

Московский государственный медико-стоматологический университет

Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФПДО

Нозологический подход при разработке алгоритмов лечения больных шизофренией

Заведующий кафедрой психиатрии,
наркологии и психотерапии ФПДО МГМСУ,
главный психиатр г.Москвы, заслуженный
деятель науки РФ, проф., д.м.н.

Цыганков Борис Дмитриевич

Оценка качества лечения

- Состояния самого больного
- Сроки достижения ремиссии
- Риски применения препаратов
- Экономические затраты

Задачи разработки стандартов

- Определение объема и частоты оказания диагностических и лечебных услуг больным шизофренией;
- Определение формулярных статей лекарственных средств, применяемых для лечения больных шизофренией;
- Установление единых требований к порядку, диагностике, лечению, реабилитации и профилактике шизофрении;
- Контроль объема доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

Разработка стандартов



Анализ стандартов в разных стран

- 1) Согласованное руководство по лечению шизофрении Комитета экспертов США 1996 г. [The Expert Consensus Guideline Series, 1996] и 1999 г. [The Expert Consensus Guideline Series, 1999];
- 2) Клиническое руководство по лечению шизофрении на этапе первичной и специализированной помощи, разработанное Национальным Институтом усовершенствования врачей Великобритании (National Institute for Clinical Excellence — NICE) [2002];
- 3) Утвержденные приказом Минздрава РФ от 6 августа 1999 г. N 311 и действующие в Российской Федерации «Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств» [Под ред. В.Н. Краснова, 1999];

Последовательные этапы лечения шизофрении

1. Этап купирующей терапии (от 1 до 3 мес)
2. Этап долечивающей и стабилизирующей терапии (от 3 до 9 мес)
3. Этап коррекции негативной симптоматики, восстановления прежнего уровня психологической, социальной и трудовой адаптации (от 6 до 12 мес)
4. Этап профилактической (поддерживающей) антипсихотической терапии (неопределенно долго, но не менее 1-2 лет)

Первый этап

- При развитой системе внебольничной помощи лечение значительной части пациентов проводится амбулаторно (Великобритания).
- По стандартам РФ, лечение начинают с назначения типичных (традиционных) нейролептиков.
- По стандартам США (1996 г.), лечение следует начинать с «сильного» типичного нейролептика.
- В стандартах США (1999 г.) препаратами выбора при лечении острых состояний стали атипичные нейролептики.
- По английскими стандартам (2002 г.), атипичные нейролептики – препарат выбора для больных с первым приступом, а также при неэффективности или неперносимости классических; в остальных случаях лечение следует начинать с «сильного» типичного нейролептика

Причина смены стандартов

- Представление о равной эффективности всех нейролептиков, отсутствии в профиле их активности избирательного антипсихотического действия
- Возможность выраженных экстрапирамидных побочных эффектов при применении АПП
- Большой профиль безопасности применения АВП

Частота развития побочных эффектов при применении атипичных антипсихотиков и галоперидола

Препараты Побочные эффекты	Галоперидол	Амисульприд	Клозапин	Оланзапин	Рисперидон	Кветиапин	Зипразидон	Сертиндол
Акатизия/ паркинсонизм	+++	+	0	+	++	+	+	+
Поздняя дискинезия	+++	(+)	0	(+)	(+)	?	?	(+)
Удлинение интервала QT	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+(+)
Нарушения обмена глюкозы	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	+
Нарушения липидного обмена	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	+
Гипотензия	++	0	(+)	(+)	++	++	+	+(+)
Агранулоцитоз	0	0	+	0	0	0	0	0
Увеличение веса тела *	+	+	+++	+++	++	++	0	+
Гиперпролактинемия	+++	+++	0	(+)	++	(+)	(+)	0
Галакторея	++	++	0	0	++	0	0	0
Дисменорея	++	++	0	0	++	(+)	0	0
Седация	+++	(+)	+++	+---	+	++	(+)	(+)
Холинолитические	0	0	+++	++	(+)	+	(+)	+

