

ШУМАКОВА

Елена Александровна

**ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИПСИХОТИКА
ЭКСТРАПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ**

3.1.17 — Психиатрия и наркология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2026

Работа выполнена в Научно-клиническом исследовательском центре нейروпсихиатрии при государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Костюк Георгий Петрович

Официальные оппоненты:

Петрова Наталия Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ), кафедра психиатрии и наркологии, заведующая.

Медведев Владимир Эрнстович — доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, заведующий.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится "30" ноября 2026 года в 11:00 на заседании диссертационного совета 24.1.188.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34, и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» www.ncpz.ru

Автореферат разослан «___» октября 2026 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Гедевани Екатерина Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Удельный вес пролонгированных антипсихотических препаратов (АП) в терапии расстройств шизофренического спектра в Москве с 2016 по 2021 г. увеличился с 5 % до 23 % (от 0,125 М'DDD¹ до 1,334 М'DDD, каждая четвертая условная доза в сегменте атипичных антипсихотиков — пролонгированный препарат), причем 63 % (0,882 М'DDD) в структуре атипичных антипсихотиков пролонгированного действия составили препараты палиперидона [Костюк Г. П. и др., 2017; Березанцев А. Ю. и др., 2020; Бурыгина Л. А. и др., 2023].

Международные исследования подтверждают эффективность применения пролонгированных форм АП, в том числе препаратов палиперидона, в повышении приверженности терапии, снижении частоты рецидивов и улучшении социального функционирования [Любов Е. Б., 2017; Kane J. M. et al., 2020; Kishimoto T. et al., 2021]. Вместе с тем в РКИ чаще включаются пациенты с более высокой приверженностью и меньшей тяжестью заболевания, а само участие в исследовании меняет условия лечения за счет частых визитов, контроля безопасности и регулярной оценки эффективности [Miura G. et al., 2019]; рецидивы психоза возможны даже на фоне непрерывной терапии пролонгированными инъекционными АП [Rubio J. M. et al., 2020]; в исследовании 37 368 пациентов с шизофренией было показано, что пролонгированные инъекционные АП ассоциированы с меньшим риском прекращения терапии по сравнению с соответствующими пероральными препаратами, однако ни один пролонгированный инъекционный АП не снижал риска госпитализации [Weiser M. et al., 2021].

Эти методологические различия особенно значимы при оценке перевода на ППЗМ, поскольку его регистрационная программа была основана на фармакокинетической и клинической сопоставимости с ПП1М у предварительно стабилизированных пациентов. В исследовании I фазы ППЗМ изучался после однократного внутримышечного введения 328 пациентам с шизофренией или шизоаффективным расстройством в дозах 75–525 мг-экв. с наблюдением до 18 месяцев на фоне сохранявшейся базовой антипсихотической терапии. Фармакокинетический анализ был ограничен исключением части данных вследствие неполного введения препарата [Ravenstijn P. et al., 2016]. Исследование II фазы для ППЗМ не проводилось, а переход с ПП1М на ППЗМ был фармакометрически смоделирован с коэффициентом 3,5, обеспечивающим сопоставимую экспозицию палиперидона при увеличении интервала введения до 3 месяцев [Samtani M.N. et al., 2016; Schoretsanitis G. et al.,

¹ М'DDD — миллионы «определенных суточных доз» — стандартизированных единиц, установленных ВОЗ, показывающих поддерживающую суточную дозу препарата для взрослого при основном показании.

2018]. В III фазу вошли пациенты с шизофренией, предварительно стабилизированные на ПП1М в течение 17 недель [Savitz A.J. et al., 2016]. Таким образом, опубликованные данные по ППЗМ ограничивались регистрационной сопоставимостью с ПП1М у предварительно стабилизированных пациентов и одним фармакокинетическим исследованием однократного введения [Ravenstijn P. et al., 2016; Schoetsanis G. et al., 2018].

Долгосрочная эффективность ППЗМ, особенно у пациентов с длительным течением психического расстройства, остается недостаточно изученной [Fernández-Miranda J. J. et al., 2021]. Ограничены данные о субъективном опыте пациентов, получающих противорецидивную терапию препаратами палиперидона [Møllerhøj J. et al., 2020], тогда как на начальном этапе терапии на нежелательные явления жалуется каждый третий пациент, а выбытие участников из РКИ достигает 35 % [Любов Е. Б. и др., 2019; Bozzatello P. et al., 2019; Fernández-Miranda J. J. et al., 2021]. Несмотря на данные о предикторах ремиссии на терапии ППЗМ [Nash A. I. et al., 2019], факторы неблагоприятных исходов изучены недостаточно.

Отдельную проблему представляет шизоаффективное расстройство (ШАР). ПП1М зарегистрирован для лечения шизофрении и шизоаффективного расстройства [Общая характеристика лекарственного препарата палиперидона пальмитата 1-месячного действия, 2024], его эффективность в профилактике психотических, депрессивных и маниакальных рецидивов при ШАР показана в РКИ [Fu D.J. et al., 2015; Bossie C.A. et al., 2016; Fu D.J. et al., 2018]. В отличие от ПП1М, ППЗМ зарегистрирован для поддерживающей терапии шизофрении у взрослых пациентов, клинически стабильных на ПП1М [Общая характеристика лекарственного препарата палиперидона пальмитата 3-месячного действия, 2024], что связано с особенностями его регистрационной программы [Samtani M.N. et al., 2016; Savitz A.J. et al., 2016; Schoetsanis G. et al., 2018]. При этом пациенты с шизоаффективным расстройством включались в исследование I фазы ППЗМ [Ravenstijn P. et al., 2016] и отдельные наблюдательные исследования [Wisdom A. et al., 2019; Örum M.H., 2023; Chang B.C. et al., 2024], однако исходы перевода с ПП1М на ППЗМ при данной нозологии специально не изучались.

В связи с этим, несмотря на рост применения пролонгированных форм АП и положительные результаты ряда исследований, сохраняется необходимость критического анализа долгосрочной эффективности ППЗМ, параметров приверженности и факторов неблагоприятного исхода в реальной клинической практике.

Степень разработанности темы исследования. Исследования ППЗМ отражают отдельные аспекты перевода с ПП1М на палиперидон более длительного действия, однако не формируют единой модели исходов инициации терапии. Ограниченный объем регистрационной программы ППЗМ, недостаточная разработанность критериев перевода с

ПП1М на ПП3М и фрагментарность данных о предикторах обрыва терапии подчеркивают необходимость изучения препаратов палиперидона сверхдлительного действия [Nash A. I. et al., 2019; Clark I. et al., 2021; Cai R. et al., 2022]. Несмотря на то, что ПП1М и ПП3М рассматриваются как «одно и то же лекарство» [Rise M. B. et al., 2021], длительность действия препарата имеет самостоятельное клиническое значение: медиана времени до рецидива после отмены составляет 172 дня для ПП1М и 395 дней для ПП3М [Weiden P. J. et al., 2017; Ho C., Jones S., 2017]. Классификации пролонгированных антипсихотиков по длительности действия не разработано [Milz R. et al., 2023].

