

**НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР НЕЙРОПСИХИАТРИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ «ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 1
ИМЕНИ Н.А. АЛЕКСЕЕВА» ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ**

На правах рукописи

Шумакова Елена Александровна

**ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИПСИХОТИКА
ЭКСТРАПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ**

**Специальность: 3.1.17 – Психиатрия и наркология
(медицинские науки)**

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Костюк Георгий Петрович**

Москва, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. Обзор научной литературы	
Современное представление о терапевтических подходах с применением продолжительных препаратов антипсихотического действия при расстройствах шизофренического спектра	15
Глава 2. Характеристика материала и методов исследования	47
Глава 3. Фармакоэпидемиологический анализ сплошной когорты	64
Глава 4. Клинико-терапевтическая характеристика пациентов, продолживших и прекративших терапию ППЗМ	95
Глава 5. Прогнозирование клинико-терапевтических исходов при терапии палиперидоном 3-месячного действия	113
Заключение	143
Выводы	166
Список использованных сокращений	171
Список литературы	172

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Удельный вес пролонгированных антипсихотических препаратов (далее — 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; Carpinello B., Pinna F., 2016; Kane J. M. et al., 2020; Kishimoto T. et al., 2021). Вместе с тем в рандомизированные клинические исследования (далее — 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

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

фармакокинетической и клинической сопоставимости с ПП1М у предварительно стабилизированных пациентов. В исследовании I фазы ПП3М 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 ПП3М не проводилось, а переход с ПП1М на ПП3М 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., 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 ПП3М ограничивались регистрационной сопоставимостью с ПП1М у предварительно стабилизированных пациентов и одним фармакокинетическим исследованием однократного введения (Ravenstijn P. et al., 2016; Schoretsanitis G. et al., 2018).

Долгосрочная эффективность ПП3М, 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 ПП3М (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., 2017; Fu D.J. et al., 2018). В отличие от ПП1М, ПП3М 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; Schoretsanitis G. et al., 2018). При этом пациенты с шизоаффективным расстройством включались в исследование I фазы ПП3М (Ravenstijn P. et al., 2016) и отдельные наблюдательные исследования (Wisdom A. et al., 2019; Örüм M.H., 2023; Chang B.C. et al., 2024), однако исходы перевода с ПП1М на ПП3М 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 ПП3М, параметров приверженности и факторов неблагоприятного исхода в реальной клинической практике.

Степень разработанности темы исследования

Исследования ПП3М отражают отдельные аспекты перевода с ПП1М на палиперидон более длительного действия, однако не формируют единой модели исходов инициации терапии. Ограниченный объем регистрационной программы ПП3М, 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 ППЗМ 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 ППЗМ 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 ППЗМ — 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 ППЗМ, 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 экстрапродолжительного 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 ППЗМ и при своевременном выявлении и коррекции выступает предиктором благоприятного исхода.

Впервые разработан алгоритм индивидуального прогнозирования риска прекращения терапии ППЗМ, 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 создает основу для оценки риска

неблагоприятного исхода, отбора пациентов для перевода и определения объема терапевтического сопровождения.

Разработанная прогностическая модель и созданный на ее основе программный продукт PaliLog² позволяют на этапе терапии ПП1М до инициации ПП3М выделять пациентов с высокой вероятностью успешного перевода на ПП3М 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 ПП3М 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») (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.

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

I этап — фармакоэпидемиологическое исследование с участием пациентов с расстройствами шизофренического спектра, получавших терапию палипериδοном пальмитатом 3-месячного действия после терапии палипериδοном 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» (F20–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 наблюдационное исследование 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.

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

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 наблюдационным дизайном исследования и анализом сплошной когорты пациентов, фактически получавших ППЗМ после ПП1М в реальной клинической практике

месяцев проводилось сопоставление исходов инициации с факторами⁵, влияющими на приверженность терапии;

- метод поперечного среза — анализ всей сформированной когорты пациентов, получавших ППЗМ после перевода с ПП1М, с оценкой исхода терапии без деления 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 иницируется у каждого третьего пациента, получавшего ПП1М, при этом каждый второй иницированный 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.

⁵ 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.

3. У пациентов с длительным течением заболевания терапевтические исходы определяются преимущественно субъективными параметрами медикации.
4. Исход инициации палипериδοном 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 и апробация 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 в работу. 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» (18 июня 2026).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.17 — «Психиатрия и наркология» (медицинские науки).

Внедрение результатов исследования. Результаты, полученные при проведении фармакоэпидемиологического и клинического исследования с участием пациентов, получавших терапию препаратами палиперидона различной продолжительности действия, с выделением факторов прекращения или продолжения терапии, а также предложением прогностической модели, определяющей исход терапии на основе изученных предикторов, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДАХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ АНТИПСИХОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА.

Шизофрения — психическое расстройство, оказывающее значительное влияние не только на состояние здоровья пациента, но и на его семейное функционирование, социальные связи и качество жизни. По современным эпидемиологическим оценкам, пожизненная распространенность шизофрении в общей популяции составляет около 0,62 %, тогда как текущая распространенность заболевания оценивается приблизительно в 0,29–0,43 % населения. Заболевание ассоциировано с потребностью в длительном лечении, высоким риском госпитализаций и значительной медико-социальной нагрузкой (Шмуклер А. Б., 2011; Moreno-Küstner B. et al., 2018; Löhrs L., Hasan A., 2019; Pilon D. et al., 2021; World Health Organization, 2025; Zhang S. et al., 2026).

Клиническая картина шизофрении характеризуется выраженной гетерогенностью и включает позитивные, негативные, когнитивные, аффективные и поведенческие нарушения, различное сочетание которых определяет особенности течения заболевания, уровень функционирования и терапевтический прогноз (Tandon R. et al., 2009).

Концепция «шизофренического спектра», введенная S. S. Kety в 1968 году и D. Rosenthal в 1975 году, подразумевает рассмотрение шизофрении в рамках широкого диапазона психозов с шизофреническими признаками. А. Жабленски в 1986 году дополнил эту концепцию, выделив в ней два основных направления: «твердый» спектр, охватывающий прогрессивные формы шизофрении и непсихотические формы, включающие латентную шизофрению, и «мягкий» спектр, который включает в себя острые шизофреноподобные психозы, шизотипные формы психических расстройств, аномалии личности шизоидного

круга, и легкие неврологические симптомы, являющиеся признаком возможного дизонтогенеза центральной нервной системы и часто встречающиеся у родственников больных шизофренией. В западной психиатрии лишь немногие авторы выделяют клинические варианты шизофрении, близкие к отечественным представлениям о неврозоподобных и обсессивно-компульсивных формах. Псевдоневротическая шизофрения была впервые описана Р. Hoch и Р. Polatin, однако, несмотря на западное происхождение этой концепции, в дальнейшем не получила устойчивого самостоятельного статуса в западной диагностической традиции (Hoch P., Polatin P., 1949; Kaplan G. I., Sadok B. J., 1994; O'Connor K. et al., 2009). Шизофрения с обсессивно-компульсивными расстройствами также описывается преимущественно как вариант клинического перекрытия шизофренической и обсессивно-компульсивной симптоматики (Sasson Y. et al., 1997; Poyurovsky M. et al., 2004; Tezenas du Montcel C. et al., 2019). Большинство современных западных исследователей, как и положения существующей версии Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), классифицируют неврозоподобные и психопатоподобные феномены в пределах шизотипического расстройства личности, в то время как другие исследователи (Воловик В. М., 1983; Наджаров Р. А., 1983; Смулевич А. Б., 1983, 1999, 2002, 2012) рассматривают их в качестве самостоятельной, особой формы эндогенного процесса.

Отдельного внимания заслуживает подход к дифференцированию шизоаффективных расстройств. Термин шизоаффективного психоза (далее — ШАП) был предложен J. Kasanin в 1934 году. В отечественной клинко-психопатологической традиции ШАП рассматривается как приступообразное эндогенное расстройство, при котором в структуре одного приступа одновременно или последовательно представлены циркулярные аффективные расстройства и свойственные шизофрении психотические симптомы. К числу клинически значимых признаков ШАП относят этапность развития приступа, высокий удельный вес аффективных, аффективно-бредовых и онейроидно-кататонических состояний, выраженную обратимость психопатологических расстройств внутри

эпизода, формирование ремиссий высокого качества и отсутствие грубой вялопрогредиентной динамики в межприступных промежутках. По сравнению с шизофренией для ШАП чаще описываются более высокий преморбидный уровень функционирования, приступообразность течения и относительно более благоприятный прогноз. В 1980 году К. Leonhard представил третью нозологическую категорию, которую он назвал циклоидными психозами (Kleist K., 1925; Kleist K., 1926; Leonhard K., 1980). В рамках этой категории он описал различные состояния, включая психозы страха или счастья, а также заторможенные и незаторможенные депрессии, аффективно насыщенную парафрению. Важным аспектом этой работы было четкое разграничение циклоидных психозов от схожих с ними шизофренических расстройств, тем самым предлагая альтернативу традиционной дихотомии Э. Крепелина. Сложность и непрерывность спектра психических расстройств, отсутствие четкой демаркационной линии между шизофренией, шизоаффективным и биполярным расстройствами (Мазо Г. Э. и соавт., 2015; Незнанов Н. Г., Коцюбинский А. П., Мазо Г. Э., 2020; Leonhard K., 1980), сочетание психотических и аффективных симптомов, и при этом отличие ШАП от шизофрении указывает на то, что, вероятно, шизоаффективный психоз занимает промежуточное положение между шизофренией и аффективными расстройствами в континууме расстройств шизофренического спектра (Снежневский А. В., 1983; Пантелеева Г. П., Бологов П. В., 2012; Мазо Г. Э. и соавт., 2015; Strakowski S. M. et al., 1999; Cheniaux E. et al., 2008).

Другой распространенный подход к изучению шизоаффективных расстройств предполагает выделение аффектдоминантных и шизодоминантных форм ШАП, которое основано на преобладании аффективных либо бредовых симптомов в клинической картине и по длительности заболевания (Абрамова Л. И., 1988; Коренев А. Н., 1995; Бологов П. В., 1998; Tsuang M.T. et al., 1979; Angst J., 1989; Marneros A. et al., 1989). Позже данная типология была трансформирована и среди разновидностей ШАП были выделены: ядерная форма ШАП, краевая форма ШАП и шизоаффективный вариант приступообразной формы шизофрении

(Пантелеева Г. П. и соавт., 2011). В МКБ-10 шизоаффективное расстройство классифицируется под кодом F25 и делится на основные категории: шизоаффективное расстройство, маниакальный тип (F25.0), шизоаффективное расстройство, депрессивный тип (F25.1), шизоаффективное расстройство, смешанный тип (F25.2), последний включает в себя шизоаффективный вариант приступообразной формы шизофрении.

