/0,5	30/0,5	33/0,5	32/0,5
Карагандинская	84/0,5	82/0,5	78/0,5	79/0,6	83/0,6
Кызылординская	33/0,5	29/0,4	23/0,3	29/0,4	32/0,4
Костанайская	56/0,6	45/0,5	43/0,5	45/0,5	39/0,4
Мангистауская	9/0,2	11/0,2	16/0,3	15/0,3	13/0,2
Павлодарская	50/0,7	54/0,7	52/0,7	51/0,7	54/0,7
С-Казахстанская	25/0,4	27/0,5	26/0,4	27/0,5	26/0,5
Ю-Казахстанская	75/0,3	63/0,2	70/0,3	78/0,3	75/0,3
г. Алматы	70/0,5	45/0,3	44/0,3	47/0,3	59/0,4
г. Астана	50/0,7	34/0,5	39/0,5	41/0,5	41/0,5
Республиканские учр.	91/-	72/-	63/-	47/-	46/-
В т.ч. РПБСТИН	33/-	30/-	28/-	25/-	25/-
РГКП РНПЦППН	58/-	42/-	35/-	22/-	21/-

Работа койки в году психиатрического стационара

Наименование областей					
	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год	2014 год
Республика Казахстан	344,2	342,7	337,9	339,4	353,2
Акмолинская	299,0	279,4	289,3	273,8	314,5
Актюбинская	352,3	371,1	343,1	324,3	395,8
Алматинская	335,9	401,6	352,5	363,2	346,0
Атырауская	312,4	280,2	296,6	345,8	351,8
В-Казахстанская	338,9	346,5	347,5	355,4	353,4
Жамбылская	338,2	336,1	367,4	365,1	376,1
З-Казахстанская	332,8	322,1	316,2	320,8	391,4
Карагандинская	329,3	346,2	319,2	330,7	362,4
Кызылординская	350,7	347,2	345,9	351,6	368,7
Костанайская	379,5	378,6	361,6	350,8	367,6
Мангистауская	339,1	324,0	310,3	295,6	306,6
Павлодарская	356,3	354,8	348,5	354,9	353,4
С-Казахстанская	282,2	262,4	292,0	326,0	336,0
Ю-Казахстанская	350,9	359,2	357,8	339,7	348,2
г. Алматы	360,0	336,0	320,3	328,9	324,6
г. Астана	439,7	361,5	363,0	369,8	366,0
Республиканские учр.	346,1	344,9	343,0	345,8	346,8
В т.ч. РПБСТИН	361,5	354,3	350,0	356,0	355,6
РНПЦППН	291,2	303,5	312,5	299,5	304,7

Первичная заболеваемость психическими и поведенческими расстройствами в Республике Казахстан (2010–2014 гг.)

Области	2010		2011		2012		2013		2014	
	абс. число	на 100 тыс.	абс. числ о	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.
Республика Казахстан	19951	122,2	18936	114,4	17079	101,7	15415	90,5	10191	58,9
Акмолинская	733	99,8	666	90,9	607	82,9	515	70,2	389	52,8
Актюбинская	493	64,0	506	64,7	498	62,9	455	56,7	338	41,4
Алматинская	780	42,0	691	36,5	658	34,1	672	34,2	611	32,0
Атырауская	371	70,5	377	70,1	371	67,6	369	65,7	301	52,4
В-Казахстанская	2153	154,0	1972	141,2	1481	106,2	1506	108,0	1233	88,4
Жамбылская	1131	108,7	806	76,7	748	70,4	628	58,3	264	24,2
З-Казахстанская	872	143,9	852	139,6	810	131,7	662	106,6	226	36,1
Карагандинская	2541	188,3	2334	172,2	2170	159,5	2033	148,8	1660	120,8
Кызылординская	1067	153,6	1055	149,3	1007	139,9	892	121,6	377	50,5
Костанайская	1725	195,5	1619	183,8	1569	178,4	1466	166,5	796	90,3
Мангистауская	408	79,4	434	81,1	382	68,6	358	62,0	305	51,1
Павлодарская	1097	147,2	1152	154,3	976	130,5	595	79,2	187	24,8
С-Казахстанская	802	135,7	769	131,1	704	121,1	680	117,7	543	94,6
Юж-Казахстанская	3157	124,3	3063	118,0	2522	95,2	2438	90,1	1946	70,5
г. Алматы	1888	134,6	1919	133,9	1802	123,2	1346	90,3	435	26,8
г. Астана	733	108,9	721	100,1	774	101,8	800	100,5	580	69,6