Имеющиеся данные по предикции исходов ПП3М несистематизированы. Ретроспективный анализ исследования фазы III показал, что снижение негативной симптоматики по фактору Marder на 1 балл увеличивает вероятность ремиссии на 20 %, снижение CGI-S на 1 балл удваивает шансы на ремиссию, а рост PSP на 7 и 10 баллов повышает вероятность ремиссии на 42 и 65 % соответственно [Nash A. I. et al., 2019]. X. Li et al. (2024) описали параметры стабилизации на ПП1М перед переводом: PANSS < 70 баллов, отдельные показатели (P1, P2, P3, P6, P7, G8, G14) не > 4 баллов, снижение CGI-S не менее чем на 1 балл к 13-й неделе терапии. Риск прекращения терапии препаратами палиперидона более длительного действия остается высоким в первые 6 месяцев после инициации [Joo S. W. et al., 2019]. С. Н. Lin et al. (2023) показали значение длительности предшествующей терапии ПП1М: при лечении ПП1М менее 180 дней риск прекращения ПП3М был выше в 2,79 раза, при лечении 180–360 дней — в 1,76 раза по сравнению с пациентами, получавшими ПП1М более 360 дней. В. С. Chang et al. (2024) оценивали медицинские последствия перехода с ПП1М на ПП3М — длительность госпитализаций, обращения за неотложной помощью и затраты на лечение.

Ожидаемый эффект препаратов более длительного действия может быть связан не только с фармакокинетическими особенностями, но и с медико-социальными аспектами и субъективным отношением пациента к лечению, включая изменение частоты визитов в медицинскую организацию [Лурия Р. А., 1977; Тхостов А. Ш., 2002; Николаева В. В., 2009; Milz R. et al., 2023].

Таким образом, фармакоэпидемиологические закономерности и клинко-психопатологические факторы продолжения терапии ПП3М, ее обрыва, возврата к другим формам палиперидона и смены антипсихотической терапии у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством в единой предиктивной модели ранее не рассматривались.

Цель исследования: изучить клинко-фармакоэпидемиологические особенности применения антипсихотика экстрапролонгированного действия и разработать прогностическую модель исходов терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить фармакоэпидемиологические особенности применения антипсихотика экстрапролонгированного действия в реальной клинической практике г. Москвы.
2. Определить предикторы благоприятных и неблагоприятных исходов терапии.
3. Изучить клинико-социальные особенности и параметры комплаенса у пациентов, перенесших обострение психотического уровня на фоне терапии.
4. Разработать прогностическую модель исходов терапии антипсихотиком экстрапролонгированного действия.

Научная новизна исследования. Впервые в отечественной психиатрии на основании данных сплошной когорты из 1402 пациентов проведен комплексный клинико-фармакоэпидемиологический анализ перевода с ПП1М на ПП3М в условиях натуралистического обсервационного исследования реальной клинической практики за 2019–2023 гг. у пациентов рубрики F20–F29 по МКБ-10. В отличие от предшествующих работ, посвященных эффективности, переносимости и приверженности [Любов Е. Б. и соавт., 2014, 2017, 2019; Berwaerts J. et al., 2015; Nash A. I. et al., 2019, Milz R. et al., 2023], в диссертации выполнено длительное и комплексное ретроспективно-проспективное исследование перевода на палиперидон сверхдлительного действия и разработан практический инструмент управления этим переводом.

Впервые выполнен лонгитюдный анализ факторов продолжения терапии и ее обрыва в контексте перевода на ПП3М, отразивший 4-летнюю динамику терапевтических исходов после инициации препарата. В отличие от исследований, в которых описывалось становление ремиссии по отдельным психометрическим показателям [Nash A. I. et al., 2019; Garcia-Portilla M. P. et al., 2020, 2022], в настоящем исследовании уточнены феноменологические корреляты благоприятного и неблагоприятного исходов перевода на ПП3М: при шизофрении превалирование аффективно-бредовой симптоматики, а при шизоаффективном расстройстве — монополярный аффект выступают предикторами благоприятного исхода; при галлюцинаторно-бредовом синдроме требуются более высокие дозы палиперидона и дополнительные назначения; смешанный аффект при шизоаффективном расстройстве является немодифицируемым фактором неблагоприятного исхода. Впервые также показано, что депрессивная симптоматика выраженностью 2–5 баллов по PANSS ассоциирована с повышением вероятности прекращения терапии ПП3М и при своевременном выявлении и коррекции выступает предиктором благоприятного исхода.

Впервые разработан алгоритм индивидуального прогнозирования риска прекращения терапии ПП3М, позволяющий рассчитывать вероятность терапевтических исходов у конкретного пациента; показатель Cox & Snell R Square составил 0,784, что свидетельствует о

высокой объясняющей способности модели. Предсказанные исходы коррелировали с реальными результатами лечения ($r = 0,751$; $p < 0,001$). С использованием ROC-анализа установлены оптимальные пороговые значения показателей PANSS и построены «линейки вероятностей», с высокой точностью прогнозирующие прекращение терапии ППЗМ. На этой основе разработана классификация факторов обрыва и прекращения терапии пролонгированным палиперидоном.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Проведенное ретроспективно-проспективное обсервационное исследование вносит вклад в развитие клинической психиатрии, клинической фармакологии и персонализированного подхода к антипсихотической терапии, расширяя представления о закономерностях исходов при применении пролонгированных препаратов палиперидона.

Решена задача комплексной оценки факторов исхода перевода с ПП1М на ППЗМ на основе фармакоэпидемиологического анализа, клинико-психопатологической оценки и моделирования риска обрыва терапии. Систематизированы факторы исхода перевода на ППЗМ с разделением на модифицируемые и немодифицируемые, что позволяет управлять риском прекращения терапии. Разработанная прогностическая модель и созданный на ее основе программный продукт PaliLog² позволяют на этапе терапии ПП1М до инициации ППЗМ выделять пациентов с высокой вероятностью успешного перевода на ППЗМ и низким риском обрыва терапии, что способствует оптимизации лечебной тактики, рациональному использованию ресурсов и персонализации прогноза.

Методология исследования может быть использована в дальнейших научных работах, а его результаты — в практическом здравоохранении, при разработке методических рекомендаций и в образовательных программах для врачей-психиатров и клинических фармакологов. На примере перевода с ПП1М на ППЗМ показано, что увеличение интервала введения пролонгированного антипсихотика в пределах одного действующего вещества может иметь самостоятельное клиническое значение и влиять на терапевтический исход. Это обосновывает необходимость дальнейшего изучения длительности действия пролонгированных антипсихотиков как отдельной характеристики терапии и разработки классификационных подходов с учетом интервала введения препарата.

Методология и методы исследования. Настоящее исследование выполнено в Научно-клиническом исследовательском центре нейropsychиатрии при государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» (далее — ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ»)

² Костюк Г. П., Бурыгина Л. А., Голубев С. А., Шумакова Е. А. «PaliLog». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024666751. Зарегистрировано 16.07.2024. — Российская Федерация

(главный врач и руководитель центра — доктор медицинских наук, профессор Г. П. Костюк) и ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П. Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы» (далее — ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ») (главный врач — кандидат медицинских наук Л. А. Бурыгина) в период с 2019 по 2023 г.