«...Точно не известно, есть ли четкие границы искусственно выделенных диагностических категорий или существует целый спектр шизофренических расстройств с перекрытием симптоматики с аффективными и обсессивно-компульсивными расстройствами, а также с шизотипическим личностным расстройством...», отмечает С. Н. Мосолов [2010].

Клиническая неоднородность расстройств шизофренического спектра соотносится с многообразием современных представлений об их патогенезе.

В настоящее время, наряду с нейрохимическими гипотезами, к которым относятся дофаминовая гипотеза и гипотеза глутаматной дисфункции, связанная с гипофункцией NMDA-рецепторов (McCutcheon R. A. et al., 2020), распространены дизонтогенетическая (Weinberger D. R., 1987; Owen M. J. et al., 2011), нейровоспалительная (Ключник Т. П. и соавт., 2014; Зозуля С. А. и соавт., 2017; Ключник Т. П., Зозуля С. А., 2024; Fond G. et al., 2020), нейрофизиологическая (Серазетдинова В. С., Петрова Н. Н., 2021; Van Os J., Kapur S., 2009) теории, гипотеза полигенного наследования и эпистаза (Esslinger C. et al., 2009; Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association, 2011), молекулярно-генетические и клеточные модели патогенеза шизофрении (Голимбет В. Е., Костюк Г. П., 2022; Куришев А. О., Голимбет В. Е., 2024), а также адаптационно-компенсаторные гипотезы шизофрении (Коцюбинский А. П., 2017; Morrison P. D., Murray R. M., 2005; Moskowitz A., Heim G., 2011).

Эпидемиологические показатели для расстройств шизофренического спектра варьируются (Бурьгина, Л. А. и соавт., 2020; McGrath, J., 2008), что, вероятно, обусловлено особенностями диагностических критериев в структуре доминирующей клинко-диагностической парадигмы (Холмогорова А. Б., 2014;

Павличенко А. В., 2015; Незнанов Н. Г. и соавт., 2018; *Modern Epidemiology* / T. L. Lash, ed., 2020) и особенностями национальных систем здравоохранения.

По данным ВОЗ (WHO. Comprehensive Mental Health Action Plan 2013–2030) 50 % больных с шизофренией не получают психиатрической помощи (при этом 90 % лиц с нелеченой шизофренией проживают в развивающихся странах) в связи с отсутствием доступа к психиатрической помощи и высоким уровнем стигматизации (Солохина Т. А., 2003; Ястребов В. С. и соавт., 2016; Костюк Г. П., Масякин А. В., 2019; Firmin R. L. et al., 2019; Abou Seif N. et al., 2022; Kruse E. A. et al., 2025).

Шизофрения относится к числу психических расстройств с высоким медико-социальным бременем, что связано с хроническим течением, повторными госпитализациями, утратой трудоспособности и стойким снижением социального функционирования (Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство / под ред. В. Н. Краснова и др., 2007; Виллом И. А. и соавт., 2018; Chong H. Y. et al., 2016; Lin C. et al., 2023). Существенную часть этого бремени формируют косвенные потери, обусловленные ограничением профессиональной занятости, снижением повседневной активности и необходимостью участия семьи в уходе за пациентом (Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство / под ред. В. Н. Краснова и др., 2007; Bouwmans C. et al., 2015; Imre A. et al., 2026). Это определяет значение длительной противорецидивной терапии, направленной на снижение частоты обострений, профилактику повторных госпитализаций и сохранение социального функционирования пациентов (Любов Е. Б. и соавт., 2019; Imre A. et al., 2026).

У пациентов с шизофренией сохраняется повышенный риск преждевременной смертности, связанный с суицидальным риском, сердечно-сосудистой патологией и высокой частотой соматической коморбидности (Костюк Г. П. и соавт., 2021; Jones D. et al., 2004; Correll C. U. et al., 2022; Solmi M. et al., 2025). Неблагоприятный соматический профиль пациентов с шизофренией включает высокую распространенность метаболических нарушений, сахарного диабета и сердечно-сосудистых факторов риска, что дополнительно повышает

значение выбора длительной и переносимой поддерживающей терапии (Dixon L. et al., 2000; Taipale H. et al., 2018).

В последние десятилетия развитие психиатрической помощи во многих странах связано с деинституционализацией, расширением внебольничных форм помощи и переходом к медико-социальной поддержке пациентов в сообществе (Шмуклер А. Б. и соавт., 2016; Масыкин А. В., 2019; Segeren M. et al., 2022; Montenegro C. et al., 2023). Согласно плану ВОЗ на 2013–2030 гг., приоритетом является развитие доступных и ориентированных на сообщество служб психического здоровья, что направлено на снижение длительной госпитализации, профилактику госпитализма и уменьшение стигматизации (World Health Organization, 2021).

Основной задачей терапии пациентов с расстройствами шизофренического спектра, особенно в контексте амбулаторной помощи, ставится эффективное применение антипсихотических препаратов, которые оказывают влияние не только на основные проявления шизофрении, включающие позитивную и негативную симптоматику (Мосолов С. Н., 2004; Ceraso A. et al., 2020; Kishi T. et al., 2021), но и способствуют улучшению качества жизни пациентов, а также их способности к социализации (Bozzatello P. et al., 2019; Magliocco F. et al., 2020).

Более половины пациентов в первичном звене системы здравоохранения пренебрегают приемом назначенной антипсихотической терапии (Морозов П. В., 2010; Лутова Н. Б., 2012; Бурыгина Л. А., 2013; Keenan A. et al., 2022), в связи с чем особое значение в поддерживающей терапии расстройств шизофренического спектра приобретают антипсихотические препараты пролонгированного действия.

Современные международные исследования подтверждают эффективность применения пролонгированных форм антипсихотических препаратов в целом (Kane J. M. et al., 2020; Vita G. et al., 2024; Wang D. et al., 2024; Aymerich C. et al., 2025), а также препаратов палиперидона длительного действия, эффективность которых подтверждена в контролируемых исследованиях и исследованиях реальной клинической практики при применении ПП1М и ПП3М (Bozzatello P. et al., 2019; Gutiérrez-Rojas L. et al., 2022; Chiang C. L. et al., 2024; Clark I. et al., 2024).

Антипсихотические препараты пролонгированного действия обеспечивают возможность непрерывной поддерживающей терапии у пациентов с низкой приверженностью и позволяют снизить необходимость ежедневного контроля приема препаратов со стороны родственников и лиц, осуществляющих уход (Курмышев М. В. и соавт., 2020; Бурыгина Л. А. и соавт., 2025; Kane J. M. et al., 2025). Более удобный режим введения препарата у пациентов с сохранным реабилитационным потенциалом расширяет возможности психотерапевтической и психосоциальной работы (Березанцев А. Ю. и соавт., 2020; Бурыгина Л. А. и соавт., 2023; Fagiolini A. et al., 2025). Стабильность концентрации препарата в крови способствует повышению эффективности поддерживающей и противорецидивной терапии, а также снижению риска рецидивов и повторных госпитализаций (Kishimoto T. et al., 2021; Vita G. et al., 2024). В исследованиях реальной клинической практики применение пролонгированных инъекционных антипсихотиков по сравнению с пероральными формами ассоциировалось с большей устойчивостью терапии, более высокой приверженностью, снижением риска повторных госпитализаций и меньшей нагрузкой на систему здравоохранения (Kishimoto T. et al., 2013; Greene M. et al., 2018; Shah A. et al., 2018; Fang S.-C. et al., 2020). Фармакоэкономическое значение пролонгированной терапии связано не только со снижением частоты госпитализаций, но и с уменьшением прямых медицинских расходов, частоты обращений за помощью, потребности в интенсивном наблюдении и общего социально-экономического бремени шизофрении (Basu A. et al., 2018; Maestri T. J. et al., 2018; Kadakia A. et al., 2022). Целесообразность более раннего применения пролонгированных антипсихотиков подтверждается исследованиями первого психотического эпизода и ранних стадий шизофрении, где подчеркивается значение профилактики рецидивов, поддержания приверженности (Weiden P. J. et al., 2009; Medrano S. et al., 2018), раннего формирования терапевтического альянса и предупреждения хронификации заболевания (Lieberman J. A. et al., 2001; Schooler N. et al., 2005; Bell Lynum K. S. et al., 2019; Segarra R. et al., 2021).

Наряду с преимуществами, применение пролонгированных АП имеет ряд ограничений. Потребность в коррекции экстрапирамидных и иных нежелательных явлений у части пациентов сохраняется, несмотря на возможное улучшение переносимости и снижение потребности в антипаркинсонических корректорах (Кузьменко А. Ю. и соавт., 2016; Llorca P. M. et al., 2013; Fagiolini A. et al., 2025). Не каждый антипсихотический препарат имеет пролонгированную форму, что сужает возможности индивидуального выбора терапии (Маслов К. А., 2023; Kane J. M. et al., 2025). Меньшая маневренность дозирования и невозможность быстрого прекращения действия препарата осложняют применение пролонгированных АП у пациентов с быстрой динамикой симптоматики, выраженными нежелательными явлениями и риском постпсихотических депрессий (Fagiolini A. et al., 2025). Трудности подбора эквивалентных доз при переводе с пероральных форм на пролонгированные, необходимость ожидания терапевтического эффекта и риск полипрагмазии при комбинировании препаратов разных химических групп сохраняют дискуссионность применения пролонгированных АП в рутинной клинической практике (Бурыгина Л. А. и соавт., 2022; Маслов К. А., 2023; Kane J. M. et al., 2025).

С ряд исследований, отражающих альтернативное отношение врачей-психиатров к назначению АП пролонгированного действия, а также отсутствие доказательств в превосходстве пролонгированных антипсихотиков перед таблетированными (Овсянников С. А., Баланина Т. Ю., 2010; Lafeuille M. H. et al., 2014; Cahling L. et al., 2017; Engelke C. et al., 2019; Keenan A. et al., 2022; Oguchi Y. et al., 2024).

Опрос европейских психиатров показал, что 60 % специалистов высказывались в пользу применения пролонгированных антипсихотических препаратов как основного метода поддерживающей терапии (European Medicines Agency. Nompage, 2024). Глобальное исследование, включающее 466 психиатров из разных стран, обнаружило, что значительное большинство (83,5 %) врачей предпочитали инъекционные антипсихотические препараты пролонгированного действия таблетированным (Keenan A. et al., 2022). Опрос показал, что

назначающие пролонги специалисты ориентированы на внебольничную психиатрическую помощь, в то время как отказывающиеся их назначать предпочитают лечение больных в условиях стационара, а также продемонстрировал более высокую вовлеченность в клинические исследования врачей-сторонников терапии пролонгированными АП. В руководстве по назначению пролонгированных антипсихотических препаратов при психических расстройствах, основанном на заключении 42 экспертов, АП длительного действия рекомендованы в качестве терапии первой линии при расстройствах шизофренического спектра, и в качестве второй при биполярном расстройстве и расстройствах личности (Llorca P.M. et al., 2013). В особенности пролонгированные АП рекомендуются при терапии первого психотического эпизода или при повторном психотическом эпизоде, если пациент ранее не получал терапию пролонгированными препаратами (Llorca P.M. et al., 2013). Данные о влиянии пролонгированных антипсихотиков на риск повторной госпитализации неоднозначны: в одних исследованиях отмечалось увеличение времени до повторной госпитализации на фоне пролонгированных форм, в других — зависимость эффекта от возраста, клинического профиля и дизайна исследования (Lin C.-H. et al., 2019; Lin C.-H. et al., 2020).

