

Довгострокова ефективність антипсихотичних препаратів у дорослих із гострою фазою шизофренії

Більшість випробувань ефективності антипсихотичних препаратів (АП) у пацієнтів із гострою фазою шизофренії тривають лише кілька тижнів, але зазвичай курс терапії є набагато довшим. Метою мережевого метааналізу, здійсненого S. Leucht et al., було перевірити довгострокову ефективність АП першого й другого поколінь на підставі даних досліджень тривалістю щонайменше 6 місяців. Основні результати – вплив на зміну загальної симптоматики шизофренії; проаналізовано також низку вторинних результатів. Пропонуємо до вашої уваги огляд публікації S. Leucht et al. «Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis» у виданні World Psychiatry (2023 Jun; 22 (2): 315-324).

Шизофренія – це психічний розлад, який, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, потрапляє до двадцятки основних причин інвалідності і вражає близько 1% населення (Vos et al., 2012). АП є основою лікування шизофренії. Хоча за гострих епізодів часто необхідні курси АП тривалістю кілька місяців (а потім їх часто продовжують приймати як засоби підтримувальної терапії), більшість досліджень ефективності АП є короткочасними: середня тривалість за гострої фази шизофренії становить 6 тижнів, а максимальна – 13 тижнів (Huhn et al., 2019).

Таку невідповідність між звичайним перебігом розладу та тривалістю досліджень його основного лікування

піддавали справедливій критиці (Thornley and Adams, 1998). Певні побічні ефекти АП, як-от збільшення ваги, можуть накопичуватися із часом, і тому їх можна адекватно оцінити лише у довготривалих дослідженнях. Висновки щодо ефективності метааналізів, основаних на даних короткострокових досліджень, також можуть бути упередженими. Як зазначають дослідники, деякі препарати – як-от оланзапін, кветіапін і клозапін – мають сильну спорідненість із рецепторами гістаміну, блокування яких призводить до седатції (Correll, 2010).

Це може мати вплив на оцінку фактичної антипсихотичної ефективності. Оскільки початкова седатція часто

слабшає, коли пацієнти звикають до ліків, тривалі дослідження за участю осіб із початковою гострою фазою хвороби, на думку S. Leucht et al., мають достовірніше відображати справжню ефективність АП.

Підсумовані в інших мережевих метааналізах результати довгострокових досліджень, присвячених запобіганню рецидивам, не можуть заповнити зазначену вище прогалину, оскільки отримані для пацієнтів, які досягли стабілізації під час приймання АП упродовж кількох місяців перед рандомізацією. Власне, побічні ефекти вже могли досягати плато на початку таких досліджень, і як наслідок могли бути оцінені повторні загострення симптомів (рецидиви), а не їх зменшення.

S. Leucht et al. вважають, що бракує ланки, яка є дослідженням редукції симптомів і побічних ефектів у довготривалих рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), проведених за участю пацієнтів із гострою фазою шизофренії. Тому їхньою метою було заповнити згадану прогалину завдяки проведенню мережевого метааналізу ефективності та переносимості АП, який охоплював лише дані РКД тривалістю від 6 місяців за участю пацієнтів із гострим епізодом захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Отримані результати було оформлено відповідно до рекомендацій щодо бажаних елементів звітності для систематичних оглядів і метааналізів (PRISMA). Метааналіз уміщував дані досліджень за участю дорослих із початковими гострими симптомами шизофренії (або шизофреноподібного / шизоафективного розладу), присвячених вивченню ефективності АП другого покоління, доступних у Європі та США, а також низки АП першого покоління (як-от бенперидол, хлорпромазин, клопентиксол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, локсапін, моліндон, пенфлуридол, перазин, перфеназин, пімозид, сульпірид, тіорідазин, тіотиксен, трифлуоперазин і зуклопентиксол). Власне, АП були представлені у всіх доступних лікарських формах (препарати для ін'єкцій тривалої дії, LAI), крім засобів для внутрішньом'язових ін'єкцій короткої дії (оскільки загалом їх використовують за екстрених ситуацій). Як зазначають дослідники, у включених дослідженнях застосовували гнучке дозування, оскільки дози титрували до оптимальних для окремих пацієнтів. Випробування із застосуванням фіксованих дозувань охоплювали дані щодо доз від цільових до максимальних, відповідно до Міжнародного консенсусного дослідження дозування АП (Gardner et al., 2010). Якщо використовували кілька дозувань, результати для окремих груп усереднювали за допомогою відповідних методів.