Общая заболеваемость психическими и поведенческими расстройствами в Республике Казахстан в 2010–2014 гг.

Области	2010		2011		2012		2013		2014	
	абс. число	на 100 тыс.	абс. числ о	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.
Республика Казахстан	294578	1791,6	287832	1726,1	198399	1173,3	195575	1139,7	193648	1111,8
Акмолинская	13529	1845,2	13086	1789,4	12447	1698,8	12056	1638,9	10933	1484,3
Актюбинская	9795	1259,8	9948	1265,2	6747	847,8	6897	852,6	6951	845,0
Алматинская	20104	1073,2	20151	1055,3	19757	1014,9	19714	993,4	18231	948,5
Атырауская	5540	1041,4	5767	1062,1	4590	826,7	4532	798,2	5368	923,1
В-Казахстанская	30101	2153,1	29224	2094,8	23008	1650,9	22521	1615,6	21695	1554,6
Жамбылская	21415	2046,3	19326	1830,1	9051	845,9	8826	813,8	8402	764,7
З-Казахстанская	15787	2595,3	15686	2561,0	7003	1133,7	6462	1035,4	5770	916,0
Карагандинская	33522	2478,7	32964	2427,2	24547	1801,2	24615	1797,1	24534	1780,0
Кызылординская	16105	2298,7	16378	2297,1	13090	1801,3	12726	1720,2	11176	1484,0
Костанайская	25753	2921,2	25007	2843,0	13893	1578,9	14176	1609,6	14551	1650,9
Мангистауская	6515	1242,8	6726	1232,5	6207	1093,2	5693	969,2	5622	926,3
Павлодарская	22773	3051,9	22180	2968,8	9094	1214,2	9024	1198,7	8503	1125,0
С-Казахстанская	13921	2362,3	10604	1816,9	7836	1352,2	6699	1163,4	7041	1231,4
Юж-Казахстанская	30409	1184,3	32094	1224,3	24584	917,7	25024	915,5	28195	1011,2
г. Алматы	20267	1433,3	19845	1338,3	11483	778,3	11300	749,6	11189	681,3
г. Астана	9042	1297,1	8846	1190,7	5062	650,5	5310	652,0	5487	643,4

Контингент больных шизофренией по данным психоневрологических учреждений (2010—2014 гг.)

	абс. число		на 100 тыс.		абс. число		на 100 тыс.		абс. число		на 100 тыс.	
	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.
	2010 год		2011 год		2012 год		2013 год		2014 год			
Республика Казахстан	40418	245,8	39242	235,3	36629	216,6	37254	217,1	37186	213,5		
Акмолинская	1780	242,8	1761	240,8	1724	235,3	1685	229,1	1850	251,2		
Актюбинская	1686	216,8	1707	217,1	1524	191,5	1523	188,2	1488	180,9		
Алматинская	3566	190,4	2789	146,1	2786	143,1	2789	140,5	2640	137,4		
Атырауская	1145	215,2	1159	213,4	1091	196,5	1086	191,3	1075	184,9		
В-Казахстанская	4191	299,8	4039	289,5	3681	264,1	3754	269,3	3871	277,4		
Жамбылская	2601	248,5	2567	243,1	2241	209,5	2234	206,0	2126	193,5		
З-Казахстанская	1761	289,5	1730	282,4	1399	226,5	1292	207,0	1164	184,8		
Карагандинская	3921	289,9	3859	284,1	3411	250,3	3410	248,9	3408	247,3		
Кызылординская	1177	168,0	1138	159,6	1076	148,1	1844	249,2	1612	214,0		
Костанайская	2921	331,3	2881	327,5	2665	302,9	2788	326,6	2909	330,0		
Мангистауская	1111	211,9	1162	212,9	1126	198,3	1170	199,2	1146	188,8		
Павлодарская	2766	370,7	2673	357,8	2382	318,0	2381	316,3	2289	302,8		
С-Казахстанская	1993	338,2	1891	324,0	1902	328,2	1691	293,7	1695	296,4		
Юж-Казахстанская	3867	150,6	3832	146,2	3817	142,5	3832	140,2	4129	148,1		
г. Алматы	4403	311,4	4349	299,9	4237	287,2	4143	274,8	4082	248,5		
г. Астана	1529	219,3	1705	229,5	1567	201,4	1632	200,4	1702	199,6		