По данным фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований последнего десятилетия, с 2016 г. в г. Москве отмечается существенный рост применения пролонгированных антипсихотических препаратов при лечении шизофрении как за счет типичных, так и за счет атипичных антипсихотических препаратов (Кузьменко А. Ю. и соавт., 2016; Костюк Г. П. и соавт., 2017; Березанцев А. Ю. и соавт., 2020; Бурюгина Л. А. и соавт., 2023) — с 2016 по 2021 гг. удельный вес инъекционных форм пролонгированных антипсихотиков увеличился более, чем в 7 раз (с 3 % до 23 %). Рост использования инъекционных пролонгированных ААП с 2013 по 2021 гг. составил с 2,5 млн DDD до 5,8 млн DDD, и если в 2013 — 2015 гг. среди атипичных антипсихотических препаратов превалировал пролонгированный рисперидон (76%-77%), то с 2016 по 2021 гг. структура пролонгированных ААП, применяемых для лечения расстройств

шизофренического спектра в г. Москве, изменилась за счет увеличения удельного веса пролонгированных препаратов палиперидона (ПП1М и ПП3М (с 2018 г.)). К 2021 г. соотношение пролонгированных препаратов палиперидона и рисперидона характеризовалось преобладанием ПП в структуре атипичных инъекционных антипсихотиков: доля ПП1М составляла 37%, ПП3М — 26 %, пролонгированного рисперидона — 37 % (Бурыгина Л. А. и соавт., 2023).

Увеличение доли препаратов палиперидона в структуре пролонгированных ААП связано не только с расширением применения ПП1М, но и с появлением более длительных лекарственных форм палиперидона пальмитата.

Увеличение доли препаратов палиперидона в структуре пролонгированных ААП связано не только с расширением применения ПП1М, но и с появлением более длительной лекарственной формы палиперидона пальмитата — ПП3М. В 2015 г. была одобрена форма палиперидона пальмитата, которая отличалась от предшествующих пролонгированных антипсихотиков второго поколения способностью поддерживать терапевтическое действие в течение 3 месяцев после введения. В России ПП3М был зарегистрирован в 2016 г., а с марта 2017 г. стал доступен для пациентов. Разработана форма палиперидона пальмитата с периодом действия 6 месяцев, одобренная Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2021 г. (Kumar A. et al., 2020; Najarian D. et al., 2022). Данная лекарственная форма в настоящее время не применяется в России, однако ее появление отражает дальнейшее развитие подхода к переводу клинически стабильных пациентов на более редкие режимы введения препарата и определяет перспективы изучения длительности непрерывной поддерживающей терапии.

Фармакодинамические свойства ПП3М аналогичны другим препаратам палиперидона — активным метаболитам рисперидона, или 9-гидроксирисперидона: антагонизм к серотониновым 5HT_{2A} рецепторам и дофаминовым D₂ рецепторам. Палиперидон является сильным блокатором 5-HT₇-подтипа серотониновых рецепторов ($K_i=1,30$ nM), что привносит дополнительный вклад в его антипсихотический эффект, а также обеспечивает сильное положительное влияние на когнитивные функции, на депрессивную симптоматику в рамках

шизофрении, на циркадные ритмы и фазовую структуру сна (Общая характеристика лекарственного препарата Тревикта, 2024; Stahl S. M., 2021). По сравнению с риспериδοном палиперидон обнаруживает менее выраженный антагонизм к альфа-1 и альфа-2 адренорецепторам, невысокую аффинность к H-1 гистаминовым рецепторам, отсутствие сродства к холинергическим и бета-адренергическим рецепторам, что способствует лучшей переносимости препарата (Corena-McLeod M., 2015; Stahl S. M., 2021), которая, по мнению ряда исследователей (Robinson D. et al., 1999; Coldham E. L. et al., 2002; Menzin J. et al., 2003; Gilmer T.P. et al., 2004; Kelly D.L. et al., 2005) является не менее значимой, чем клиническая эффективность препарата.

Перевод с ПП1М на ПП3М, согласно инструкции препарата и данным РКИ, целесообразен после предварительного подбора дозы ПП1М и последующей стабилизации пациента на нем на протяжении минимум 4 месяцев, с констатацией хорошего или удовлетворительного эффекта на ПП1М (Общая характеристика лекарственного препарата Тревикта, 2024; Быков Ю. В., Беккер Р. А., 2019). Дозировка ПП1М должна оставаться неизменной на протяжении 2 месяцев. При переводе с ПП1М на ПП3М рекомендовано ввести пациенту фармакокинетически эквивалентную дозу ПП3М (доза ПП1М (мг-экв) * 3,5) в день очередной инъекции ПП1М. Далее инъекции ПП3М следует проводить раз в 12 недель. При рецидиве психотической симптоматики следует осуществить временный обратный перевод на ПП1М в фармакокинетически эквивалентной дозировке (Общая характеристика лекарственного препарата Тревикта, 2024; Быков Ю. В., Беккер Р. А., 2019; Stahl S. M., 2021). Перевод с других антипсихотических препаратов на препараты палиперидона рекомендуется проводить методом кросс-титрации или перекрестного титрования (Peuskens J. et al., 2014; Stahl S. M., 2021), чтобы избежать рецидива или усиления психотической симптоматики, усиления побочных эффектов или развития синдромов отмены, ориентируясь на фармакокинетические эквиваленты, ступени «эскалации» и снижения доз, а также на особенности рецепторного связывания препаратов антипсихотического действия. Так, более выраженные антихолинергические и антигистаминные

свойства оланзапина или клозапина, более выраженное седативное действие и антагонизм данных препаратов к α -1 рецепторам по сравнению с палипериδοном (риспериδοном, зипрасидоном, луразидоном) обуславливают длительность процесса снижения дозы (2–4 недели) антипсихотиков дибензодиазепинового ряда при переводе на другие пиперидиновые АП (рисперидон, палиперидон) или производные индола (зипразидон). Выраженное сродство арипипразола и других АП — производных пиперазина (брексипипразол, карипразин) к D₂-рецепторам и их длительный период полувыведения делают предпочтительной их одномоментную отмену при переводе на палиперидон, и быстрое наращивание дозировки производных пиперидина (на протяжении одной недели) со средних терапевтических доз (Stahl S. M., 2021).

Среди позитивных эффектов пролонгированных инъекционных форм палиперидона указывается их противорецидивное действие (Любов Е. Б. и соавт., 2019; Chang B. C. et al., 2024; Chiang C. L. et al., 2024; Clark I. et al., 2024; Turkoz I. et al., 2024), улучшение социального функционирования (Любов Е. Б. и соавт., 2014; Berwaerts J. et al., 2015; Kim S. et al., 2021; Oh J. et al., 2023), повышение приверженности к терапии (Di Lorenzo R. et al., 2018; Lai J. K., Margolese H. C., 2019; Chiang C. L. et al., 2024), снижение самостигматизации больных шизофренией (Любов Е. Б., 2017; Lopez A., Rey J., 2019; Møllerhøj J. et al., 2020), сочетающиеся с высоким уровнем клинической эффективности и хорошей переносимостью (Быков Ю. В., Беккер Р. А., 2019; Chiang C. L. et al., 2024; Clark I. et al., 2024; Liu R. et al., 2025).

Согласно результатам многочисленных исследований пролонгированные препараты ПП благоприятно влияют на качество жизни и социальное функционирование. D. Petrić et al. (2019) в ретроспективном анализе эффективности и переносимости пролонгированных препаратов ПП у больных с первым эпизодом шизофрении отмечал, что выраженность снижения результирующего показателя по шкале PANSS и роста общих показателей шкалы PSP была выше на фоне терапии ПП по сравнению с риспериδοном, при этом пациенты, получающие терапию риспериδοном, госпитализировались чаще (50 %),

чем больные, получающие терапию ПП (11 %). D. Sağlam Aykut et al. (2019) при сравнении пролонгированных препаратов ПП с АП второй генерации описали достоверное увеличение показателей по шкале CGI и повышение приверженности терапии, связанные с лучшей переносимостью пролонгированных препаратов палиперидона. В. Brown et al. (2020) обнаружили значительное улучшение социального функционирования пациентов при терапии пролонгированными формами ПП, в особенности выраженная положительная динамика наблюдалась у больных с длительностью заболевания менее 5 лет и 6-10 лет по сравнению с группой старше 10 лет. S. Kim et al. (2021) обнаружили значимую положительную динамику в сфере социального функционирования у недавно болеющих пациентов, принимающих терапию пролонгированным ПП, при этом более высокие показатели клинического впечатления отмечались у длительно болеющих пациентов. В целом, исследователями были отмечены достоверное и значимое улучшение социального функционирования, которое начиналось с 9 недели терапии и обнаруживало обратные корреляционные связи с длительностью заболевания. Ю. В. Быков и Р. А. Беккер (2019) отметили, что поддерживающая терапия ППЗМ, вводимым 1 раз в 3 месяца, как минимум не уступает по противорецидивной эффективности поддерживающей терапии ПП1М, но при этом удобнее для пациентов и их родственников, что позволяет повысить комплаентность длительной поддерживающей терапии пациентов с шизофренией. В многоцентровом натуралистическом исследовании Е. Б. Любова и соавторов (2019) отмечено улучшение социального статуса за год у 13,4 % пациентов на терапии пролонгированными формами ПП (против 3,5 % больных на прежней терапии), возобновление учебы у 14 %, оформление инвалидности с правом на работу у 4,7 % ранее безработных пациентов, а также рост удовлетворенности терапией с 38,3 % до 79,3 % пациентов за год, поступательное увеличение субъективного благополучия пациентов (шкала PETiT), социального функционирования и приверженности к поддерживающей терапии. В обзоре крупных РКИ исследователи С. Но и S. Jones (2017) провели косвенное сравнение данных путем post hoc анализа, которое показало, что состояние пациентов не