Основним результатом була зміна загальної симптоматики шизофренії, виміряна за такими інструментами, як шкала оцінювання позитивних і негативних симптомів (PANSS), коротка психіатрична оцінювальна шкала (BPRS) та інших. Вторинними результатами були дані щодо: припинення лікування з усіх причин; зміни позитивних, негативних симптомів і ознак депресії; якості життя, соціального функціонування, збільшення ваги, застосування протипаркінсонічних препаратів, акатизії, рівня пролактину в сироватці крові, подовження інтервалу QTc і седатції.

Для мережевого метааналізу застосовували частотний підхід (пакет netmeta R). Величину ефекту для постійних результатів, отриманих за шкалою, розглядали як стандартизовану середню різницю (СтСР). Середні різниці (СР) використовували щодо збільшення ваги, рівня пролактину в сироватці крові та подовження інтервалу QTc; відношення шансів (ВШ) – для дихотомічних результатів. Усі отримані значення представлено з 95% довірчими інтервалами (ДІ).

Відносні ефекти лікування оцінювали порівняно з препаратом, який застосовували у більшості досліджень (оланзапін). Ефекти лікування інтерпретували, зважаючи на оцінки середніх значень і діапазон 95% ДІ, уникаючи таких термінів, як «статистично значущий» та інших способів дихотомізації результатів на підставі значень *p*. Для поліпшення інтерпретації кінцеві результати, оцінені ВШ, перетворено на відносні ризики (ВР) із використанням відповідних результатів у групах застосування оланзапіну.

Достовірність доказів для первинного результату оцінювали за допомогою системи CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis), яка дає змогу класифікувати впевненість у результатах на високу, помірну, низьку та дуже низьку (Nikolakoroulou et al., 2020). Для цього було встановлено мінімальну відповідну СтСР±0,1.

Еголанза

О Л А Н З А П І Н

ВИБІР ПРАВИЛЬНОГО НАПРЯМКУ



СКЛАД

ТА ФОРМА ВИПУСКУ:

табл. в/плів. оболонкою 5 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 10 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 15 мг блістер, № 28



«Ми створюємо своє життя
силою свого вибору»

Річард Бах



Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/11344/01/01-03-04.



Початок на стор. 10

із ремісією або стабільним станом, не можуть заповнити цю прогалину, оскільки вони проводяться за участю пацієнтів з іншою фазою хвороби, у них отримують різні результати, а їхній дизайн зазвичай передбачає відміну препаратів (Ostuzzi et al., 2022; Schneider-Thoma et al., 2022).

Мережевий метааналіз, якому присвячена обговорювана публікація, охоплював дані пацієнтів із гострою фазою шизофренії на початковому етапі, яких згодом спостерігали щонайменше впродовж шести місяців.

Основний отриманий результат полягав у тому, що оланзапін є ефективнішим за інші АП першого та другого покоління (із показниками СтСР від дуже малих [0,12 проти рисперидону] до малих і середніх [0,37 проти зипразидону]), та асоціюється з найнижчою частотою припинення лікування з усіх причин. Результати були стійкими щодо аналізу чутливості (якщо виключали дослідження, виконані виробником оланзапіну, деякі відмінності не були чіткими, але їхній напрям залишався таким самим, як і за основного аналізу). З іншого боку, за результатами попарного метааналізу, вплив оланзапіну на збільшення маси тіла був вищим, ніж у всіх інших АП, із СР у діапазоні від -4,58 кг (порівняно із зипразидоном) до -2,30 кг (порівняно з амисульпридом).

Оланзапін був одним із найефективніших препаратів у нещодавніх мережевих метааналізах даних короткотермінових досліджень гострої фази та довготермінових досліджень, присвячених запобіганню рецидивам (Huhn et al., 2019; Schneider-Thoma et al., 2022). Він також був дієвим за інші АП у кількох дослідженнях, які тривали від 14 до 22 тижнів (Dossenbach et al., 2004; Tran et al., 1999), і отже, не були

включені ні до поточного мережевого метааналізу даних тривалих досліджень гострої фази, ні до попереднього аналізу результатів короткотермінових РКД за участю пацієнтів із гострою фазою шизофренії (Huhn et al., 2019). Перевага цього препарату над іншими АП була також очевидною за даними трьох масштабних досліджень тривалістю 6 місяців, які не включено до поточного метааналізу, оскільки виконувалися за участю пацієнтів, у яких переважали ознаки депресії або негативні симптоми (Buchanan et al., 2012; Kinon et al., 2006). Отже, оланзапін є особливо ефективним АП за різних етапів лікування шизофренії.