Анализ затрат на смену стандартов

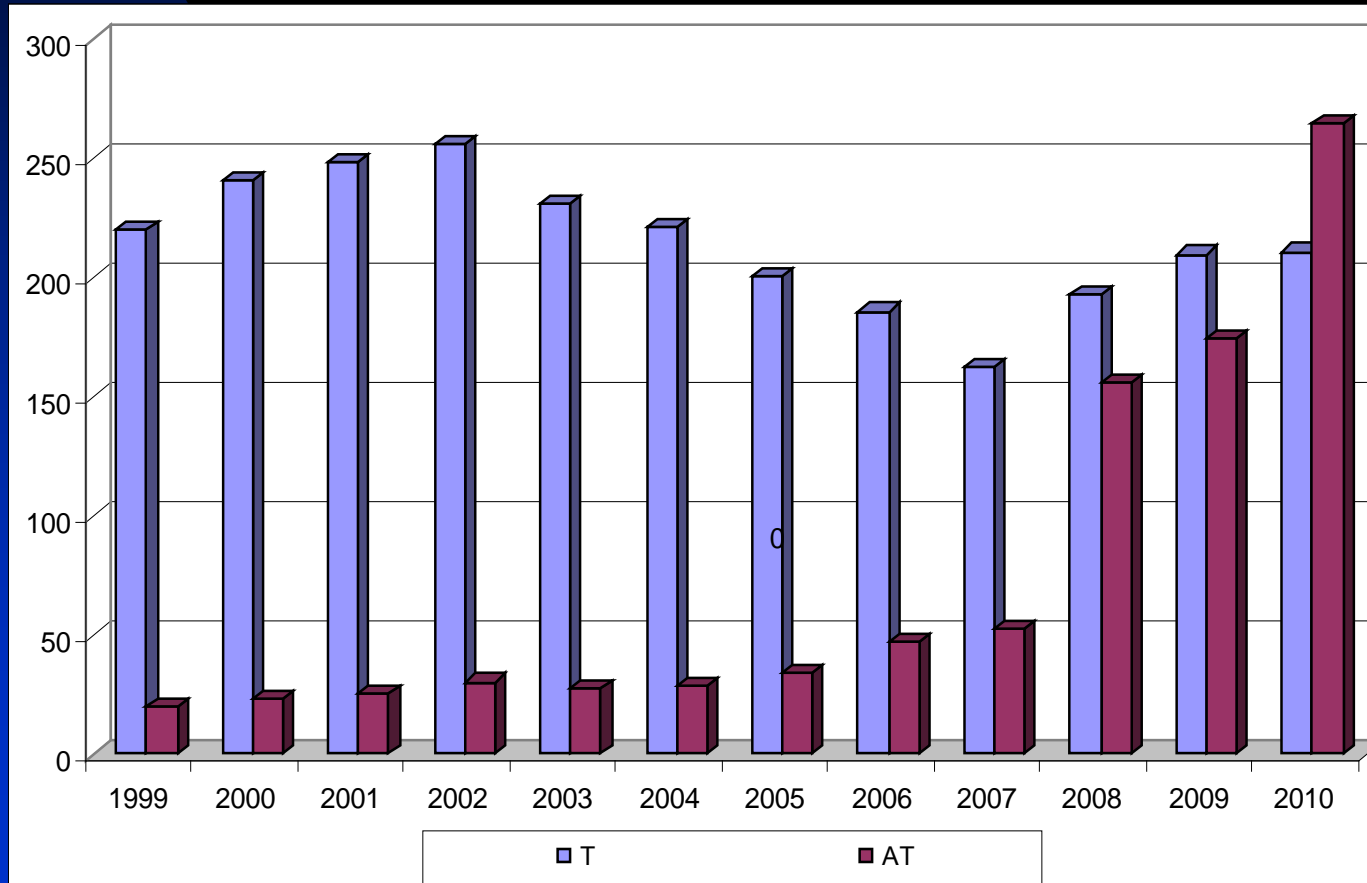


Департамент по Делаам Ветеранов США
(2001 год)