Число инвалидов в связи с психическим заболеванием (абсолютное число, на 100 тысяч населения, на 100 диспансерных больных)															
Регионы	2010			2011			2012			2013			2014		
	абс	на 100тыс	на 100 д.б.	абс	на 100тыс	на 100 д.б.	абс	на 100тыс	на 100 д.б.	абс	на 100тыс	на 100 д.б.	абс	на 100тыс	на 100 д.б.
Акмолинская обл.	4465	608,9	33	4476	612,1	34,2	4418	603,0	35,5	4312	586,2	35,8	4378	594,4	40
Актюбинская обл.	1019	131,0	10,4	1057	134,4	10,6	972	122,1	14,4	984	121,6	14,3	3698	449,6	53,2
Алматинская обл.	4905	261,9	24,4	10302	539,6	51,1	10071	517,3	51	10734	540,9	54,5	10919	568,1	60
Атырауская обл.	3174	596,7	57,3	3211	591,5	55,7	3282	591,1	71,5	3244	571,3	71,6	2750	472,9	51,2
ВКО	8729	624,4	29	8566	614,0	29,3	8303	595,8	36,1	8595	616,6	38,2	8913	638,7	41,1
Жамбылская обл.	4433	423,6	20,7	4382	415,0	22,7	4296	401,5	47,5	4309	397,3	48,8	4628	421,2	55,1
ЗКО	3191	524,7	20,1	3191	520,9	20,3	3200	518,1	45,7	3233	518,0	50	3268	518,8	56,6
Карагандинская обл.	7643	565,1	22,8	7761	571,5	23,5	7155	525,0	29,1	7558	551,8	30,7	7574	549,5	30,9
Костанайская обл.	5563	631,0	21,6	5634	640,5	22,5	5446	618,9	39,2	5895	669,4	41,6	6138	696,4	42,2
Кызылординская обл.	5782	825,2	35,9	5598	785,1	34,2	5757	792,2	44	5769	779,8	45,3	5525	733,6	49,4
Мангистауская обл.	2717	518,3	41,7	2934	537,6	43,6	2140	376,9	34,5	2612	444,7	45,9	3283	540,9	58,4
Павлодарская обл.	4987	668,4	21,9	4903	656,3	22,1	4780	638,2	52,6	5090	676,1	56,4	5062	669,8	59,5
СКО	3870	656,7	27,8	3965	679,5	37,4	4083	704,5	52,1	4202	729,8	62,7	4341	759,2	61,6
ЮКО	7298	284,2	24	8478	323,4	26,4	9803	365,9	39,9	13491	967,8	53,9	10969	393,4	38,9
г. Астана	2333	334,6	31,4	2439	328,3	54	2559	328,8	53,8	2655	326,0	53,8	2682	314,5	57,7
г. Алматы	6283	444,3	27,6	6232	429,7	50,6	6196	420,0	50	6084	403,6	50	6452	392,8	48,9
РК	76296	464,0	25,9	83129	498,5	28,9	82461	487,7	41,6	88767	517,3	45,4	90580	520,0	46,8