Проте різниця між оланзапіном і рисперидоном щодо зміни загальної симптоматики була статистично значущою, але невеликою (СтСР=0,12), а відмінності між оланзапіном і амисульпридом і перфеназином не були значущими (СтСР 0,06 і 0,09 відповідно). Луразидон отримав вищу (незначно) позицію, ніж оланзапін, за загальною ефективністю (рис. 2). Однак його було досліджено лише в одному РКД, у якому він перевершував кветіапін (Loebel et al., 2013). Різниця щодо його ефективності порівняно з іншими препаратами, крім кветіапіну, повністю отримана за непрямыми доказами, і достовірність цих результатів часто була дуже низькою.

Тож S. Leucht et al. вважають, що за поточними й попередніми даними, рисперидон та амисульприд наразі можна вважати найкращими альтернативами оланзапіну щодо ефективності у пацієнтів із шизофренією.

Як зазначають дослідники, результати аналізу побічних ефектів збігаються з отриманими раніше (Huhn et al., 2019; Ostuzzi et al., 2022; Schneider-Thoma et al., 2022). Зокрема, рисперидон і паліперидон зумовлюють найбільше підвищення рівня пролактину, а часткові агоністи

дофаміну мають найменший вплив на цей показник. Високопотенційні АП першого покоління, як-от галоперидол, викликають більшість екстрапірамідних побічних реакцій. Основною проблемою, пов'язаною з терапією оланзапіном, є збільшення ваги (значніше, ніж за приймання усіх АП, із якими його порівнюють). Цей побічний ефект є особливо актуальним, оскільки коморбідний із серцево-судинними подіями та здатний збільшувати смертність у довгостроковій перспективі (Fleischhacker et al., 2008). Тому оланзапін не є препаратом, який можна беззастережно рекомендувати всім пацієнтам, а у разі його призначення необхідно здійснювати моніторинг серцево-судинних чинників ризику, а також вживати контрзаходів щодо збільшення маси тіла. Для допоміжного приймання метформіну отримано найкращі докази в Кокранівському огляді, а зміни способу життя, як-от дієта та фізична активність, також були визнані ефективними (Agarwal et al., 2022; Bradley et al., 2011).

Висновки

Підсумовуючи отримані результати, S. Leucht et al. дійшли висновку, що оланзапін є ефективнішим, ніж низка інших антипсихотичних препаратів, у довгостроковому лікуванні хворих із гострою фазою шизофренії. Дослідники також зазначають, що високу ефективність препарату слід збалансувати з ризиком збільшення маси тіла. Крім того, під час застосування оланзапіну доцільним є моніторинг серцево-судинних чинників ризику, а також дотримання відповідних профілактичних заходів.

Підготувала **Наталія Купко**



Інформація

Новини МОЗ

Психологічні послуги мають бути доступними, якісними та безоплатними

Саме це завдання лежить в основі пріоритетного проекту МОЗ «Охорона психічного здоров'я у структурі медичної допомоги», яке Віктор Ляшко представив на розширеному засіданні Міжвідомчої координаційної ради з питань охорони психічного здоров'я та надання психологічної допомоги особам, які постраждали внаслідок збройної агресії РФ проти України (далі – засідання МКР).

За даними дослідження компанії «Градус», проведене у вересні 2022 року, понад 70% українців відчувають стрес або сильну знервованість. Крім того, нині понад 90% наших громадян мають хоча б один із симптомів тривожних розладів. Розвиток ментальних порушень має значний вплив на продуктивність людей і громад та економіку загалом. Втрати від проблем, пов'язаних із психічним здоров'ям, можуть сягати 4-5% ВВП. Відтак, коли говоримо про відновлення людини, що нерозривно пов'язане зі сферою психічного здоров'я, це має пряий вплив на відновлення економіки та країни загалом. На державному рівні є чітке розуміння важливості цього питання, разом із тим піклування про ментальне здоров'я має бути серед пріоритетів для кожного українця.



Саме про подальшу розбудову якісної системи надання послуг у сфері психічного здоров'я та психосоціальної підтримки йшлося на засіданні МКР «Всеукраїнська програма ментального здоров'я «Ти як?»: статус, план дій, виконання». «Війна чинить вплив на загальний психічний стан українців. Разом із тим ми маємо високий рівень стигматизації та часто приділяємо недостатньо уваги своєму психічному стану. Водночас ми розуміємо, що ментальне здоров'я українців, нарівні з фізичним, є невіддільною частиною здоров'я загалом. Саме тому питання його збереження є надважливим. Піклуючись про ментальне здоров'я, ми плекаємо нашу стійкість, – зауважив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко. – Ми поставили собі за мету вдосконалити систему надання психологічної допомоги. І ми вже це робимо – задля того, щоб психологічні послуги були доступними, якісними та безоплатними для всіх, хто їх потребує».

Пріоритетний проект МОЗ України «Охорона психічного здоров'я у структурі медичної допомоги» має на меті розбудову спроможності первинної та спеціалізованої (амбулаторної) ланок медичної сфери надавати доступні, своєчасні, якісні та безоплатні послуги з психічного здоров'я.