ухудшалось в течение более длительного периода после отмены ППЗМ по сравнению с ПП1М при схожих профилях переносимости препаратов. Р. J. Weiden et al. (2017) рассчитали медианы дней до рецидива после отмены 3 различных форм ПП: после отмены перорального палиперидона она составляла 58 дней (ДИ: 42-114 дней), после отмены ПП1М — 172 дня (ДИ: 134-222 дня), после отмены ППЗМ — 395 дней (ДИ: 274 дня — не достигнуто), что свидетельствует о стабилизации ремиссии на фоне терапии пролонгированными препаратами палиперидона. Ретроспективный анализ рандомизированного двойного слепого исследования фазы III ППЗМ по сравнению с ПП1М, проведенный А. I. Nash et al. (2019) с применением множественного логистического регрессионного анализа, позволил обнаружить некоторые значимые предикторы устойчивой ремиссии на терапии ППЗМ: снижение выраженности негативной симптоматики по шкале Marder на 1 балл повышало вероятность достижения ремиссии на 20%, снижение по шкале CGI-S на 1 балл удваивало шансы на ремиссию, рост показателей по шкале социального функционирования PSP на 7 и 10 баллов увеличивал вероятность ремиссии на 42 % и 65 % соответственно. В исследовании J. A. García-Carmona et al. (2021) отмечено, что при терапии пролонгированными АП частота госпитализаций значимо снижалась, в особенности, при терапии ППЗМ. М. Р. Garcia-Portilla et al. (2020) описали становление симптоматической и функциональной ремиссии у 31,8 % пациентов, получающих терапию ППЗМ на протяжении 12 месяцев, при этом только симптоматической ремиссии (по критериям Andreason) достигли 56,8 % больных. В другом исследовании М. Р. Garcia-Portilla et al. (2022) сообщалось, что раннее введение ППЗМ в лечение шизофрении ассоциировалось с улучшением социального функционирования (с 68,5 до 74,8 баллов по шкале PSP) на фоне клинически стабильного состояния. Е. Б. Любов и соавторы (2019) отмечают становление длительной (>6 мес.) и полной ремиссии (снижение баллов по BPRS от 22,7 до 10,8) у четверти пациентов (23,8 %), большинства из них — к 6–9 месяцам терапии ПП пролонгированного действия. Другими исследователями приводятся аналогичные выводы об установлении функциональной и симптоматической ремиссии на фоне терапии

ППЗМ (Berwaerts J. et al., 2015; Carpinello B., Pinna F., 2016; Brasso C. et al., 2017; Savitz A. J. et al., 2019). В наблюдательном исследовании J. Oh et al. (2023) на фоне терапии ППЗМ отмечено значимое улучшение персонального и социального функционирования пациентов с шизофренией, а также снижение доли пациентов с выраженной тяжестью заболевания. С. L. Chiang et al. (2024) при сравнении ППЗМ и ПП1М в условиях реальной клинической практики показали снижение риска рецидива у пациентов, переведенных на ППЗМ, по сравнению с пациентами, продолжавшими терапию ПП1М. В 3-летнем наблюдательном исследовании I. Clark et al. (2024) применение ППЗМ в режиме монотерапии сопровождалось низкой частотой рецидивов, при этом за период с 18-го по 36-й месяц наблюдения рецидивов зарегистрировано не было. В зеркальном исследовании В. С. Chang et al. (2024) перевод с ПП1М на ППЗМ ассоциировался со снижением длительности госпитализаций, числа обращений за неотложной помощью и расходов на медицинскую помощь. В ретроспективном анализе R. Liu et al. (2025) у пациентов, получавших палиперидона пальмитат, число больных без рецидивов в течение года после выписки было вдвое выше, чем число пациентов с рецидивами, а перевод на ППЗМ был выполнен почти у четверти пациентов, получавших ПП1М.

Отмечен ресурсосберегающий эффект препаратов палиперидона пролонгированного действия, описаны фармакоэкономические преимущества выбора данного препарата при терапии шизофрении и расстройств шизофренического спектра (Chiou C. F. et al., 2015; Luo R. et al., 2023).

В исследовании Е. Б. Любова и соавторов (2019) был зафиксирован сдвиг структуры медицинских затрат в пользу амбулаторной терапии, при этом было показано 20-кратное снижение риска рецидивов и регоспитализаций в течение года, что связывалось с отбором группы пациентов, наиболее соответствующей целям длительной противорецидивной терапии. Это привело к снижению затрат на больничную помощь, смещению центра тяжести помощи от обременительного многоразового приема препаратов к психосоциальной работе с развитием таких модулей, как распознавание рецидива, мотивация к выздоровлению, поддерживаемые учеба и трудоустройство. В более раннем исследовании Е. Б.

Любов с соавторами (2014) отмечают, что выбор и длительное применение пролонгированных препаратов палиперидона на ранних этапах болезни обоснованы научно доказательными данными о ресурсосберегающем потенциале препарата с позиций психиатрических служб, состоящем в снижении нагрузки на ресурсоемкое больничное звено, и широкой социальной перспективой, характеризующейся снижением уровня инвалидности. Структура приведенной ими модели позволяла экстраполировать эти данные на группу хронически больных. В. Emond et al. (2019) не обнаружили достоверно значимого снижения общих медицинских и лекарственных затрат при терапии ППЗМ, но отметили снижение количества посещений врача с 1,71 до 1,51 ($p < 0,01$) и ассоциированных затрат (с US\$260 до US\$232, $p = 0,01$) после перевода пациентов на ППЗМ. В исследовании Q. Cai et al. (2019), наоборот, приведены данные о значимо более высоких общих медицинских затратах у пациентов, получающих терапию пролонгированными препаратами ПП (\$21,900), по сравнению с пациентами, получающими терапию пролонгированным арипипразолом (\$18,289, $p < 0,001$). Исследования ПП6М показывают его более высокую экономическую эффективность по сравнению с ППЗМ и ПП1М, однако, авторы отмечают, что перевод на пролонгированные препараты не всегда экономически эффективен, и высокая стоимость АП пролонгированного действия может не оправдать улучшение качества жизни в течение 5 лет (Wang G.H. et al., 2023). В 12-месячном когортном исследовании X. Luo et al. (2024), включавшем 546 пациентов с шизофренией, терапия палиперидона пальмитатом сопровождалась снижением числа госпитализаций, уменьшением прямых медицинских расходов на стационарную помощь и снижением непрямого экономического бремени заболевания. Вместе с тем данные S. H. Chi et al. (2024) показывают, что снижение медицинских затрат при применении пролонгированных АП может быть отсроченным и не всегда выявляется в течение первого года наблюдения.

Применение палиперидона пальмитата 3-месячного действия способствует повышению приверженности к терапии (Spoelstra S. K. et al., 2022). Как отмечает Е. Б. Любов с соавторами (2019), соблюдение лекарственного режима — строгий

предиктор рецидива и регоспитализации, особенно при фармакозависимой ремиссии, а молодой возраст подавляющей доли впервые заболевших — предиктор несоблюдения режима лечения (Каледа В.Г., 2006), ухудшающий долговременный клинический прогноз. На фоне терапии ПП удовлетворенность терапией у пациентов росла. При этом нельзя исключить Хоторнский эффект — искажение результатов новизной и интересом к исследованию для больных с печальным опытом лечения, отмечают исследователи (Любов Е. Б. и соавт., 2014; Любов Е. Б. и соавт., 2019). Обсервационное ретроспективное лонгитюдное когортное исследование К. Joshi et al. (2018) объясняет снижение нагрузки на здравоохранение возросшей приверженностью к терапии ППЗМ. В японском ретроспективном исследовании С. L. Chiang et al. (2024) у пациентов, переведенных с ПП1М на ППЗМ, были отмечены более высокая приверженность, большая длительность удержания на терапии и меньший риск рецидива по сравнению с пациентами, продолжавшими терапию ПП1М. В исследовании А. Wakamatsu et al. (2025) показатели удержания на терапии ППЗМ у пациентов с шизофренией были относительно высокими, особенно при предварительной достаточной стабилизации на ПП1М в режиме монотерапии. В ретроспективном анализе R. Liu et al. (2025), посвященном реальной клинической практике применения палиперидона пальмитата, также подчеркивается значение приверженности и длительности поддерживающей терапии для снижения риска рецидива.

В качественном исследовании пациентов с расстройствами шизофренического спектра скандинавских стран J. Møllerhøj et al. (2020) освещен опыт потребителей психиатрических услуг, получающих терапию ППЗМ. Процессы восстановления, описанные информантами, потребовали упорных и целенаправленных усилий в течение долгого времени. Они испытали серии травматических событий, фазы стагнации и рецидивов, при этом значительную роль в их опыте сыграла высокая устойчивость и резилиентность информантов. Терапия пролонгированным ПП усилила и укрепила высокую степень стабильности, достигнутую информантами на клиническом пути. J. J. Fernández-

Miranda et al. (2021) описали улучшение приверженности также у пациентов с тяжелой шизофренией, которым для достижения клинической стабилизации требовались высокие дозы препарата. Некоторые исследователи отмечают, что «врачи готовы обменять эффективность на приверженность».

Клинические исследования отмечают редукцию позитивной симптоматики при терапии пролонгированными препаратами палиперидона. Значимое сокращение рецидивов и госпитализаций у 81,4 % пациентов, получавших терапию ПП, сопровождаемое снижением вдвое среднего балла BPRS зафиксировано в исследовании Е. Б. Любова и соавторов (2019). Снижение выраженности позитивной симптоматики по шкале PANSS — в исследовании А. J. Savitz et al. (2017). Выявлена положительная динамика со снижением выраженности позитивной симптоматики по шкале PANSS при терапии палиперидоном у пациентов с периодом заболевания до 5 лет в исследованиях В. Brown et al. (2020) и S. Kim et al. (2021). L. Dong et al. (2025) описали снижение выраженности психопатологической симптоматики и улучшение социального функционирования на фоне терапии ПП1М. С. L. Chiang et al. (2024) и I. Clark et al. (2024) дополнительно подтвердили противорецидивный эффект ПП3М в условиях длительного наблюдения.