Исследование состояло из 2 этапов.

I этап — фармакоэпидемиологическое исследование с участием пациентов с расстройствами шизофренического спектра, получавших терапию палиперидоном пальмитатом 3-месячного действия после терапии палиперидона пальмитатом месячного действия в психиатрических учреждениях г. Москвы в период с 2019 по 2023 г. ($n = 1\,402$, источник данных — регистр МРШС³).

Критерии включения: прием ППЗМ после перевода с ПП1М; установленный диагноз психического расстройства категории «Шизофрения, шизотипические состояния и бредовые расстройства⁴» (F20⁵–F29) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, 1995); возраст 18–55 лет.

Критерии не включения: наличие тяжелого органического поражения головного мозга, тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации; коморбидный синдром зависимости от психоактивных веществ.

II этап — клиническое наблюдение с участием пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством ($n = 114$), перенесших минимум одно обострение психотического уровня на фоне терапии ППЗМ.

Второй этап включал 2 подэтапа:

- а) исследование клинико-психопатологических, анамнестических, социальных, терапевтических факторов, а также параметров комплаенса у пациентов клинической когорты;
- б) построение прогностической модели с расчетом вероятности обрыва или продолжения терапии ППЗМ для каждого больного, сопоставление полученных результатов с реальными терапевтическими исходами, наблюдение за исходами инициации на протяжении 12 месяцев.

³ Костюк Г. П. и др. «Мониторинг расстройств шизофренического спектра» (МРШС). Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023623650. Зарегистрировано 26.10.2023. — Российская Федерация.

⁴ Расширение диагностического диапазона критериев включения обусловлено натуралистическим наблюдательным дизайном исследования и анализом сплошной когорты пациентов, фактически получавших ППЗМ после ПП1М в реальной клинической практике.

⁵ Пациентам с диагнозами F 21, F 25 назначение ППЗМ осуществлялось в режиме off-label по решению врачебной комиссии в соответствии с приказом Минздрава России от 24 ноября 2021 г. № 1094н.

На этапе *фармакоэпидемиологического исследования* анализ проводился двумя методами:

- лонгитюдный метод — наблюдение за динамикой 1 402 пациентов с момента начала терапии ППЗМ до окончания исследования, при этом каждые 6 месяцев проводилось сопоставление исходов инициации с факторами⁶, влияющими на приверженность терапии;
- метод поперечного среза — анализ всей сформированной когорты пациентов, получавших ППЗМ после перевода с ПП1М, с оценкой исхода терапии без разделения периода наблюдения на временные интервалы.

На этапе *клинического наблюдательного исследования* применялись клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, психометрический и статистический методы. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г. и было одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ» (протокол № 2 от 28 октября 2020 г.).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Терапия ППЗМ инициируется у каждого третьего пациента, получавшего ПП1М, при этом каждый второй инициированный пациент не соблюдает рекомендаций и прекращает прием ППЗМ в течение 2 лет.
2. Выбор терапевтической тактики и исходы перевода на ППЗМ определяются феноменологической структурой. Аффективно-бредовый синдром при шизофрении требует меньших доз ППЗМ и реже — дополнительных назначений, отличается длительной приверженностью, галлюцинаторно-бредовый — более высоких доз и чаще комбинированной терапии при сопоставимой длительности приверженности. При монополярном аффекте в структуре шизоаффективного расстройства отмечены более длительный прием и благоприятные исходы, смешанный аффект выступает фактором быстрого прекращения терапии. Потребность в дополнительных назначениях при терапии ППЗМ снижается.
3. У пациентов с длительным течением заболевания терапевтические исходы определяются преимущественно субъективными параметрами медикации.

⁶ Факторы, связанные с пациентом — устойчивые предубеждения против приема препаратов, негативный опыт фармакотерапии, субъективные нежелательные побочные эффекты, депрессивная симптоматика, резидуальная психотическая симптоматика, когнитивные нарушения; факторы, связанные с лечением — полипрагмазия, назначение дополнительных препаратов, нежелательные явления, недостаточная эффективность препарата; факторы, связанные с врачом — терапевтические подходы, проведение психообразования, психотерапевтические интервенции; факторы, связанные с окружением — социально-трудовые характеристики, семейное положение, трудовой статус, условия проживания, доступность медицинской помощи.

4. Исход инициации палиперидоном сверхдлительного действия поддается предсказанию на основании разработанной прогностической модели с вероятностью более 70 % и устойчив во времени. Риском обрыва терапии можно управлять путем воздействия на модифицируемые факторы.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность научных положений обеспечивается репрезентативностью выборки с достаточным объемом клинического материала (1 402 пациентов), комплексом примененных методов исследования, адекватных поставленной цели и задачам, а также последующей оценкой степени достоверности полученных результатов с помощью статистического метода. Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности 3.1.17 «Психиатрия и наркология».

Основные положения диссертационного исследования были представлены на следующих конференциях: 5-я Костромская всероссийская школа молодых ученых и специалистов в области психического здоровья «Биологическая парадигма психических расстройств» (6–8 октября 2021 г., Кострома), Научно-практическая конференция «Стационарная и амбулаторная помощь – единство подходов на пути к достижению психического здоровья» (13 июля 2023 г., Москва), 8-я Всероссийская научно-практическая конференция «Психическое здоровье человека и общества: актуальные междисциплинарные проблемы и возможные пути решения» (30 октября 2023 г., Москва), Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы терапии психических расстройств» (16 декабря 2023 г., Москва), 9-я Всероссийская научно-практическая конференция «Психическое здоровье человека и общества: актуальные междисциплинарные проблемы и возможные пути решения» (28 октября 2024 г., Москва); Ученый совет Научно-клинического исследовательского центра нейropsychиатрии (НКИЦН) ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ» (13 июня 2024 г.), совместная научная конференция Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр психического здоровья» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» (18 июня 2026).

Личный вклад автора. Автором лично проведен обзор, анализ и обобщение данных российской и зарубежной литературы по проблеме терапевтических подходов при терапии препаратами пролонгированного действия, проведено клинико-психопатологическое обследование пациентов, заполнены индивидуальные регистрационные карты, разработана и заполнена база данных, проведена обработка и проанализированы взаимосвязи между клиническими и терапевтическими характеристиками и исходами терапии

пролонгированными препаратами палиперидона, предложена прогностическая модель и практический инструментарий для оценки риска неблагоприятного исхода и его снижения.

Апробация диссертации состоялась 18 июня 2026 г. на совместной научной конференции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр психического здоровья» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования нашли применение в работе филиалов ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ» «Психоневрологический диспансер № 1», «Психоневрологический диспансер № 10», филиалов ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ» «Психоневрологический диспансер № 5», «Психоневрологический диспансер № 8».

Публикации результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, и 3 РИДа: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, свидетельство о государственной регистрации базы данных, патент на промышленный образец.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 213 страницах текста (основной текст — 170 страниц) и содержит введение, 5 глав, заключение, выводы, список сокращений, список литературы из 313 источников (88 отечественных и 225 зарубежных), а также 11 рисунков и 38 таблиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На *I этапе исследования* из регистра МРШС были отобраны данные 5 017 пациентов, получавших терапию ПП1М за период 2019–2023 гг.