Для реалізації цього було визначено першочергові кроки – дорожню карту проекту.

Серед інших кроків, зокрема, міністр назвав такі:

- масштабування навчання mhGAP;
- інформування пацієнтів та зниження стигми в медичному середовищі;
- оновлення клінічного маршруту пацієнта та карти планового перенаправлення;
- упровадження гарантованого пакета послуг на первинному та вторинному / амбулаторному рівнях меддопомоги та динамічне вдосконалення;
- перегляд тарифу та обсягу послуги за пакетом;

Саме про подальшу розбудову якісної системи надання послуг у сфері психічного здоров'я та психосоціальної підтримки йшлося на засіданні МКР «Всеукраїнська програма ментального здоров'я «Ти як?»: статус, план дій, виконання».

«Війна чинить вплив на загальний психічний стан українців. Разом із тим ми маємо високий рівень

стигматизації та часто приділяємо недостатньо уваги своєму психічному стану. Водночас ми розуміємо, що ментальне здоров'я українців, нарівні з фізичним, є невіддільною частиною здоров'я загалом. Саме тому питання його збереження є надважливим. Піклуючись про ментальне здоров'я, ми плекаємо нашу стійкість, – зауважив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко. – Ми поставили собі за мету вдосконалити систему надання психологічної допомоги. І ми вже це робимо – задля того, щоб психологічні послуги були доступними, якісними та безоплатними для всіх, хто їх потребує».



- розроблення та впровадження пакета послуг на вторинному/амбулаторному рівнях;
- налагодження взаємодії первинного і вторинного рівнів та інтеграція з сервісами у громаді, напрацювання ефективних алгоритмів перенаправлення пацієнтів.

Від реалізації проекту МОЗ пацієнти матимуть конкретні та відчутні переваги, як-от, наприклад, психологічна підтримка сімейного лікаря та доступність послуги за місцем проживання.

Для цього активно здійснюється навчання медпрацівників основ психологічної допомоги. Так, упродовж червня 2022 – квітня 2023 року навчання mhGAP пройшли понад 10 тис. сімейних лікарів і 13 тис. інших фахівців. А до кінця цього року, згідно з планами, онлайн-навчання пройдуть 15 тис. (60%) сімейних лікарів і 20 тис. інших фахівців.

Ще 1500 сімейних лікарів пройдуть навчання mhGAP офлайн. Плани на період до кінця 2024 року: понад 70% навчених фахівців і побудова спроможної мережі із 1000 законтракованих із НСЗУ закладів.

Реновація системи надання психосоціальної послуги відбувається під гаслом міжвідомчої єдності та скоординованості. Адже компонента ментального здоров'я – повсюдна, однаково важлива і в освітній, і в соціальній сфері, і в секторі безпеки та оборони, і у сфері культури. Психосоціальна послуга має бути поруч із людиною – у кабінеті сімейного лікаря, школі, ЦНАПі, центрі зайнятості, податковій, поліції, центрі соціальних служб тощо.

Під час засідання МКР також розглянули проект постанови Кабінету Міністрів України «Про утворення центрів підтримки цивільного населення в умовах збройного конфлікту». Крім того, свої пріоритетні проекти у сфері охорони психічного здоров'я представили інші міністерства.

Ці пріоритетні проекти міністерств – як пазли, що створюють ланцюжок усієї системи психосоціальної послуги, надаючи людині всеохоплююче супроводження.

З погляду на актуальність проблематики, участь у заході взяла також прем'єр-міністр України Денис Шмигаль та перша леді Олена Зеленська, інші представники української влади та представники українських бюро ООН, USAID, BOO3, ЮНІСЕФ (онлайн).

Аудит ресурсів чинної системи надання послуг у сфері психічного здоров'я проведено у межах Всеукраїнської програми ментального здоров'я «Ти як?», ініційованої Оленою Зеленською.

Mental Health Gap Action Programme – флагманська програма, що розроблена та впроваджується в Україні BOO3 за підтримки Міністерства охорони здоров'я України та Національної служби здоров'я України. Вона спрямована на залучення неспеціалізованих із психічного здоров'я кадрів (наприклад, сімейних лікарів) до надання допомоги пацієнтам із психічними розладами – для підвищення їх доступу до послуг з охорони психічного здоров'я.

Саме для того, щоб полегшити маршрут пацієнта та зробити психологічну допомогу максимальною доступною для тих, кому вона потрібна, було розроблено та запущено глобальну програму підготовки сімейних лікарів mhGAP.

За матеріалами пресслужби МОЗ України: <https://moz.gov.ua>