Число инвалидов в связи с шизофренией (абсолютное число, на 100 тысяч населения, на 100 диспансерных больных)															
Регионы	2010			2011			2012			2013			2014		
	абс	на 100тыс	на 100 д.б.	абс	на 100тыс	на 100 д.б.	абс	на 100тыс	на 100 д.б.	абс	на 100тыс	на 100 д.б.	абс	на 100тыс	на 100 д.б.
Акмолинская обл.	1192	162,6	52,9	1263	172,7	56,9	1192	162,7	55	1090	148,2	50,8	1068	145,0	50,4
Актюбинская обл.	353	45,4	16,2	364	46,3	16,1	355	44,6	17,5	390	48,2	19,0	1169	142,1	56,8
Алматинская обл.	1169	62,4	29,8	2090	109,5	52,6	1768	90,8	44,7	2694	135,8	69,1	2886	150,2	76,7
Атырауская обл.	979	184,0	75,7	940	173,1	71,3	799	143,9	69,7	904	159,2	79,8	719	123,6	57,7
ВКО	1953	139,7	34,6	2666	191,1	49,1	2081	149,3	41,5	2112	151,5	42,7	2121	152,0	43,8
Жамбылская обл.	2124	203,0	57,9	1545	146,3	42,9	1431	133,7	49,3	1413	130,3	48,9	1609	146,4	57,1
ЗКО	490	80,6	16,9	894	145,9	31,1	882	142,8	38,7	1182	189,4	57,4	921	146,2	50,0
Карагандинская обл.	2123	157,0	42,1	2206	162,4	44,0	2065	151,5	47,9	2212	161,5	51,0	2134	154,8	48,3
Костанайская обл.	1953	221,5	55,0	1831	208,2	52,1	1675	190,4	51,9	1849	209,9	54,8	1834	208,1	54,5
Кызылординская обл.	1256	179,3	51,5	1060	148,7	44,0	1053	144,9	45,1	1279	172,9	53,4	1308	173,7	60,6
Мангистауская обл.	962	183,5	59,2	1000	183,2	61,4	631	111,1	41,1	736	125,3	51,5	735	121,1	53,5
Павлодарская обл.	1816	243,4	44,7	1756	235,0	44,2	1789	238,8	54,4	1794	238,3	54,1	1816	240,3	56,2
СКО	211	35,8	9,2	210	36,0	10,0	262	45,2	12,5	299	51,9	15,6	1100	192,4	56,0
ЮКО	3029	118,0	53,0	2390	91,2	41,5	2016	75,3	39,9	4082	292,8	72,1	2452	87,9	42,7
г. Астана	877	125,8	46,3	905	121,8	46,2	922	118,5	52,4	922	113,2	49,8	910	106,7	47,9
г. Алматы	3034	214,6	62,6	3019	208,2	62,4	2892	196	61	2948	195,6	63,4	3095	188,4	67,3
РК	23521	143,1	44,1	24139	144,8	45,7	21813	129	45,6	25906	151,0	53,9	25877	148,6	54,5

Число психически больных, признанных инвалидами впервые в жизни (абсолютное число, на 100 тысяч населения)										
Регионы	2010		2011		2012		2013		2014	
	абс	на 100тыс	абс	на 100тыс	абс	на 100тыс	абс	на 100тыс	абс	на 100тыс
Акмолинская область	133	18,1	106	14,5	128	17,5	90	12,3	101	13,7
Актюбинская область	144	18,7	168	21,5	141	17,8	168	20,9	164	20,1
Алматинская область	222	12,0	438	23,2	267	13,9	460	23,4	347	18,2
Атырауская область	79	15,0	72	13,4	96	17,5	72	12,8	34	5,9
ВКО	312	22,3	219	15,7	306	21,9	246	17,6	217	15,6
Жамбылская область	214	20,6	193	18,4	150	14,1	181	16,8	122	11,2
ЗКО	95	15,7	102	16,7	136	22,1	94	15,1	92	14,7
Карагандинская область	176	13,0	166	12,2	145	10,7	166	12,1	183	13,3
Костанайская область	158	17,9	173	19,6	159	18,1	117	13,3	117	13,3
Кызылординская область	180	25,9	151	21,4	112	15,6	106	14,5	99	13,3
Мангистауская область	105	20,4	143	26,7	105	18,9	88	15,2	109	18,3
Павлодарская область	121	16,2	120	16,1	116	15,5	102	13,6	94	12,5
СКО	104	17,6	109	18,6	161	27,7	132	22,9	139	24,2
ЮКО	634	25,0	497	19,2	168	6,3	967	69,4	537	19,5
г. Астана	100	14,9	137	19,0	104	13,7	114	14,3	121	14,5
г. Алматы	168	12,0	191	13,3	232	15,9	179	12,0	125	7,7
РК	2945	18,0	2985	18,0	2526	15,0	3282	19,3	2601	15,0