У 1 402 из них была инициирована терапия ПП3М, что стало объектом фармакоэпидемиологического анализа.

В ходе анализа была прослежена ежегодная динамика прекращения терапии ПП3М после инициации: через 6 месяцев прекращали терапию 15,4–20,6 % пациентов, через 12 месяцев — 26,3–33,8 %, через 18 месяцев — 29,7–41,5 % (Рисунок 1).

Анализ показал отсутствие статистически значимых различий в прекращении терапии ПП3М на интервалах 6 и 12 месяцев, тогда как на отметке 18 месяцев эти различия оказались значимыми, что показало методологическую неполноту исследований с годичным периодом наблюдений и определило необходимость долгосрочного анализа исходов инициации.

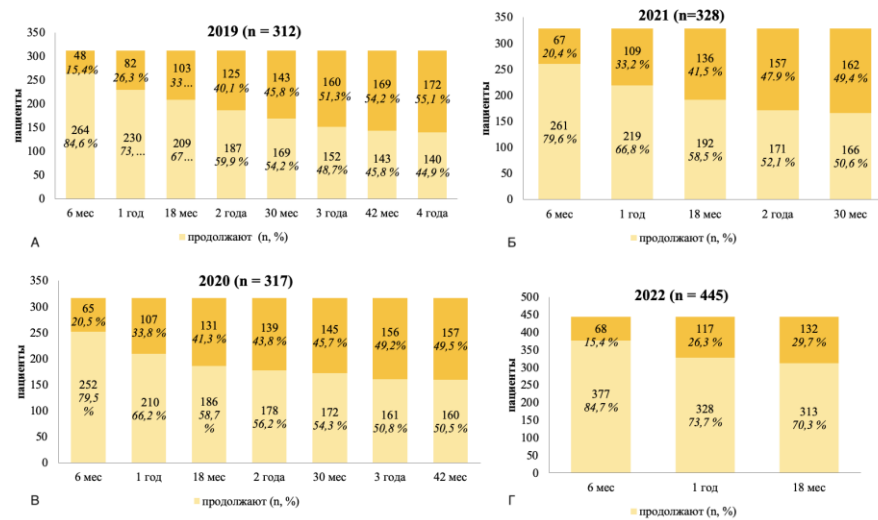


Рисунок 1 — Количество пациентов с шизофренией, шизоаффективным и шизотипическим расстройствами, прекративших терапию ППЗМ после инициации в 2019 г. (А), 2020 г. (Б), 2021 г. (В), 2022 г. (Г)

С 2019 по 2022 г. в структуре причин прекращения терапии ППЗМ снизилась доля факторов, связанных с пациентом, с 32 до 28 %, а факторов, связанных с терапией, — с 36 до 16 %. Влияние факторов, связанных с врачом, снизилось на 10 %, тогда как роль факторов окружения возросла: в 2019 г. их доля составляла 11 %, в 2022 г. — 50 %. У пациентов, получавших ППЗМ, наибольшая частота госпитализаций отмечалась в 2020 г. — $3,6 \pm 0,5$ против $2,61 \pm 0,4$ в 2019 г., $2,88 \pm 0,3$ в 2021 г. и $2,5 \pm 0,2$ в 2022 г. ($p < 0,05$). У пациентов, инициированных в 2020 г., также выявлен наиболее высокий риск прекращения терапии через 6 месяцев (20,6 %), 12 месяцев (33,9 %) и 18 месяцев (41,2 %). Это может отражать усиление влияния факторов окружения в условиях пандемии COVID-19 [Бравве Л. В., Захарова Н. В., 2022; Tzur Bitan D. et al., 2021; Kowalski K., Misiak B., 2023]. Нозологическая структура сплошной когорты включала пациентов с шизофренией — 74,2 %, преимущественно параноидной формы — 69,3 %, шизоаффективным расстройством — 16,8 % и шизотипическим расстройством — 9 %.

Поперечное исследование показало, что дозы ППЗМ и потребность в дополнительных назначениях коррелировали с клиническими показателями — ведущим синдромом при обострении и параметрами ремиссии. Пациенты с аффективно-бредовой симптоматикой ($n = 554$) чаще получали средние дозы ППЗМ (263 мг-экв — 34,6 % и 350 мг-экв — 30,3 %), тогда как при галлюцинаторно-бредовом ($n = 559$) требовались средние и высокие дозы (350 мг-экв — 47,2 % и 525 мг-экв — 25,4 %).

Полная редукция продуктивной психопатологической симптоматики ($n = 677$) чаще отмечалась при дозах 263–350 мг-экв (35 % и 41,8 % соответственно), неполная редукция ($n = 453$) — при дозах 350–525 мг-экв (37,3 % и 34 % соответственно), отсутствие ($n = 272$) — при

дозе 525 мг-экв (20,6 %) и при отсутствии терапии ППЗМ в результате ее прекращения (77,2 %).

Важно отметить, что пациенты с преобладанием галлюцинаторно-бредовой симптоматики и в неполной ремиссии, получавшие ППЗМ в дозах 350/525 мг-экв в составе комбинированной с антипсихотическими препаратами I и II генерации, тимостабилизирующей, антидепрессивной терапией, могли продолжать противорецидивную терапию на протяжении длительного времени без указаний на ухудшение состояния.

Доля монотерапии в сплошной выборке составила 40,6 %, комбинированной — 59,4 %. В качестве дополнительной терапии корректоры назначались 23,3 % пациентов, антидепрессанты и тимостабилизаторы — по 20,1 % пациентов, антипсихотики второй генерации (АВП) — 17,4 %, антипсихотики первой генерации (АПП) — 11,7 %, анксиолитики — 9,6 %.

С увеличением доз палиперидона распространенность комбинированной терапии возрастала, при этом с увеличением длительности противорецидивной терапии потребность в тимостабилизаторах, антипсихотических препаратах и корректорах уменьшалась.

В зависимости от исхода терапии пациенты были разделены на 3 группы:

1. **Благоприятный исход на монотерапии** ($n = 524, f = 37 \%$) — в клинической картине обострения превалировал аффективно-бредовый синдром (72 %). Галлюцинаторно-бредовый отмечался у 14 %, неврозоподобный — 14 %. Полная ремиссия достигнута у 20 %, неполная — у 72,5 % пациентов. У данных пациентов отмечалось наименьшее число госпитализаций ($1,5 \pm 0,1$). Средний возраст составлял ($39,1 \pm 0,7$) лет.

2. **Благоприятный исход на комбинированной терапии** ($n = 629, f = 45 \%$) — пациенты отличались от других наличием дополнительных антипсихотических препаратов, тимостабилизаторов, антидепрессантов и анксиолитиков, более высокими дозировками ППЗМ (350–525 мг-экв), полиморфной психопатологической структурой. Отмечено преобладание пациентов с галлюцинаторно-бредовым синдромом в структуре обострений (53 %), аффективно-бредовым (25 %), парафренным (9,2 %), психопатоподобным (10,3 %) синдромами с преимущественно неполной (76,6 %) ремиссией. Частота госпитализаций — ($2,3 \pm 0,2$). Средний возраст — ($38,6 \pm 0,6$) лет.