Ретроспективное исследование J. A. Martínez-Andrés и J. A. García-Carmona (2020) 33 пациентов с терапевтически резистентной шизофренией, которые были успешно переведены с терапии клозапином на терапию ПП3М с дальнейшей стабилизацией метаболических показателей и повышением уровня монотерапии указывает на клиническую эффективность препаратов палиперидона. Согласно данным других авторов, терапия палиперидоном сопровождается снижением выраженности негативной симптоматики у пациентов с шизофренией, считающихся клинически стабильными (Schreiner A. et. al., 2017; Bozzatello P. et al., 2019). Отмечен прокогнитивный эффект препарата (Быков Ю. В., Беккер Р. А., 2019), снижение выраженности суицидального поведения (Martínez-Andrés J. A., García-Carmona J. A., 2020). Описана стабилизация метаболических показателей: глюкозы ($p < 0,01$), холестерина ($p < 0,05$), триглицеридов ($p < 0,01$) и снижение

индекса массы тела ($p < 0,01$) после перевода пациентов с клозапина на ППЗМ. Исследователи указывают на снижение потребности в корректорах и транквилизаторах (Mathews M. et al., 2018; Kim S. et al., 2021), а также возможность применения ППЗМ у отдельных пациентов с терапевтически резистентной шизофренией после терапии клозапином при необходимости снижения метаболической и лекарственной нагрузки (Martínez-Andrés J. A., García-Carmona J. A., 2020). Препараты палиперидона имеют благоприятный профиль переносимости (Ravenstijn P. et al., 2016; Mathews M. et al., 2018). Ряд исследований указывают на превосходство пролонгированного палиперидона перед пролонгированным рисперидоном по степени редукции позитивной симптоматики и выраженности противорецидивного эффекта (Alphs L. et al., 2014; Petrić D. et al., 2019). Терапию пролонгированными формами палиперидона рекомендовано начинать на ранних этапах заболевания в связи с высоким потенциалом приступообразования, высоким риском несоблюдения медикаментозной терапии, а также высоким уровнем респонса и быстрой динамикой улучшения социального функционирования; S. M. Stahl в 2014 г. отмечал, что «последнее должно стать первым», когда писал о смене парадигмы в отношении антипсихотиков пролонгированного действия: АП, используемые ранее на последних стадиях терапии психических расстройств, в качестве «терапии отчаяния», становятся препаратами первой линии и рекомендуются для терапии на ранних этапах заболевания (Зайцева М. С. и соавт., 2018; Шумакова Е. А., 2022; Pandina G. J. et al., 2010; Stahl S. M., 2014; Kim S. et al., 2021).

При этом имеются работы, отмечающие определенные несоответствия между результатами клинических исследований и опытом применения пролонгированных антипсихотических препаратов в повседневной клинической практике. G. Miura et al. (2019) отмечали отсутствие различий в исходах между пациентами, получающими таблетированные и инъекционные пролонгированные формы антипсихотических препаратов. J. M. Rubio (2020) с соавторами описали «прорывной психоз», отмечающийся на фоне полной приверженности, с одинаковой вероятностью развивающийся как на таблетированных, так и на

пролонгированных препаратах антипсихотического действия. Ряд исследований обнаруживают отсутствие статистически достоверной значимости между шансами на регоспитализацию у больных, получающих пролонгированные антипсихотики (АП), от больных, получающих таблетированные пероральные антипсихотики (ТАП) (Marcus S. C. et al., 2015), сомнительное влияние пролонгированных АП на частоту госпитализаций (Lafeuille M. H. et al., 2014; MacEwan J. P. et al., 2016) либо вообще отсутствие корреляций между формой и периодичностью введения препарата и частотой обострений (Huang S. S. et al., 2013; Buckley P. F. et al., 2015; Weiser M. et al., 2021). Отмечается сохранение и повышение потребности в дополнительных препаратах после перевода пациентов на пролонгированные нейрорептики, при том, что эти переводы не всегда успешны, и пациенты вновь возвращаются к таблетированной терапии (Olfson M. et al., 2007). Риск прекращения терапии сохраняется высоким на протяжении 6 месяцев после перевода на пролонгированный АП, в особенности, после инициации палиперидона пальмитатом (Joo S. W. et al., 2019). Врачи и пациенты выражают опасения перед терапией пролонгированными препаратами (Cahling L. et al., 2017), что может быть обусловлено не только недостаточными приверженностью к терапии и психообразованием пациента, но и ограниченным опытом работы с пролонгированными АП у врачей-психиатров (Iyer S. et al., 2013), а также стигматизированностью, убеждениями о неэффективности, личной неприязнью к пролонгам (Correll C. U. et al., 2016), страхом перед побочными эффектами от антипсихотиков пролонгированного действия и сложностью их купирования (Engelke C. et al., 2019), восприятием пролонгированных препаратов как препаратов «последнего выбора», предназначенных для наиболее сложных и длительно болеющих пациентов (Waddell L., Taylor M., 2009), недооценкой тяжести состояния больных и переоценкой их приверженности терапии (Keenan A. et al., 2022). В исследовании Y. Oguchi et al. (2024) более половины опрошенных психиатров указывали на негативные установки в отношении отдельных аспектов применения атипичных пролонгированных АП, включая опасения, связанные с безопасностью, организацией терапии и отношением пациентов к инъекционной

форме. Систематический обзор S. F. Aprile et al. (2025), посвященный субъективному опыту пациентов с расстройствами шизофренического спектра, показал, что выбор между пероральными и пролонгированными формами АП определяется не только клинической эффективностью, но и предшествующим опытом терапии, качеством коммуникации с врачом, ощущением автономии и восприятием инъекционной формы лечения. Сдержанное отношение к пролонгированным формам может быть связано с традиционным восприятием депо-препаратов как терапии для наиболее тяжелых пациентов, организационными барьерами, недостаточным опытом их применения, опасениями относительно безопасности и управляемости лечения (Bera R. B., 2014; Miyamoto S., Fleischhacker W. W., 2017; Olayinka O. et al., 2019).

Указывается, что результаты клинических испытаний могут определяться дизайном исследования (Овсянников С. А., Баланина Т. Ю., 2010; Suzuki T., 2016): чем более прагматичен дизайн, тем больше вероятность, что он продемонстрирует преимущество пролонгированных АП перед таблетированными (Teitelbaum A, Kodesh A., 2019). РКИ не являются «золотым стандартом» для оценки эффекта пролонгированных АП, результат искажается через призму приверженности (Kane J. M. et al., 2013), в связи с этим исследователи рекомендуют проводить испытания препаратов в условиях, наиболее приближенных к «реальной жизни», либо сочетающих особенности когортных и натуралистических (или обсервационных) исследований (Kane J. M. et al., 2013; Alphas L. et al., 2014; Teitelbaum A, Kodesh A., 2019; Fernández-Miranda J. J. et al., 2021). При исследовании ППЗМ для того, чтобы ускорить процесс утверждения препарата, были ограничены фаза I и полностью пропущена фаза II исследования, для утверждения использовались фармакологические данные ПП1М, так как ППЗМ отличался от ПП1М только увеличенным размером частиц, что обуславливало увеличение периода пролонгированного высвобождения ППЗМ еще на 2 месяца (Schoretsanitis G. et al., 2018). Не всегда учитывается процент выбывших из исследования (Овсянников С. А., Баланина Т. Ю., 2010), причины отказа от продолжения редко подвергаются критическому анализу. Е. Б. Любов и соавторы (2019) при исследовании клинико-

социальной результативности палиперидона пальмитата отмечают 3 % «отсева», связанного с недостаточной эффективностью. P. Bozzatello et al. (2019) отмечают 10 % выбывших из исследования в связи с развившимися нежелательными явлениями на терапии препаратами палиперидона пролонгированного действия. В некоторых исследованиях показатель достигает 35 % (Fernández-Miranda J. J. et al., 2021). Анализ прекращения терапии ППЗМ после инициации показал, что у 21,3 % пациентов обрыв терапии отмечался через 6 месяцев, у 33,7 % — через год, практически половина больных (47,5 %) прекращала терапию ППЗМ через 2 года (Lin C. H. et al., 2023).

Данные о высокой эффективности пролонгированных препаратов палиперидона неоднозначны. D. Sağlam Aykut в сравнительном исследовании эффективности, переносимости, влияния на приверженность и качество жизни ПП и АП второй генерации отмечает отсутствие разницы в изменении психометрических показателей PANSS, связанных с приемом конкретного антипсихотика. L. Alphs et al. (2014) указывают на сопоставимые изменения показателей PANSS при приеме ПП или рисперидона, а также отмечают дозозависимое влияние ПП на позитивную и негативную симптоматику, а также на симптомы дезорганизации. Ими же отмечена взаимосвязь между временем респонса на ПП и доменом симптома: высокая чувствительность для симптомов дезорганизации и низкая — для негативных симптомов и тревоги/депрессии. В исследовании C. Liu et al. (2025), сравнивавшем ПП1М и пероральный палиперидон пролонгированного высвобождения у клинически стабильных пациентов с шизофренией, не было выявлено значимых различий по долгосрочной эффективности и безопасности.

P. Bozzatello et al. (2019) отмечали отсутствие влияния палиперидона на когнитивные функции. В систематическом обзоре и сетевом метаанализе L. Feber et al. (2025), включавшем 68 исследований и 9525 пациентов, не было выявлено убедительных различий между отдельными антипсихотическими препаратами по влиянию на когнитивные функции, что требует осторожности при интерпретации прокогнитивного эффекта палиперидона.

Отдельного внимания заслуживает исследование антиагрессивного и антисуицидального эффекта пролонгированных препаратов палиперидона. Е. Б. Любов и соавторы (2019) указывают на снижение показателей агрессии, а также суицидальных и парасуицидальных самоповреждений на фоне терапии ПП, однако отмечают, что именно в ремиссии возрастает частота парасуицидов, что связано с невыявленной депрессией, низкой стрессоустойчивостью при испытании повседневными дистрессами (неблагоприятными жизненными событиями), особенно при «стихийной» реабилитации. В исследовании Л. Ш. Ахметовой (2021) приведены данные о более высокой тимотропной активности палиперидона при депрессивных расстройствах по сравнению с галоперидолом. J. A. García-Carmona et al. (2021) сообщают о снижении суицидального поведения на фоне терапии пролонгированными АП без значимой разницы между препаратами.

Важно учитывать атипичную структуру и маскированность депрессии у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, получающих терапию палиперидона пальмитатом: за жалобами на дневную сонливость или, наоборот, бессонницу и отсутствие «чувства отдыха» после сна, душевную «оцепенелость», рассеянность, обычно списываемыми больными и врачом на нежелательные явления, может скрываться нераспознанная атипичная депрессия (Любов Е. Б. и соавт., 2019). Атипичные депрессивные состояния могут быть как фармакогенными — при гиперпролактинемии (Горобец Л. Н., Мазо Г. Э., 2017), так и постпсихотическими (Шумская К. Н., 1999; Иванец Н. Н., Кинкулькина М. А., 2010). При составлении данного обзора не найдено публикаций о депрессиях, ассоциированных с гиперпролактинемией при терапии ППЗМ. Взаимосвязь гиперпролактинемии и ППЗМ упоминается лишь в одной статье, где отмечено, что на фоне терапии пролонгированным препаратом палиперидона 3-месячного действия уровень пролактина снижался (Karslioglu E. N. et al., 2022).