Число больных шизофренией, признанных инвалидами впервые в жизни (абсолютное число, на 100 тысяч населения)										
Регионы	2010		2011		2012		2013		2014	
	абс	на 100тыс	абс	на 100тыс	абс	на 100тыс	абс	на 100тыс	абс	на 100тыс
Акмолинская область	33	4,5	35	4,8	33	4,5	27	3,7	28	3,8
Актюбинская область	58	7,5	50	6,4	35	4,4	39	4,9	38	4,7
Алматинская область	59	3,2	90	4,8	116	6	109	5,5	69	3,6
Атырауская область	21	4,0	23	4,3	24	4,4	30	5,3	13	2,3
ВКО	45	3,2	68	4,9	59	4,2	82	5,9	54	3,9
Жамбылская область	74	7,1	90	8,6	49	4,6	60	5,6	55	5,0
ЗКО	26	4,3	36	5,9	21	3,4	18	2,9	13	2,1
Карагандинская область	53	3,9	53	3,9	46	3,4	62	4,5	62	4,5
Костанайская область	45	5,1	45	5,1	42	4,8	29	3,3	28	3,2
Кызылординская область	51	7,3	42	5,9	33	4,6	30	4,1	27	3,6
Мангистауская область	32	6,2	53	9,9	21	3,8	26	4,5	29	4,9
Павлодарская область	53	7,1	62	8,3	54	7,2	55	7,3	32	4,2
СКО	42	7,1	34	5,8	54	9,3	40	6,9	33	5,8
ЮКО	227	8,9	148	5,7	33	1,2	185	13,3	115	4,2
г. Астана	41	6,1	49	6,8	34	4,5	40	5,0	46	5,5
г. Алматы	71	5,1	71	5,0	77	5,3	76	5,1	54	3,3
РК	931	5,7	949	5,7	731	4,4	908	5,3	696	4,0

Число инвалидов, работающих в ЛТМ (абсолютное число, % от общего числа инвалидов)

Регионы	2010		2011		2012		2013		2014	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Акмолинская область	14	0,3	12	0,3	6	0,1	4	0,1	2	0,05
Актюбинская область										
Алматинская область										
Атырауская область										
ВКО	28	0,3	28	0,3	28	0,3	28	0,3	28	0,3
Жамбылская область										
ЗКО										
Карагандинская область										
Костанайская область										
Кызылординская область										
Мангистауская область										
Павлодарская область										
СКО										
ЮКО										
г. Астана										
г. Алматы										
РК	42	0,6	40	0,6	34	0,4	32	0,4	30	0,35

Число инвалидов - больных шизофренией, работающих в ЛТМ (абсолютное число, % от общего числа инвалидов, страдающих шизофренией)

Регионы	2010		2011		2012		2013		2014	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Акмолинская область	14	0,8	8	0,6	6	0,5	4	0,4	1	0,1
Актюбинская область										
Алматинская область										
Атырауская область										
ВКО	2	0,1	2	0,1	3	0,2	3	0,2	4	0,2
Жамбылская область										
ЗКО										
Карагандинская область										
Костанайская область										
Кызылординская область										
Мангистауская область										
Павлодарская область										
СКО										
ЮКО										
г. Астана										
г. Алматы										
РК	16	0,9	10	0,7	9	0,7	7	0,6	5	0,3