3. **Неблагоприятный исход** ($n = 249, f = 18 \%$) — прекращение терапии ППЗМ (78,3 %) без указаний на достижение ремиссии, рекомендаций лечащего врача по прекращению терапии либо смена базовой антипсихотической терапии/переход на палиперидон более короткого действия (ПП1М/ПО) (21,7 %). Пациенты чаще получали комбинированную терапию (83,3 %), однако, распространенность АПП, АВП, тимостабилизаторов и корректоров была ниже в сравнении с пациентами 2 группы, антидепрессанты и анксиолитики

отсутствовали. Длительность терапии ППЗМ не превышала 6 месяцев. Больные 3 группы были моложе других пациентов, средний возраст — $(36,3 \pm 0,96)$ лет, обнаруживали преобладание галлюцинаторно-бредового (61,4 %), кататонические и кататоно-бредовые синдромы в структуре обострений. Частота госпитализаций — $(3,1 \pm 0,2)$.

Таким образом, благоприятный исход инициации ППЗМ был ассоциирован с преобладанием аффективно-бредового синдрома в структуре обострений при шизофрении, монотерапией ППЗМ в средних терапевтических дозах (263 мг-экв и 350 мг-экв), более длительной противорецидивной терапией и старшим возрастом пациентов. Неблагоприятный исход характеризовался преобладанием галлюцинаторно-бредового и кататонического синдромов, высокой частотой госпитализаций, низкими дозами ППЗМ (175 мг-экв и 263 мг-экв), более молодым возрастом пациентов.

Раннее назначение ППЗМ при шизофрении с периодом наблюдения менее года, маниакальный или депрессивный тип шизоаффективного расстройства (ШАР) соотносились с благоприятным прогнозом терапии. Смешанный аффективный тип ШАР был сопряжен с повышением вероятности ранней отмены препарата, ухудшением состояния. Согласно типологии Пантелеевой Г. П. и др. (2011), шизоаффективный вариант приступообразной шизофрении рассматривался отдельно от других форм шизоаффективных психозов [Пантелеева Г. П. и др., 2011].

Терапия ППЗМ у пациентов с устойчивой, сформированной модальностью аффекта в структуре ШАР была более успешной в сравнении с таковой у пациентов со смешанным аффектом.

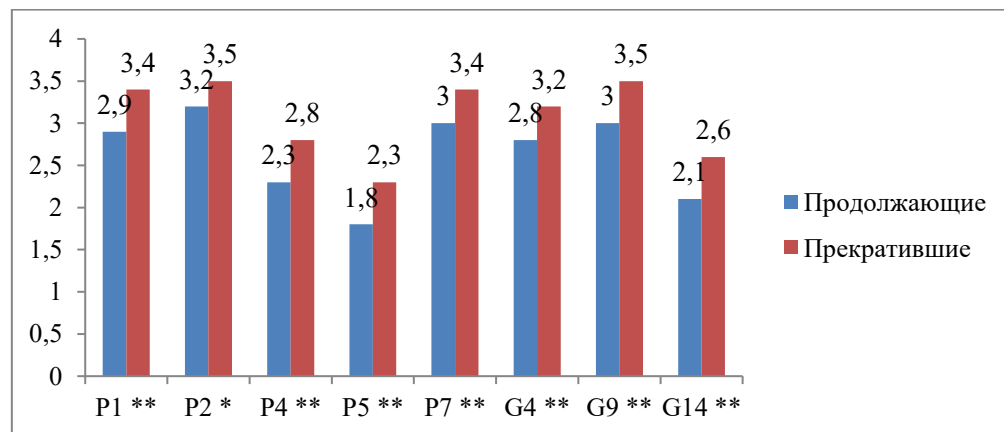
На клиническом этапе исследования ($n = 114$) (*II этап*) была изучена долгосрочная динамика терапии у пациентов минимум с одним обострением психотического уровня на фоне противорецидивной терапии ППЗМ.

Пациенты клинической выборки были разделены на 2 группы в зависимости от исхода инициации: *пациенты, продолжающие прием ППЗМ* (68 %), и *пациенты, прекратившие терапию ППЗМ* (32 %). Прекращение терапии ППЗМ было связано с различными причинами: сменой базовой антипсихотической терапии (56,7 %), переходом на другие формы палиперидона (16,2 %), отказом от любой терапии (8,1 %), соматическими заболеваниями (5,4 %), неуточненными причинами (13,6 %).

Прекратившие терапию пациенты были сравнительно моложе пациентов, продолжающих терапию ($37,2 \pm 1,4$ года против $42,3 \pm 1,2$ года, $p = 0,009$), что согласуется с данными литературы о более молодом возрасте как предикторе низкой комплаентности и более высокой вероятности обрыва антипсихотической терапии [Каледа В. Г., 2006; Любов Е. Б. и др., 2019]. Они обнаруживали более низкие параметры социальной адаптации, а также

более ранний возраст манифестации психического расстройства ($24,6 \pm 1,3$ года против $28,8 \pm 1,2$ года, $p = 0,016$). В группе прекративших терапию сравнительно чаще встречалась параноидная шизофрения ($F 20.0$) — 74,6 % против 68,2 % в группе продолжающих ($p = 0,047$). Пациенты, прекратившие терапию, отличались превалированием непрерывно текущей шизофрении (60,8 %, $p < 0,0001$). Среди продолжающих сравнительно чаще диагностировался депрессивный тип ШАР ($F 25.1$) — 16,6 %, среди прекративших — смешанный тип ШАР ($F 25.2$).

Частота госпитализаций в стационар среди прекративших терапию была выше, чем у продолжающих, как за год ($0,27 \pm 0,09$), так и за 5 лет ($1,62 \pm 0,26$), в недобровольном порядке такие пациенты госпитализировались в 2 раза чаще. Ведущими синдромами на момент обострения в группе прекративших были галлюцинаторно-бредовый (56,1 %), аффективно-бредовый (27,8 %) и психопатоподобный (10,8 %), также среди них присутствовали пациенты с неврозоподобным синдромом (2,7 %) и кататонической симптоматикой (2,6 %). В группе продолжающих терапию — аффективно-бредовый (54,2 %), галлюцинаторно-бредовый (32,8 %), неврозоподобный (9,1 %), психопатоподобный (3,9 %) синдромы.



* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Рисунок 2 — Выраженность психопатологической симптоматики в группах пациентов, прекративших и продолжающих терапию ППЗМ

Выраженность позитивных, маниакальных, психомоторных симптомов на момент ремиссии в группе прекративших терапию была выше в сравнении с продолжающими (Рисунок 2). Продолжающие и прекратившие терапию обнаруживали статистически значимые различия по PANSS: бред (P1), расстройства мышления (P2), возбуждение (P4), идеи величия (P5), враждебность (P7), напряженность (G4), необычное содержание мыслей (G9), ослабление контроля импульсивности (G14). По выраженности негативной симптоматики пациенты групп не различались ($p > 0,05$).