- Затраты на атипичные антипсихотические препараты составили 90 миллионов USD (11.8 % от общих затрат психиатрической помощи)
- Если бы вместо атипичных препаратов применялись типичные, затраты составили бы только 11 миллионов USD (Koro CE, 2002)



Динамика номенклатуры антипсихотиков в РФ по торговым наименованиям



Исследование CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness investigation- Клинические Исследования Эффективности Терапии Антипсихотиками)

- Финансировалось Национальным Институтом Психического Здоровья США (National Institute of Mental Health)
- Оно проводилось с января 2001 до декабря 2004 года в 56 клинических центрах
- Было обследовано 1894 пациента, в исследование были включены 1439 пациентов
- Пациенты были рандомизированно разделены на группы, в зависимости от принимаемого во время первой фазы исследования препарата: оланзапин, перфеназин, кветиапин, рисперидон, zipрасидон
- Препарат первой фазы принимался в течение 18 месяцев. Приём препарата мог быть прерван из-за недостаточной эффективности или наличия побочных эффектов

Исследование CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness investigation- Клинические Исследования Эффективности Терапии Антипсихотиками)

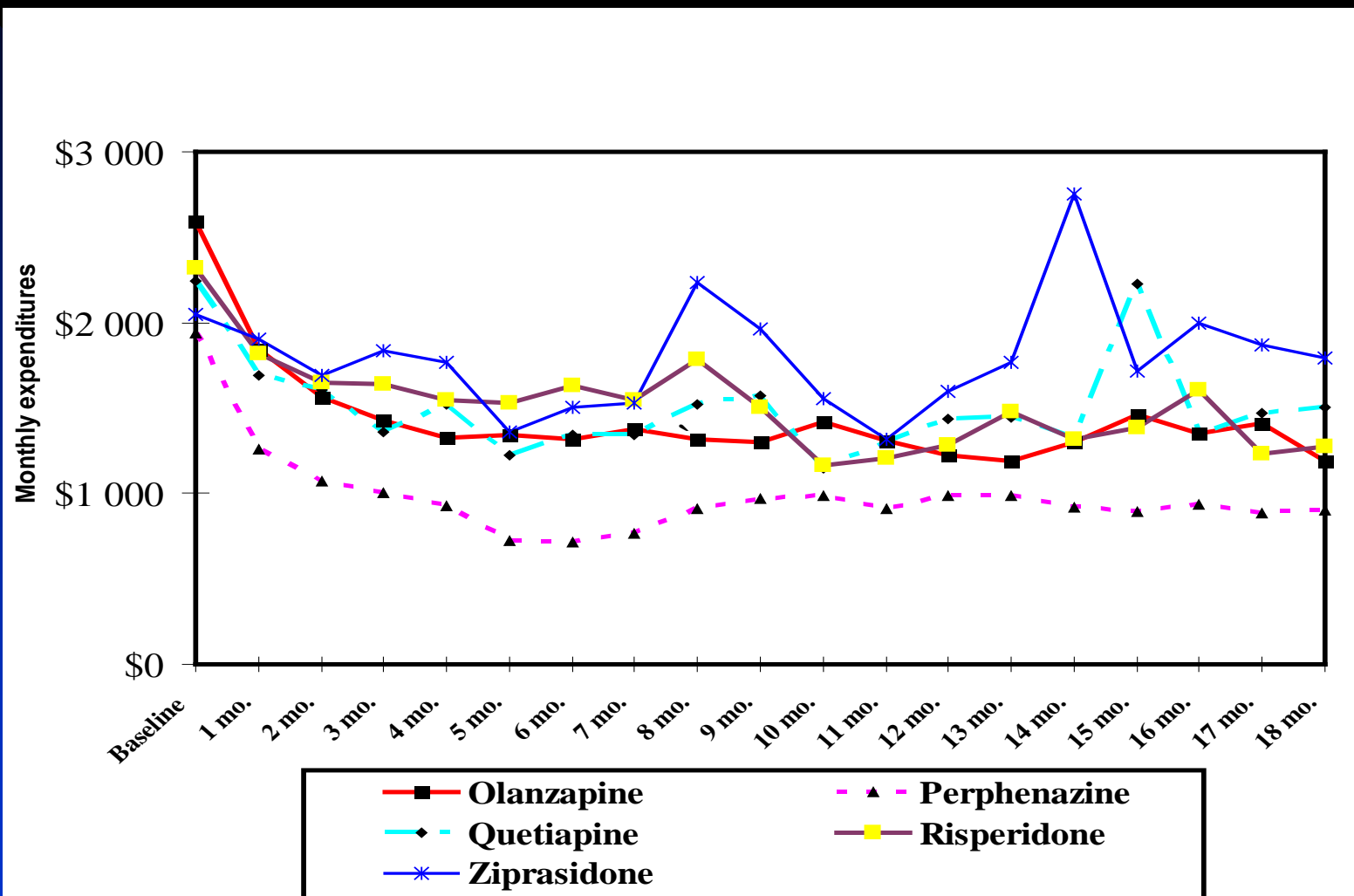
- Терапию первой фазы в течение 18 месяцев принимали
118(36 %) пациентов из группы оланзапина
64(25 %) пациентов из группы перфеназина
57(17 %) пациентов из группы кветиапина
87(26 %) пациентов из группы рисперидона
37(20 %) пациентов из группы зипрасидона
- После окончания приёма препарата первой фазы пациенты проходили повторную рандомизацию, им назначался один из препаратов второго поколения(в том числе клозапин)