Депрессии, формирующиеся после купирования острого психоза, отличаются не только стертой депрессивной триадой, но и синдромальным полиморфизмом: апатоадинамические, тоскливо-адинамические, анестетические, астеноипохондрические, сенестоипохондрические, дисфорические, тревожные и

деперсонализационные синдромы могут развиваться не только после купирования первого приступа, но и в течение длительного периода заболевания, в том числе при противорецидивной антипсихотической терапии. При этом, согласно исследованиям различных авторов, частота встречаемости постшизофренических депрессий (ПШД) среди пациентов, страдающих шизофренией, варьируется в диапазоне от 25–30 % до 60 % (Lindenmayer J. P., 1991; Rigaud-Monnet A.-S., Forette F., 1997), наличие ПШД ассоциировано с рядом негативных прогностических факторов, включающих повышенный риск суицидального поведения, повышенную вероятность повторных эпизодов психотического расстройства, а также со снижением социального функционирования (Becker R. E., 1988). Атипичные проявления депрессивных симптомов в структуре постшизофренических депрессий могут достигать такого уровня, что их феноменологические аспекты не только симулируют внешние характеристики, но и трансформируются в психопатологические нарушения другого порядка. Анергия, ангедония, эмоциональная уплощенность, социальная отгороженность, апатия и когнитивные нарушения в некоторых случаях являются производными депрессии, что позволяет квалифицировать их как вторичные негативные расстройства. В то же время другие проявления имеют скорее первичный, дефицитарный характер и связаны непосредственно с основным заболеванием.

Наряду с высокой распространенностью исследований о депрессии при шизофрении как предикторе неблагоприятного исхода, существует и альтернативная точка зрения, согласно которой наличие депрессивных симптомов, которое наиболее часто определяется после купирования психотического состояния или в преморбиде, может свидетельствовать о более высокой степени осознания пациентами своего состояния и, как следствие, лучшей приверженностью к лечению и социальной адаптации (Иржевская В. П. и соавт., 2009; Мазо Г. Э., Горбачев С. Е., 2009). Депрессивные состояния, возникающие в фазе стабилизации состояния пациента без прямой связи с психотическими симптомами, рассматриваются как предиктор благоприятного прогноза, указывающий на смещение клинической картины в сторону преобладания

аффективных нарушений (Смулевич А. Б., 2003). Также существует мнение, что важное прогностическое значение при шизофрении имеет не столько наличие депрессии, сколько ее психопатологическая структура (Мазо Г. Э., 2006).

Исследования показывают, что краткосрочный ответ на антипсихотическую терапию выше при лечении пациентов с первым психотическим эпизодом и составляет около 50–60% (Kahn R. S. et al., 2008; Zhang J. P. et al., 2013; Robinson D. G. et al., 2015) в отличие от терапии пациентов с длительным течением расстройства (Leucht S. et al., 2009). 80 % больных испытывают хотя бы один побочный эффект от антипсихотической терапии, на пероральных антипсихотиках второго поколения побочных эффектов достоверно больше (Kishimoto T. et al., 2019). Многим пациентам необходимо длительное время для подбора эффективной и безопасной психофармакотерапии. При неуспешности эмпирического подбора возникающие нежелательные явления и недостаточная эффективность при приеме препарата приводят к снижению приверженности к терапии и качества жизни пациентов, а также к эксацербации психоза и хронизации процесса (Zhang J. P. et al., 2019). В обзоре L. Bécharde et al. (2024) указывается, что симптоматическая ремиссия через 12 месяцев после первого психотического эпизода достигается приблизительно у 54 % пациентов. Современные подходы к выбору антипсихотика на ранних этапах шизофрении также акцентируют необходимость индивидуализации терапии с учетом переносимости, риска метаболических, неврологических и эндокринных нежелательных явлений, а также предпочтений пациента (Markota M. et al., 2024). В систематическом обзоре G. Sampogna et al. (2023) подчеркивается, что выбор антипсихотической терапии должен определяться не только редукцией психотической симптоматики, но и переносимостью, влиянием на качество жизни, социальное функционирование и долгосрочную приверженность. В систематическом обзоре и метаанализе Z. D. Addisu et al. (2025) показано, что несоблюдение режима антипсихотической терапии остается распространенной проблемой у пациентов с шизофренией, что сохраняет риск обострений и неблагоприятных клинических исходов даже при наличии эффективных лекарственных препаратов.

Согласно данным большинства международных исследований, профиль переносимости препаратов палиперидона пролонгированного действия оценивается как благоприятный. В исследовании Е. Б. Любова и соавторов (2019) на нежелательные явления после перевода на ПП жаловался каждый третий (32 %, $p < 0,001$), однако, некоторые нежелательные явления (НЯ) были определены как маски атипичной депрессии. Доля испытывавших умеренные или выраженные нежелательные явления последовательно убывала: средний суммарный балл ASC-S уменьшился за год почти вдвое (с 11,3 до 6,2), особенно это было заметно в первые 3 месяца — до 7,9 ($p < 0,004$) при замедлении снижения в последующем ($p > 0,06$). Менее 5% выборки прекратили терапию ПП по причине «непереносимости» лечения. В течение года около половины (46 %) больных отмечают НЯ, чаще дозозависимое повышение веса и экстрапирамидную симптоматику (ЭПС) (Любов Е. Б. и соавт., 2014; Любов Е. Б. и соавт., 2019). В открытых исследованиях III–IV фаз не менее года НЯ наблюдаются у более 15 % пациентов: ЭПС (25–30 %), гиперпролактинемия (9 %), бессонница (5–16 %) (Любов Е. Б. и соавт., 2019; Chue P., Emsley R., 2007; Alphs L. et al., 2014; Lai J. K., Margolese H. C., 2019).

В неинтервенционном наблюдательном исследовании А. М. Reznik et al. (2024) НЯ были зарегистрированы у 26 из 51 пациента, получавшего ППЗМ, что составило 51,0 %. Среди НЯ, встречавшихся более чем у 5,5 % пациентов, были гиперпролактинемия 11,8 %, COVID-19 9,8 %, увеличение массы тела 9,8 %, тремор 9,8 %, нарушение менструального цикла 7,8 %, акатизия 7,8 %, повышение аппетита 7,8 %, бессонница 7,8 %, головокружение 7,8 %, снижение внимания 5,9 % и тахикардия 5,9 % (Reznik A. M. et al., 2024). В сравнительном исследовании Е. Kuru et al. (2026) после перевода с ПП1М на ППЗМ суммарная выраженность побочных эффектов по шкале UKU не увеличивалась. На фоне ППЗМ наиболее частыми НЯ были повышенная утомляемость 52 %, трудности концентрации внимания 56 %, гипокинезия 32 %, акатизия 20 %, увеличение массы тела 24 % и снижение сексуального влечения 28 %. При этом после перевода с ПП1М на ППЗМ

достоверно снижалась частота запоров, с 39,6 % до 23,3 % ($p=0,016$) (Kuru E. et al., 2026).

Другие авторы (Berwaerts J. et al., 2015; Mathews M. et al., 2018; Savitz A.J. et al., 2019) описывают распространенность экстрапирамидной симптоматики менее, чем у 4 % пациентов, получающих терапию палиперидоном пролонгированного действия; при этом, около 16–18 % больных получают терапию антихолинергическими препаратами. Они же сообщают, что выраженность ЭПС снижается при переводе пациента с ПП1М на ПП3М. Распространенность НЯ при терапии препаратами палиперидона пролонгированного действия составляет не более 9 %, наиболее распространенными выступают головная боль (9 %), увеличение веса (9 %), назофарингит (6 %), акатизия (4 %) (Berwaerts J. et al., 2015; Mathews M. et al., 2018; Savitz A.J. et al., 2019; Kim S. et al., 2021; García-Carmona J.A., Pappa S., 2024).

Среди пациентов, получающих терапию антипсихотиками пролонгированного действия, в том числе и ПП, сохраняется высокий уровень полифармации (от 58% до 89,5 %) (Быков Ю. В., Беккер Р. А., 2017; Любов Е. Б. и соавт., 2019).

Исследования перевода пациентов с расстройствами шизофренического спектра с ПП1М на ПП3М немногочисленны, результаты противоречивы. В качественном исследовании М. В. Rise et al. (2021) в качестве достоинства ПП3М отмечается более редкая частота приема препарата, в остальном — ПП3М ничем не отличается от ПП1М, 'It is the same medicine'. В обзоре С. Но и S. Jones (2017) post hoc анализ показал, что ПП3М обладает более выраженным противорецидивным действием, перевод способствует удлинению периода ремиссии, исследователи рекомендуют в некоторых случаях начинать терапию с ПП3М у пациентов, у которых уже продемонстрирован клинический эффект и переносимость палиперидона.

Долгосрочная эффективность ПП3М малоизучена, исследования о терапевтическом эффекте ПП3М у тяжелобольных пациентов немногочисленны (Fernández-Miranda J. J. et al., 2021). Качественные исследования, изучающие

субъективный опыт пациентов, получающих терапию ППЗМ, единичны (Møllerhøj J. et al., 2020).

В мультицентровом исследовании Е. Б. Любова (2019) обрыв терапии пролонгированными препаратами палиперидона отмечался у каждого 5 пациента в год, причем 85 % отказавшихся получали терапию ПП менее 6 месяцев, что могло быть связано с неверным отбором кандидатов на лечение. В доступной литературе практически отсутствуют исследования, специально посвященные клинко-психопатологическому и социальному анализу пациентов, выбывших из РКИ или отказавшихся от продолжения терапии пролонгированными препаратами палиперидона. В большинстве исследований приводятся доля выбывших и формальные причины прекращения участия, однако эти пациенты редко рассматриваются как самостоятельная клиническая группа. Исключение составляют работы, анализирующие прекращение терапии, удержание на лечении или отказ от участия в исследованиях как отдельный исход, однако они, как правило, не дают развернутого анализа клинической структуры пациентов, прекративших терапию (Kishi T. et al., 2021; Clark I. et al., 2021; Lin C. H. et al., 2023; Takekita Y. et al., 2026).

Имеющиеся данные о предикторах клинко-терапевтических исходов при терапии ППЗМ остаются разрозненными, поскольку в разных исследованиях анализировались различные конечные точки: ремиссия, рецидив, удержание на терапии, прекращение лечения и перевод с ПП1М на ППЗМ. А. I. Nash et al. (2019) показали, что вероятность устойчивой ремиссии на ППЗМ выше при меньшей выраженности негативной симптоматики по фактору Marder PANSS, меньшей общей тяжести состояния по CGI-S и более высоком уровне социального функционирования по PSP. I. Clark et al. (2021) отметили, что более благоприятные исходы терапии ППЗМ характерны для пациентов с диагнозом F20, тогда как нешизофренический диагноз и предшествующее назначение клозапина ассоциировались с большим риском прекращения терапии. С. Н. Lin et al. (2023) показали, что продолжение терапии ППЗМ через 6, 12 и 24 месяца составляло 79,7 %, 66,3 % и 52,5 % соответственно, а благоприятными факторами выступали

перевод ППЗМ после стабилизации на ПП1М и длительность предшествующей терапии ПП1М более 180 дней. В более поздних японских исследованиях дополнительными маркерами продолжения терапии выступали предварительная стабилизация на ПП1М в режиме монотерапии и отсутствие сопутствующей фармакотерапии, тогда как стартовая доза ППЗМ 175 мг ассоциировалась с повышенным риском прекращения лечения (Wakamatsu A. et al., 2025; Takekita Y. et al., 2026).