Данные о тропности палиперидона к симптомокомплексам в обеих группах различались: если для продолжающих терапию был характерен высокий удельный вес редукции позитивной симптоматики (49,3 % против 17,5 %, $p < 0,0001$), то у прекративших эта симптоматика была интактной (35,2 % против 11,7 %, $p = 0,008$), или могла усиливаться на фоне терапии ($p < 0,01$). В группе прекративших терапию чаще нарастали поведенческие нарушения (10,8 %), в то время как в группе продолжающих — невротические (10,4 %), $p < 0,01$.

Побочные эффекты (неврологические и психические) при терапии ППЗМ сравнительно чаще обнаруживались в группе продолжающих терапию, при этом их распространенность не превышала 10 %. Среди прекративших терапию отмечались повышение аппетита и набор массы тела (8,1 %), в то время как у продолжающих данных нежелательных явлений не отмечено. Выраженность нежелательных явлений среди длительно болеющих пациентов была в целом ниже, чем представлено в литературе [Alphs L. et al., 2011; Lai J. K., Margolese H. C., 2019].

В результате анализа субъективных параметров медикации, проведенного на основе «Шкалы медикаментозного комплаенса» [Лутова Н. Б., 2007], было выявлено, что сохраняющиеся опасения (51,4 %) и негативный опыт медикаментозной терапии, связанный с тягостными побочными эффектами (13,6 %) или отсутствием эффективности (2,7 %) от фармакотерапии, недостаточность субъективного страдания от болезни (37,8 %), особенности внутренней картины болезни (24,4 %), низкая распространенность психообразования (32,5 %) ассоциированы с прекращением терапии ППЗМ даже при меньшей выраженности побочных эффектов (24,3 %). После изучения аспектов противорецидивной терапии ППЗМ на сплошной выборке и формирования клинико-социальных профилей продолжающих и прекративших терапию пациентов с целью прогнозирования исходов инициации ППЗМ был применен регрессионный анализ (Рисунок 3).

Для прогнозирования исходов терапии использовалась модель бинарной логистической регрессии, обученная на случайно сформированной подвыборке. После обучения показатель Cox & Snell R Square составил 0,784, что свидетельствует о высокой объясняющей способности модели.

Для каждого пациента клинической выборки была рассчитана индивидуальная вероятность продолжения или прекращения терапии ППЗМ. Предсказанные исходы в значительной степени соответствовали реальным результатам лечения, в том числе в 12-месячном катамнезе, что подтверждает внутреннюю валидность модели.

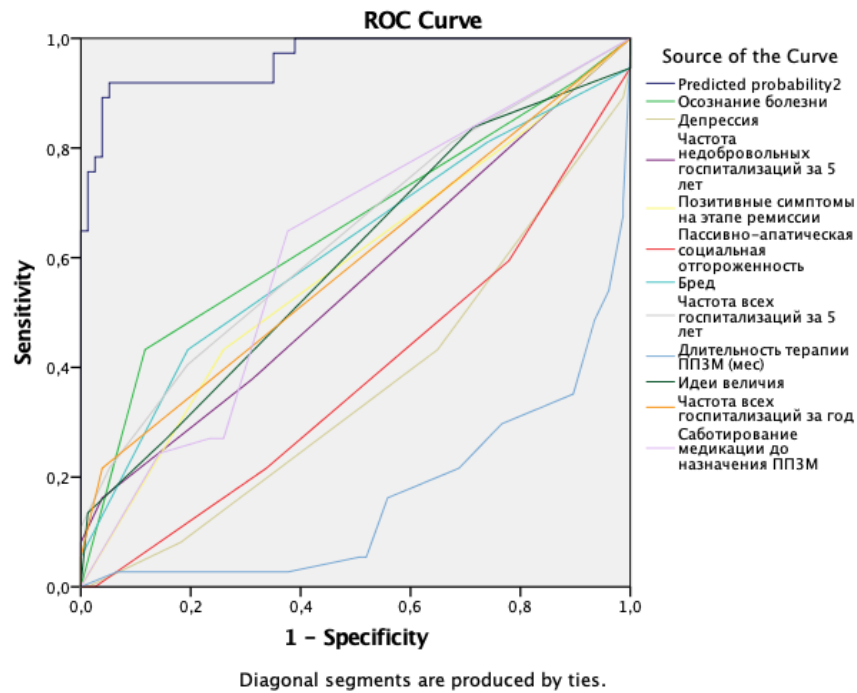


Рисунок 3 — ROC-кривые модели (Predicted probability 2) и отдельных предикторов

Ключевые предикторы терапевтического исхода, определяющие вероятность обрыва и продолжение терапии, представлены в Таблице 1.

Таблица 1 — Коэффициенты предикторов терапевтических исходов пациентов, инициированных ППЗМ, определяющие более 40 % исхода

Предиктор	Коэффициент регрессии В	Расчетный вклад предиктора после центрирования по константе	Sig.
Осознание болезни*	–4,320	0,84	0,002
Депрессия (G6)	–2,420	0,78	0,004
Частота недобровольных госпитализаций за 5 лет	–1,427	0,81	0,034
Позитивные симптомы на этапе ремиссии	–1,151	0,62	0,141
Пассивно-апатическая социальная отгороженность (N4)	–0,968	0,58	0,012
Саботирование медикации до перевода на ППЗМ**	–0,390	0,45	0,115
Бред (P1)	0,848	0,44	0,103
Частота госпитализаций за 5 лет	–0,311	0,43	0,001
Длительность терапии ППЗМ (мес)	–0,235	0,42	0,000
Идеи величия (P5)	–0,200	0,41	0,057
Частота госпитализаций за год	–0,155	0,40	0,002
Const.	1,788	0,00	0,000

Примечание. В — коэффициент регрессии, Const — константа, Sig. — значимость.

* Чем выше показатель, тем ниже осознание.

** Чем выше показатель, тем более выражено саботирование.

Факторы, определяющие исход инициации ППЗМ, были классифицированы на факторы, повышающие риск обрыва терапии, снижающие риск обрыва и не влияющие на риск обрыва терапии.

К факторам, повышающим риск прекращения терапии, относятся:

Модифицируемые факторы:

Особенности терапевтических тактик: несоответствие дозы ППЗМ и объема дополнительной терапии клинико-терапевтическому профилю пациента; перевод на ППЗМ при сохраняющейся клинической неустойчивости на ПП1М: недавнем обострении, коррекции дозы или необходимости дополнительной терапии; недостаточный контроль динамики состояния и приверженности в период повышенного риска обрыва терапии — в первые 6 месяцев ППЗМ; отказ от установления диспансерного наблюдения; ошибки при дифференциации негативной и депрессивной симптоматики; отсутствие психообразования.

Особенности переносимости препаратов палиперидона у пациентов: повышение аппетита и увеличение массы тела; неврологические, психические и эндокринные нежелательные явления, особенно у пациентов моложе 40 лет;

Динамика на терапии пролонгированными препаратами палиперидона: интактные или усиливающиеся позитивные симптомы; усиливающиеся поведенческие нарушения; некупируемая тревога.