Оценка эффективности затрат

- Учитывалась стоимость препаратов (как во время первой, так и во время последующих фаз терапии), затраты на внутрибольничную и внебольничную помощь и на социальную помощь (дома ухода)
- Оценивалось качество жизни пациентов при помощи показателей QALY (quality-adjusted life year - годы жизни с поправкой на качество жизни)

Средние месячные расходы на все услуги здравоохранения (включая стоимость препаратов) во время приёма первого назначенного препарата

Затраты за месяц



Выводы

Лечение антипсихотиками второго поколения было дороже (в среднем на 300-600\$ в месяц для одного пациента), чем лечение перфеназином при незначительных различиях в эффективности.

Особенности оценки затрат

- Vellini P и соав. (1994) показали, что в исследованиях, финансируемых фармацевтическими фирмами, достоверно чаще получались результаты в пользу нового препарата.
- В проведенных исследованиях по оценке эффективности затрат указывается на множество методологических ошибок. (Polsky D, 2006)

Рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) по лечению возбуждения

<p>В РКИ Галоперидол 5 мг+лоразепам 4 мг более выраженный и быстрый эффект vs галоперидол 5 мг (Bienek et al., 1998)</p>	<p>Риск развития побочных эффектов транквилизаторов</p>
<p>Лоразепам 2 мг эффективнее, чем 5 мг галоперидола, улучшал общее клиническое состояние больных (Foster et al., 1997)</p>	<p>Пока не принято решение о характере лечения и о типе нейролептика рекомендовано назначение лоразепама в дозе 2–4 мг.</p>
<p>В ОКИ дормикум 15 мг более выраженное седативное действие vs галоперидол (5 мг) + пиполфен (50 мг) в\м (TREC, 2003)</p>	<p>Риск развития побочных эффектов дормикума</p>
<p>оланзапин (10 мг в/м) vs галоперидол (7,5 мг в/м) сходная эффективность препаратов в отношении снижения возбуждения через 2 и 24 часа после первой инъекции (Wright et al., 2001)</p>	<p>Риск развития ЭПС при применении галоперидола выше</p>
<p>оланзапина + бензодиазепины в/м высокий риск внезапной смерти больного (Altamura et al., 2003).</p>	
<p>В РКИ сходная эффективность ziprasидона в/м 40 мг vs галоперидол 10 мг в/м(Brook et al., 2000)</p>	<p>Риск влияния на сердце zipрасидона</p>
<p>рисперидон (2 мг) и лоразепам (2 мг) per os столь же эффективны vs в/м комбинация галоперидола (5 мг) и лоразепама (2 мг) (Currier & Simpson, 2001)</p>	<p>Сложность перорального приема при возбуждении</p>