В исследовании Л. Ш. Ахметовой (2021) описаны фармакогенетические предикторы антипсихотик-индуцированного изменения массы тела при терапии АП 1 и 2 генерации (галоперидолом и палиперидоном), а также профили безопасности и эффективности данных препаратов. Е. Б. Любов с соавторами неоднократно упоминал в своих исследованиях (2014, 2017, 2019) о необходимости выделения групп-мишеней пациентов, уточнение их социо-демографического и клинического профиля (портрета), уточнение реальной эффективности ППЗМ по сравнению с ПП1М с целью оптимизации клинико-социальных и экономических результатов лечения, для адекватного назначения ППЗМ, поскольку «хаотичное (наобум), на очередной волне терапевтического оптимизма, назначение (наиболее тяжелым, как жест терапевтического отчаяния, «благодарным» пациентам-неофилам) ухудшит постмаркетинговые позиции ППЗМ при расточении ограниченных медицинских ресурсов и разочаровании пациентов, их близких и профессионалов». [Любов Е. Б. и соавт., 2017, с. 52–53].

ППЗМ — первый антипсихотик сверхдлительного действия, применяемый в РФ. Период действия и кратность введения препарата могут быть связаны не только с параметрами приверженности или социального функционирования пациента, но и определять его внутреннюю картину болезни (Лурия Р. А., 1977; Николаева В. В., 2009), что, в свою очередь, рассматривается некоторыми исследователями как образ сознания (Тхостов А. Ш., 2002) и отождествляется с ценностями личности, ведь болезнь и взаимодействие с ней создают определенные условия жизнедеятельности, вступая в конкретные взаимоотношения с мотивами человека (Зябкина И. В., 2021). Пролонгированные инъекционные антипсихотики

могут влиять на индивидуальное восприятие лечения, и, следовательно, на взаимодействие пациента с болезнью. Так, пациенты могут ощущать себя более защищенными от рецидивов благодаря константности лечения, что может улучшить их восприятие контроля над заболеванием. Улучшение социального функционирования позволяет воспринимать свое состояние как менее ограничивающее и способствует восстановлению социальной идентичности. Отсутствие необходимости в ежедневном напоминании о болезни (через прием таблеток) позволяет снизить «медикализацию» повседневной жизни и помочь пациентам чувствовать себя менее стигматизированными. При этом важно отметить, что индивидуальное восприятие лечения варьируется среди пациентов, поэтому терапевтические подходы должны включать обсуждение восприятия своего заболевания, отношения к предложенной терапии и ожиданий от лечения.

В обзорной статье R. Milz et al. (2023), написанной при поддержке компании Janssen, проанализировано 102 источника и отмечено, что увеличение интервала дозирования (при сравнении PP1M, PP3M, PP6M и пролонгированных препаратов арипипразола между собой) прямо коррелирует с увеличением длительности ремиссии, увеличением приверженности и социального функционирования. Таким образом, период действия пролонгированного антипсихотического препарата — новая переменная, определяющая эффективность терапии. Вероятно, изменение длительности действия антипсихотических препаратов может оказывать влияние на их клиническую эффективность путем воздействия на следующие этапы: 1. Фаза абсорбции и начальная концентрация — антипсихотические препараты с более коротким периодом действия обеспечивают быструю блокаду рецепторов, что эффективно для купирования острой симптоматики, при этом выраженность побочных эффектов также возрастает из-за высоких пиковых концентраций препарата; 2. Фаза метаболизма и выведения — медленное и равномерное высвобождение активного вещества обуславливает снижение пиковых концентраций и сопутствующих побочных эффектов, а также стабильную терапевтическую концентрацию препарата; 3. Влияние на рецепторную активность — длительность действия антипсихотика влияет на временной профиль

взаимодействия препарата с рецепторами головного мозга, более устойчивая и длительная блокада рецепторов может изменять восприятие терапевтического эффекта, побочных эффектов; 4. Взаимодействие с иммунной системой — согласно теории нейровоспаления и исследованиям некоторых авторов, длительное присутствие антипсихотиков может модулировать иммунный ответ, влияя на процессы воспаления, связанные с патогенезом психических расстройств; 5. Адаптация нейронных контуров — длительная и стабильная экспозиция антипсихотика может способствовать адаптации нейронных контуров и пластичности мозга, оптимизируя терапевтический ответ и снижая дисфункцию, связанную с психическими расстройствами. Для понимания фармакокинетической трансформации клинического эффекта АП в зависимости от длительности действия необходимы комплексные фармакокинетические исследования. Классификации пролонгированных препаратов по длительности действия в настоящее время не разработано.

В данном исследовании особое внимание сосредоточено на эпидемиологическом анализе с акцентом на фармакоэпидемиологические аспекты терапии препаратами палиперидона пролонгированного действия у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Применение методов эпидемиологических исследований в клинических дисциплинах, в том числе в психиатрии, позволило не только изучить распространенность психических расстройств, их взаимосвязь с факторами риска на популяционном уровне или в изолированных социальных и культурных группах, но и проанализировать течение и исходы заболеваний в долгосрочной перспективе и обогатило понимание клинической и феноменологической структуры психиатрических заболеваний, что позволяет уточнить диагностические критерии и классификации, сделать их более чувствительными к специфике расстройств в разных популяциях, тем самым повышая качество диагностики и эффективность лечения. Следует отметить высокую значимость эпидемиологических исследований при оценке доступности и эффективности психиатрической помощи, в общественно-здравоохранительной перспективе.

Таким образом, проведение фармакоэпидемиологического анализа, исследование структуры полипрагмазии, процесса перевода на препараты палиперидона более продолжительного действия с учетом клинико-социальных профилей больных, факторов и предикторов терапевтических исходов представляется актуальным.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн 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») (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. Бурьгина) 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 МРШС⁶).

Критерии включения: прием ППЗМ после перевода с ПП1М; установленный диагноз психического расстройства категории «Шизофрения, шизотипические состояния и бредовые расстройства⁷» (F20–F29) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, 1995); возраст 18–55 лет.

⁶ Костюк Г. П. и др. «Мониторинг расстройств шизофренического спектра» (МРШС). Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023623650. Зарегистрировано 26.10.2023. — Российская Федерация.

⁷ Расширение диагностического диапазона критериев включения обусловлено натуралистическим наблюдательным дизайном исследования и анализом сплошной когорты пациентов, фактически получавших ППЗМ после ПП1М в реальной клинической практике

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

II этап — клиническое наблюдационное исследование 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.

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 факторами, влияющими на приверженность терапии;
- метод поперечного среза — анализ всей сформированной когорты пациентов, получавших ППЗМ после перевода с ПП1М, с оценкой исхода терапии без деления периода наблюдения на временные интервалы.

На первом этапе проведено неинтервенционное фармакоэпидемиологическое исследование с оценкой долговременных тенденций (analyses of secular trends) (Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е., 2017) применения ППЗМ в сплошной когорте больных с расстройствами шизофренического спектра, являющихся потребителями психиатрических услуг в г. Москве. Были изучены данные о схемах психофармакологической терапии 1 402 пациентов, получавших

терапию палиперидона пальмитатом 3-х месячного действия за период с 2019 по 2023 гг. после перевода с палиперидона пальмитата 1-месячного действия, при этом исследование охватывало пациентов, которые получили минимум одну инъекцию ППЗМ в качестве иницирующей терапии после ПП1М. Динамика прерывания терапии отслеживалась на протяжении всего исследования, при этом анализировались факторы, влияющие на обрыв терапии. С учетом исхода (прекращения или продолжения терапии ППЗМ после инициации) была изучена схема терапии каждого пациента в контексте терапевтических стратегий, клинических данных, социальных факторов. Были проанализированы терапевтические схемы, включающие предшествующее переводу назначение ПП1М и динамику на ППЗМ после. Исследование также включало анализ структуры полипрагмазии, специфики применения различных дозировок пролонгированных препаратов палиперидона, потребности в дополнительной психофармакотерапии в связи с клиническими характеристиками течения заболевания.

Второй этап исследования был клиническим обсервационным и включал стадии II а и II б.

II а — исследование проводилось с 01.05.2022 по 30.07.2022, была сформирована когорта из 114 пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством, иницированных ППЗМ за период с 01.01.2019 по 01.05.2022 (получивших минимум одну инъекцию ППЗМ после терапии ПП1М), с длительностью заболевания более 5 лет и одним и более ухудшением состояния психотического уровня на фоне терапии ППЗМ. Исследование было выполнено методом поперечного среза, участники, включенные в исследование, не разделялись специально по длительности терапии ППЗМ, что было обусловлено натуралистическими условиями. Были изучены анамнестические, клинко-психопатологические, терапевтические, а также особенности приверженности терапии данных пациентов, которые вносились в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту (ИРК). Описаны клинко-социальные портреты пациентов, прекративших терапию ППЗМ, и пациентов, продолжавших

терапию ППЗМ, после обострения. Построена прогностическая модель, рассчитаны вероятности обрыва или продолжения терапии ППЗМ для каждого пациента.

II б — проспективное исследование, которое проводилось с августа 2022 г. по август 2023 г. Осуществлялся анализ клинико-терапевтической динамики 114 пациентов на предмет соответствия предсказанной вероятности исхода реальному, а также для изучения влияния описанных предикторов на исход в условиях реальной клинической практики, период наблюдения составлял 12 месяцев.

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.).

На клиническом этапе в исследование включались пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие и соответствовавшие следующим критериям: установленный диагноз шизофрении (F20) или шизоаффективного расстройства (F25) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, 1995), прием ППЗМ после перевода с ПП1М, возраст 18–55 лет. Дополнительными критериями включения являлись длительность заболевания более 5 лет и одно или более ухудшение состояния психотического уровня на фоне терапии ППЗМ.

Критериями невключения являлись: наличие тяжелого органического поражения головного мозга, тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, коморбидный синдром зависимости от ПАВ.

Критерии исключения: отказ от участия пациента в исследовании.

Индивидуальная регистрационная карта участника исследования (ИРК) включала 79 параметров, которые были разделены на 9 блоков:

1. Идентификационные данные (идентификационный номер, пол, возраст);
2. Объективные социально-трудовые характеристики (данные об условиях проживания, образовании, трудоспособности или ее утрате, семейном положении, составе семьи);

3. Анамнестические данные и клинические характеристики (данные о наследственной отягощенности и экзогенных факторах, возрасте манифестации и длительности заболевания, выраженности позитивных, негативных, аффективных, психомоторных и когнитивных симптомов на момент ремиссии, типе течения заболевания, ведущем синдроме при обострении, клинических диагнозах по МКБ-10);

4. Данные об амбулаторном наблюдении и госпитализациях (виде и длительности наблюдения в ПНД, частоте и характере госпитализаций, медикаментозной терапии перед последней госпитализацией);

5. Объективные параметры медикаментозного лечения (данные об антипсихотической терапии до перевода на ПП, дополнительная психофармакотерапия, данные о побочных эффектах на каждом этапе терапии, данные о режиме дозирования препаратов палиперидона и длительности терапии ПО, ПП1М, ПП3М);

6. Субъективные факторы, связанные с терапией пролонгированными препаратами ПП (отношение к лечению, опасения, психологически обусловленное саботирование до и после перевода на ПП3М);

7. Динамические показатели клинико-психопатологического состояния на фоне терапии ПП3М (редуцированные, интактные и развившиеся психопатологические симптомокомплексы после перевода на ПП3М);

8. Психосоциальная реабилитация и осознание болезни;

9. Данные психометрических шкал.