Данные шкалы PANSS: выраженность бреда, расстройств мышления, возбуждения, враждебности, напряженности, необычного содержания мыслей, ослабления контроля импульсивности, пассивно-апатической отгороженности выше 3 баллов; выраженность идей величия выше 2 баллов; выраженность депрессии ниже 2 баллов.

Коморбидность: эпизодическое употребление алкоголя и психоактивных веществ.

Немодифицируемые факторы:

Клинические: смешанный тип при шизоаффективном расстройстве (F25.2); галлюцинаторно-бредовый синдром в структуре обострений в сочетании с наличием умеренно выраженной позитивной и негативной симптоматики на этапе ремиссии при раннем возрасте манифестации; выраженные симптомы дезорганизации на этапе ремиссии; полное отсутствие критики к заболеванию после психообразовательных мероприятий.

Коморбидность: синдром зависимости от психоактивных веществ II–III степени.

К факторам, снижающим риск прекращения терапии, относятся:

Клинические: депрессивный тип шизоаффективного расстройства (F25.1); маниакальный тип шизоаффективного расстройства (F25.0) при назначении дополнительной терапии; применение пролонгированных препаратов палиперидона при первом психотическом эпизоде и при шизофрении с периодом наблюдения менее года как препаратов первого выбора при хорошей переносимости и эффективности; своевременное выявление ларвированных депрессий, в том числе в структуре нежелательных явлений, адекватная коррекция; аффективно-бредовый синдром в структуре обострений при адекватных

дополнительных назначений; наличие депрессивной симптоматики в структуре расстройства (выраженность от 2 до 5 баллов по шкале PANSS).

Особенности терапевтических тактик: психообразование, проработка негативного опыта от приема предыдущей фармакотерапии, работа с внутренней картиной болезни; длительность терапии ППЗМ 12 месяцев и более для пациентов в возрасте от 36 до 50 лет; проведение от 5 до 12 инъекций ПП1М перед переводом на ППЗМ при отсутствии уверенности в стабильности состояния; 2 года на терапии ППЗМ без госпитализаций в круглосуточный стационар.

Динамика на терапии пролонгированными препаратами палиперидона: редукция позитивной симптоматики в течение года (на 1 балл и более по домену «позитивная симптоматика» МКБ-11); улучшение социального функционирования.

Данные шкалы PANSS: бред, расстройства мышления, возбужденность, напряженность, необычное содержание мыслей выраженностью менее 3 баллов; идеи величия, враждебность, ослабление контроля импульсивности выраженностью менее 2 баллов.

К факторам, не влияющим на вероятность прекращения или продолжения терапии, относятся:

Социально-демографические: пол; возраст от 36 до 50 лет.

Клинические: малопрогрессирующие формы шизофрении; легко выраженные позитивные и негативные симптомы на этапе ремиссии; легко выраженные когнитивные симптомы на этапе ремиссии; отсутствие редукции негативной симптоматики (но и отсутствие ее нарастания); стабильная динамика в отношении когнитивной симптоматики.

Особенности терапевтических тактик: применение полного диапазона дозировок; 2 инъекции ПП1М перед переводом на ППЗМ при выраженности симптомов PANSS менее 2 баллов.

Особенности переносимости: неврологические, психические и эндокринные нежелательные явления, поддающиеся коррекции, у пациентов в возрасте от 40 лет при более высоком клиническом впечатлении от препарата.

Коморбидность: соматические коморбидные расстройства вне обострения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать следующие выводы.

1. На материале сплошной когорты пациентов амбулаторного звена г. Москвы установлено расширение перевода с ПП1М на ПП3М при сохраняющемся риске отсроченного прекращения терапии.

1.1. В 2019–2023 гг. ПП3М был инициирован у 1402 из 5017 пациентов, получавших ПП1М. Частота перевода увеличилась с 20 до 35 %.

1.2. Прекращение ПП3М составило 15,4–20,6 % через 6 месяцев, 26,3–33,8 % через 12 месяцев и 29,7–41,5 % через 18 месяцев. К 2 годам терапию ПП3М прекращает каждый второй пациент.

1.3. Различия в динамике прекращения ПП3М по годам инициации формируются к 18-му месяцу наблюдения.

2. Исход терапии ПП3М в сплошной когорте определяется клинико-терапевтическим профилем пациента.

2.1. Выделены три возможных исхода инициации ПП3М: благоприятный на монотерапии — 524 пациента, 37 %, благоприятный на комбинированной терапии — 629 пациентов, 45 %, неблагоприятный — 249 пациентов, 18 %.

2.2. Длительную терапию ПП3М в режиме монотерапии и средних дозах получают пациенты преимущественно с аффективно-бредовым синдромом (72 %), меньшей частотой госпитализаций ($1,5 \pm 0,1$), более старшим возрастом ($39,1 \pm 0,7$ года) и полной редукцией продуктивной симптоматики на этапе ремиссии.

2.3. Длительную терапию ПП3М в режиме комбинированной терапии и более высоких дозах получают пациенты преимущественно с галлюцинаторно-бредовым синдромом (53 %), большей частотой госпитализаций ($2,3 \pm 0,2$), полиморфной психопатологической структурой обострений и неполной редукцией продуктивной симптоматики на этапе ремиссии.

2.4. Прекращают терапию ПП3М в первые 6 месяцев после инициации пациенты преимущественно с галлюцинаторно-бредовой, кататонической или кататоно-бредовой симптоматикой, отсутствием редукции продуктивной симптоматики на этапе ремиссии, большей частотой госпитализаций ($3,1 \pm 0,2$) и более молодым возрастом ($36,3 \pm 0,96$ года).

2.5. При шизоаффективном расстройстве модальность аффекта выступает прогностическим маркером исхода терапии ПП3М: маниакальный и депрессивный типы соотносятся с продолжением терапии, смешанный тип — с ранним обрывом.

3. У пациентов с длительностью заболевания более 5 лет, перенесших обострение психотического регистра на фоне ППЗМ, прекращение терапии определяется недостаточной эффективностью препарата и субъективными параметрами медикации (сохраняющимися опасениями, негативным опытом лечения, недостаточностью субъективного страдания от болезни и особенностями внутренней картины болезни) при меньшей значимости переносимости.

4. Разработанная модель прогнозирует исход терапии ППЗМ с чувствительностью 83,8 %, специфичностью 96,1 % и соответствием рассчитанных показателей реальным данным ($r = 0,751$; $p < 0,001$).

4.1. Наибольшую предиктивную информативность имеют нарушение осознания болезни, выраженность депрессии, частота недобровольных госпитализаций за 5 лет, сохранение позитивной симптоматики на этапе ремиссии и пассивно-апатическая социальная отгороженность.

4.2. К немодифицируемым факторам риска обрыва терапии ППЗМ отнесены смешанный тип шизоаффективного расстройства (F25.2), галлюцинаторно-бредовый синдром при обострении в сочетании с умеренно выраженной позитивной и негативной симптоматикой на этапе ремиссии и ранним возрастом манифестации, симптомы дезорганизации на этапе ремиссии, отсутствие критики к заболеванию.