Второй и третий этапы терапии

- Доза препарата несколько снижается, чтобы не вызывать побочных эффектов.
- Продолжительность приема препарата после первого приступа шизофрении должна составлять не менее 6 мес, после второго — 1—1,5 года, после третьего — 2—3 года и более.
- Необходимо уменьшать седативный и увеличивать стимулирующий эффект лечения.
- В случае возобновления острых симптомов психоза дозу нейролептика повышают до прежней.
- Возможно развития постшизофренической (постпсихотической) депрессии.
- Согласно американским стандартам 1999 г., лечение постпсихотической депрессии должно продолжаться не менее 6 мес и требует применения антидепрессантов группы СИОЗС. В стандартах РФ нет указаний на срок терапии. Большое значение на этом этапе имеют обучение пациента, групповая психосоциальная работа, включение в труд и социальную жизнь, работа с семьей.

Особенности методологии исследования негативной симптоматики

- Негативные симптомы делятся на первичные (самостоятельный симптом шизофрении) и вторичные (Carpenter et al., 1985)

Вторичные негативные симптомы это:

- последствие изменённого поведения из-за психотических расстройств (например, социальная изоляция вследствие параноидных идей)
- ЭПС (например, индуцированная нейролептиками акатизия)
- депрессии (например, постпсихотическая или лекарственно-индуцированная депрессия)
- действия факторов окружающей среды (например, недостаточная социальная активность вследствие госпитализации)

Обзор сравнительных исследований

Изучаемый препарат	Группы сравнения	Длительность исследования	Протокол	Стадия заболевания	Влияние на негативную симптоматику
Амисульприд	Галоперидол	Краткосрочные	РКИ	Острые психозы	амисульприд ослаблял эффективнее vs галоперидол (Moller et al., 1997)
Амисульприд	Рisperидон	Краткосрочные	РКИ	Острые психозы	амисульприд ослаблял также vs респиредон (Peuskens et al., 1999)
Амисульприд	галоперидол	долгосрочные	ДСРКИ	преимущественно с негативными симптомами	Недостовверные отличия (speller et al., 1997)
Амисульприд	Рisperидон Оланзапин АПП	Краткосрочные		Острые психозы	амисульприд, оланзапин и рisperидон превосходили АПП (Leucht et al., 1999, 2002; Leucht, 2004)
Амисульприд	галоперидол	краткосрочные	РКИ	преимущественно с негативными симптомами	Недостовверная тенденция к более высокой эффективности амисульприда (pichot & boyer, 1989; saletu et al., 1994; speller et al., 1997)

Обзор сравнительных исследований

Изучаемый препарат	Группы сравнения	Длительность исследования	Протокол	Стадия заболевания	Влияние на негативную симптоматику
Арипипрозол	Галоперидол	краткосрочные	РКИ	Острые психозы	Оба уменьшали по сравнению с плацебо (Kane et al., 2002)
Арипипрозол	Рисперидон	краткосрочные	РКИ	Острые психозы	Отличий не было (Potkin et al., 2003)
Арипипрозол	галоперидол	краткосрочные	СКРКИ	Острые психозы	Арипипрозол эффективнее для лечения негативных расстройств (Kasper et al., 2003)
Оланзапин	Галоперидол Плацебо	краткосрочные	ПКРКИ	Острые психозы	более эффективно уменьшал выраженность чем плацебо и галоперидол (Beasley et al., 1996a, b, 1997; Tollefson et al., 1997)
ОЛАНЗАПИН	Галоперидол	долгосрочные	РКИ	Острые и подострые психозы	ДОСТОВЕРНЫХ ОТЛИЧИЙ НЕ БЫЛО (HAMILTON ET AL., 1998)

Особенности методологии исследования нейрокогнитивных нарушений

Участники исследовательских групп CATIE, EUFEST и CUtLASS указывают что при оценке результатов необходимо учитывать:

- Воздействие на пациента препаратов, назначенных до перевода на новое лечение, а также влияние сопутствующей терапии и длительности приема препаратов.
- Количество исследовательских центров и рандомизированность оценки фармакологических влияний
- Наличие контрольной слепо контролируемой группы
- Длительность исследования
- Дозы сравниваемых препаратов
- Набор тестов, использованных для оценки когнитивного состояния
- Количество испытуемых в группе

Обзор сравнительных исследований

Изучаемый препарат	Группы сравнения	Длительность исследования	Протокол	Дозы сравнения	Стадия заболевания	Влияние на негативную симптоматику
Оланзапин Зипрасидон	Галоперидол рисперидон	Краткосрочное	РКИ		Острый психоз	Достоверных отличий нет (Harvey et al., 2004)
Рисперидон	Галоперидол	Долгосрочное (более 2 лет)	ДСР КИ	рисперидон (6 мг/сут) малая доза галоперидола (5 мг/сут)	Ремиссии	Достоверных отличий нет (Green et al., 2002).
Оланзапин	галоперидол		ДСР КИ	оланзапин в средней дозе 9,6 мг/сут малая доза галоперидола (4,6 мг/сут)	Ремиссии	Достоверных отличий нет Keefe et al., 2004

Рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) по лечению кататонии

- Нейролептики, особенно АПП, малоэффективны для лечения кататонии (Zemlan et al., 1986; Hawkins et al., 1995) (уровень надёжности С).
- АВП могут быть более эффективны для лечения кататонических симптомов, чем АПП (амисульприд – French & Eastwood, 2003; клозапин – Lausberg & Hellweg, 1998; Gaszner & Makkos 2004; оланзапин – Martenyi et al., 2001; рисперидон – Poyurovsky et al., 1997; Kopala & Caudle, 1998; Hesslinger et al., 2001; Valevski et al., 2001) (уровень надёжности D)
- Бензодиазепины эффективны при острых кататонических реакциях (Rosebush et al., 1990; Ungvari et al., 1994; Bush et al., 1996; Lee et al., 2000) и оказывают благоприятное действие при их добавлении к нейролептикам при хронической кататонии (Ungvari et al., 1999) (уровень надёжности С).
- При выраженных кататонических симптомах особо благоприятное действие оказывает ЭСТ; однако данные об этом ограничены больными с расстройствами настроения и получены в основном в описаниях клинических случаев и серий случаев и в открытых проспективных исследованиях (Bush et al., 1996; Petrides et al., 1997; Suzuki et al., 2003) (уровень надёжности С).

Четвертый этап терапии

- Постепенный переход на более низкие дозы нейролептика.
- Согласно стандартам РФ, поддерживающая противорецидивная терапия может проводиться непрерывным или прерывистым способом.
- По американским стандартам 1999 г., продолжительность поддерживающей терапии для пациентов, перенесших один острый эпизод болезни и вышедших в ремиссию, должна составлять 12—14 мес. Если пациент перенес многократные обострения болезни, минимальная продолжительность поддерживающего лечения должна составлять 5 лет. При этом рекомендуется непрерывная методика.

Нозологический подход в разработке стандартов



- Применимость Международной классификации болезней (МКБ-10), созданной с целью сопоставления статистической отчетности в разных странах.
- Важность применения классических клинических форм шизофрении, определяющих прогноз течения заболевания и оценки эффективности проводимой терапии, ориентированной на ремиссию.
- Вопрос восстановления отечественной клинико-нозологической классификации психических заболеваний становится актуальным.

Спасибо за внимание!