4.3. К модифицируемым факторам риска обрыва терапии ППЗМ отнесены несоответствие дозы и объема дополнительной терапии клинико-терапевтическому профилю пациента, перевод на ППЗМ при клинической неустойчивости на ПП1М, недостаточный контроль состояния и приверженности в первые 6 месяцев терапии, отсутствие диспансерного наблюдения и психообразования, ошибки дифференциации негативной и депрессивной симптоматики, сохраняющиеся позитивные и поведенческие нарушения, некупируемая тревога.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основании результатов исследования предложены практические рекомендации по прогнозированию эффективности и комплаенса терапии ППЗМ у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством:

1. Использовать разработанные инструменты, такие как программа PaliLog, для индивидуальной оценки вероятности обрыва терапии перед переводом пациента на пролонгированный препарат более длительного действия.

2. Использовать предложенные «линейки вероятности» и классификацию факторов терапевтических исходов для идентификации и коррекции риска неблагоприятного исхода терапии.

3. При выборе тактики терапии учитывать преобладающий синдром и тип течения заболевания. Так, пациентам с галлюцинаторно-бредовым синдромом назначать пролонгированные препараты палиперидона в более высоких дозировках, в режиме комбинированной терапии, с регулярным мониторингом выраженности модифицируемых факторов прекращения терапии. Пациентам со смешанным аффектом при шизоаффективном расстройстве (F 25.2) перевод на препараты палиперидона более длительного действия нецелесообразен в связи с высоким риском обрыва терапии и неблагоприятного исхода.

4. Проводить регулярный мониторинг депрессивной симптоматики, в особенности маскированной и атипичной, при противорецидивной терапии препаратами палиперидона более длительного действия.

5. Продолжить разработку и внедрение программ психообразования, в особенности, направленных на работу с субъективными параметрами медикации у длительно болеющих пациентов.

6. Продолжить исследование факторов, влияющих на терапевтические исходы при переводе пациентов на пролонгированные препараты более длительного действия в рамках одной фармакологической группы.

7. Разработать классификацию пролонгированных препаратов по длительности действия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

1. Шумакова, Е. А. Перевод с палиперидона одномесячного действия на палиперидон трехмесячного действия при расстройствах шизофренического спектра: клинические аспекты, фармакологические стратегии, терапевтическая предикция / Бурыгина Л. А., Голубев С. А., Березанцев Ю. А., Шумакова Е. А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2022. Т. 122, № 1–2. С. 13–19.

2. Шумакова, Е. А. Особенности терапии палиперидоном 3-месячного действия пациентов при дебюте шизофрении / Шумакова Е. А. // Психиатрия. 2022. Т. 20, № 3 (вып. 2). С. 76.

3. Шумакова, Е. А. Клинико-социальные характеристики, качество жизни, приверженность терапии пациентов ПНД с расстройствами шизофренического спектра: кросс-секционное исследование / Бурыгина Л. А., Григорьева Д. Д., Голубев С. А., Березанцев А. Ю., Шумакова Е. А. // Психиатрия. 2023. Т. 21, № 4. С. 27–41.

4. Шумакова, Е. А. Динамика клинико-психопатологических проявлений и качества социального функционирования пациентов с шизофренией, получающих палиперидон пальмитат в разных лекарственных формах: неинтервенционное наблюдательное исследование / Резник А. М., Карпенко О. А., Шумакова Е. А., Мудрак А. В., Соколов А. В., Назимова С. В., Сайфулина А. М., Елисеенко А. М., Матвиевская Т. К., Ханнанова А. Н., Ревенко В. И., Щербаков Д. В., Мартынюк Ю. Л., Арбузов А. Л., Яценко О. А., Алексеева П. Н., Бердалин А. Б., Бурыгина Л. А. // Consortium Psychiatricum. 2024. Т.5, № 4. С. 16–38.

5. Шумакова, Е. А. Реорганизация психиатрической службы и антипсихотическая терапия больных шизофренического спектра / Бурыгина Л. А., Березанцев А. Ю., Голубев С. А., Шумакова Е. А. // Медицина. 2023. Т. 11, № 3. С. 25–41.

6. Шумакова, Е. А. Особенности длительной антипсихотической терапии пациентов с расстройствами шизофренического спектра / Бурыгина Л. А., Березанцев А. Ю., Голубев С. А., Шумакова Е. А. // Медицина. 2024. Т. 12, № 3 (47). С. 81–102.

2. Статьи и тезисы в других периодических изданиях

1. Шумакова, Е. А. Нераспознанная депрессия как предиктор неблагоприятного исхода при переводе на пролонгированные препараты палиперидона пациентов с расстройствами шизофренического спектра / Шумакова Е. А. // Сборник тезисов научно-практической конференции «Стационарная и амбулаторная помощь — единство подходов на пути к достижению психического здоровья». 2023. С. 97.

2. Шумакова, Е. А. Клинико-терапевтические исходы у пациентов с шизофренией при переводе на палиперидон 3-месячного действия (в долгосрочной перспективе) / Шумакова Е. А. // Сборник тезисов научно-практической конференции «Стационарная и амбулаторная помощь — единство подходов на пути к достижению психического здоровья». 2023. С. 99.

3. Шумакова, Е. А. Особенности перевода пациентов с шизофренией на препараты палиперидона сверхдлительного действия / Шумакова Е. А. // Сборник материалов 8-й Всероссийской научно-практической конференции «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы и возможные пути решения». 2024. С. 427–431.

3. Результаты интеллектуальной деятельности (РИДы):

1. Костюк Г. П., Бурыгина Л. А., Голубев С. А., Шумакова Е. А. PaliLog Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024666751 от 12.07.2024.

2. Костюк Г. П., Бурыгина Л. А., Голубев С. А., **Шумакова Е. А.** Данные о терапии палипериδοном пролонгированного действия: клинические параметры, исходы и прогнозы Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 202463253 от 12.07.2024.

3. Костюк Г. П., Бурыгина Л. А., Голубев С. А., **Шумакова Е. А.** Схема «Алгоритм перевода пациентов с расстройствами шизофренического спектра на палипериδοн пролонгированного действия» Патент на промышленный образец (№ 145899, дата регистрации 03.02.2025).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АП — антипсихотические препараты

АПП — антипсихотические препараты первого поколения

АВП — антипсихотические препараты второго поколения

МРШС — Мониторинг расстройств шизофренического спектра

ПО — палипериδοн перорального действия

ПП1М — палипериδοна пальмитат 1-месячного действия

ПП3М — палипериδοна пальмитат 3-месячного действия

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

ШАР — шизоаффективное расстройство

CGI-S — Clinical Global Impression — Severity, шкала общего клинического впечатления — тяжесть заболевания

М'DDD — миллион установленных суточных доз (млн DDD)

PANSS — Positive and Negative Syndrome Scale, шкала позитивных и негативных синдромов

PSP — Personal and Social Performance Scale, шкала личностного и социального функционирования

ROC — Receiver Operating Characteristic, ROC-анализ

Sig. — уровень статистической значимости