Персональные данные пациентов вносились в индивидуальные регистрационные карты в обезличенном виде, каждому участнику исследования присваивался идентификационный номер.

Общая характеристика материала

Фармакоэпидемиологическое исследование сплошной выборки пациентов с РШС

Исследуемая выборка включала 1 402 пациента — всех пациентов г. Москвы с расстройствами шизофренического спектра, получающих на момент

исследования терапию препаратом ППЗМ либо прекративших ее получать за период с 2019 по 2023 гг. согласно данным регистра МРШС.

На I этапе изучалась динамика терапии ППЗМ, включающая анализ особенностей и исходов инициации препаратом, терапевтических тактик, дополнительных назначений в сочетании с клиническими (диагноз, частота госпитализаций в круглосуточные или полустационарные отделения) и социально-демографическими особенностями.

Среди исследуемых было 782 пациента мужского пола, что составило 55,8 %, и 620 женского — 44,2 %.

Таблица 1 — Средний возраст мужчин и женщин в сплошной когорте пациентов, принимающих терапию ППЗМ

Возраст	Пол		Критерий, <i>p</i>
	Мужчины	Женщины	
<i>M ± S.E.Mean</i>	36,0 ± 0,45	41,3 ± 0,67	<i>p</i> < 0,05

Примечание: *M* - среднее арифметическое; *S.E.Mean* – стандартная ошибка среднего, *p*- уровень значимости

Возраст пациентов, получавших терапию ППЗМ, варьировал от 18 до 55 лет. Средний возраст пациентов сплошной когорты составил $38,5 \pm 10,4$ года. Показатели среднего возраста пациентов были сопоставимы с данными других исследователей (Любов Е. Б., 2017; Любов Е. Б. и соавт., 2019; Kishimoto T. et al., 2018; Emond B. et al., 2019). В таблице 1 представлены средние показатели возраста пациентов в зависимости от пола: $36,0 \pm 0,45$ года у мужчин и $41,3 \pm 0,67$ года у женщин. Средний возраст женщин был статистически значимо выше, чем средний возраст мужчин ($p < 0,05$).

Распределение по диагностическим рубрикам МКБ-10 пациентов сплошной выборки, представленное в таблице 2, показало преобладание пациентов с шизофренией.

Таблица 2 — Распределение пациентов сплошной выборки по диагностическим рубрикам МКБ-10

Диагноз	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>p</i>
Шизофрения (F 20)	1026	73,2 %	<0,0001
Шизотипическое расстройство (F 21)	126	9 %	
Хронические бредовые расстройства (F 22)	4	0,3 %	
Острые и преходящие психотические расстройства (F 23)	10	0,7 %	
Шизоаффективные расстройства (F25)	236	16,8 %	
Всего	1402	100 %	

Примечание: *n* - численность (абсолютное значение); *f* – доля (%); *p* - уровень значимости

При значимом преобладании пациентов с установленным диагнозом Шизофрения (F 20) — 73,2 % — в сравнении с другими расстройствами, нельзя пренебрегать изучением применения палиперидона пролонгированного действия у пациентов с шизоаффективным и шизотипическим расстройством по ряду причин:

1. включение пациентов в исследование проводилось сплошным невыборочным методом по критерию «прием ППЗМ после перевода с ПП1М»; 2. распределение пациентов сплошной когорты по нозологической принадлежности в данном исследовании соответствует нозологическому распределению пациентов с расстройствами шизофренического спектра г. Москвы ($n > 60$ тыс.); 3. ПП1М зарегистрирован для лечения шизофрении и шизоаффективного расстройства (Общая характеристика лекарственного препарата палиперидона пальмитата 1-месячного действия, 2024), а его эффективность в профилактике психотических, депрессивных и маниакальных рецидивов при ШАР подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях (Fu D. J. et al., 2015; Bossie C. A. et al., 2017; Fu D. J. et al., 2018). В отличие от ПП1М, ППЗМ зарегистрирован для поддерживающей терапии шизофрении у взрослых пациентов, клинически стабильных на терапии ПП1М (Общая характеристика лекарственного препарата палиперидона пальмитата 3-месячного действия, 2024), что связано с особенностями регистрационной программы препарата и фармакометрической стратегией перехода от ПП1М к более длительной лекарственной форме (Samtani

M. N. et al., 2016; Savitz A. J. et al., 2016; Schoretsanitis G. et al., 2018). Вместе с тем в справочной карточке препарата Тревикта в базе White Medicine / «Белая книга» для лекарственного препарата с регистрационным удостоверением ЛП-003861 наряду с F20 указаны коды МКБ-10 F21, F22, F23, F25 и F29, включая F25 «Шизоаффективные расстройства» (Тревикта: инструкция по медицинскому применению, 2017). Такая клинико-рубрификационная привязка не отменяет необходимости осторожной интерпретации применения ППЗМ при ШАР, однако отражает существование более широкой справочной классификационной рамки для препарата в лекарственных информационных системах. Также пациенты с шизоаффективным расстройством включались в ранние фазы изучения ППЗМ и отдельные наблюдательные исследования реальной клинической практики, однако исходы перевода с ПП1М на ППЗМ при данной нозологии специально не анализировались (Ravenstijn P. et al., 2016; Wisdom A. et al., 2019; Örum M. H., 2023; Chang B. C. et al., 2024). Следовательно, анализ пациентов с шизоаффективным расстройством в настоящем исследовании не был направлен на расширение зарегистрированных показаний к применению ППЗМ, а позволял оценить факторы удержания на терапии и ее прекращения у пациентов, фактически переведенных на более длительную форму палиперидона в условиях реальной клинической практики. При этом в подобных клинических случаях назначение ППЗМ осуществлялось в режиме off-label по решению врачебной комиссии в соответствии с приказом Минздрава России от 24 ноября 2021 г. № 1094н.

Клинический обсервационный этап исследования

Объем исследуемой клинической выборки составил 114 пациентов. Все пациенты получали терапию ППЗМ в амбулаторных условиях.

Согласно результатам фармакоэпидемиологического исследования и данным обзора литературы, назначение пролонгированных препаратов палиперидона на ранних этапах заболевания ассоциировалось с более высокой вероятностью благоприятного клинико-терапевтического исхода.

Смещение исследовательского фокуса в сторону пациентов со средней длительностью заболевания более 5 лет, у которых отмечались рецидивы на фоне

терапии пролонгированными антипсихотическими препаратами, либо получавших терапию высокими дозами ПП, либо отличающихся низким уровнем комплаенса и наличием других предикторов неблагоприятных исходов, позволило изучить эффективность терапевтических стратегий с применением ПП не только в условиях, максимально приближенных к реальности амбулаторной психиатрической службы, но и на критическом полюсе отказа от терапии.

Согласно данным таблицы 3, 56,1 % пациентов были мужского пола. Средний возраст пациентов клинической выборки составил $40,7 \pm 0,98$ (Std. dev. = 10,4). Распределение по уровню образования показало, что 43,0 % пациентов имели средне-специальное образование, 39,5 % — высшее.

Средняя длительность трудового стажа составляла $9,7 \pm 0,8$ лет, при этом трудоспособность была сохранена у 18,4 %. 56,2 % пациентов имели стойкую утрату трудоспособности в связи с психическим заболеванием: 39,5 % пациентов была оформлена инвалидность 2 группы, у 16,7 % — 3 группы. Средний период пребывания на инвалидности составлял $5,4 \pm 0,6$ лет. В браке состояли 22 % пациентов, 59,6 % никогда не вступали в брак, 17,5 % были разведены. 65,8 % больных проживали в квартире с родственниками, 32,4 % проживали в собственной отдельной квартире.

Таблица 3 — Социально-демографические характеристики пациентов клинической когорты

		<i>n</i>	<i>f</i>	Критерий, <i>p</i>
Пол	Мужчины	64	56,1 %	<0,001
	Женщины	50	43,9 %	
	Всего	114	100 %	
Возраст (лет), <i>M ± S.E.Mean</i>	$40,9 \pm 0,98$			
Образование	Среднее	9	7,9 %	<0,001
	Средне-специальное	49	43,0 %	
	Высшее неполное	11	9,6 %	
	Высшее	45	39,5 %	
	Всего	114	100 %	
Трудовой стаж (лет), <i>M ± S.E.Mean</i>	$9,7 \pm 0,8$			

Продолжение таблицы 3

		<i>n</i>	<i>f</i>	Критерий, <i>p</i>
Трудоспособность	Сохранена, учащийся	2	1,8 %	<0,001
	Сохранена, рабочий	16	14,0 %	
	Сохранена, служащий	3	2,6 %	
	Утрачена, инвалидность не оформлена	26	22,7 %	
	Инвалид 1 гр. по психическому заболеванию	0	0 %	
	Инвалид 2 гр. по психическому заболеванию	46	40,4 %	
	Инвалид 3 гр. по психическому заболеванию	19	16,7 %	
	Инвалид по соматическому заболеванию	2	1,8 %	
	Всего	114	100 %	
Период на инвалидности (лет), <i>M ± S.E.Mean</i>	5,4 ± 0,6			
Семейное положение	Холост/незамужем	68	59,6 %	<0,001
	Женат/замужем	25	22 %	
	В разводе	20	17,5 %	
	Вдовец/а	1	0,9 %	
	Всего	114	100 %	
Условия проживания	Собственная отдельная квартира	37	32,4 %	<0,001
	Проживает в квартире с родственниками	75	65,8 %	
	Комната в коммунальной квартире	1	0,9 %	
	Снимает квартиру	1	0,9 %	
	Всего	114	100 %	

Примечание: *n* - численность (абсолютное значение); *f* – доля (%), *M* - среднее арифметическое; *S.E.Mean* – стандартная ошибка среднего; *p* - уровень значимости

Распределение пациентов клинической выборки по диагнозу, представленное в таблице 4, показало преобладание пациентов с диагнозом Шизофрения (F 20) — 79,8 %. Доля больных шизоаффективным расстройством (F 25) составила 20,2 %.

Таблица 4 — Нозологическая структура клинической выборки

Диагноз	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>p</i>
Шизофрения (F 20)	91	79,8 %	<0,0001
Шизоаффективные расстройства (F25)	23	20,2 %	
Всего	114	100 %	

Примечание: *n* - численность (абсолютное значение); *f* – доля (%); *p* - уровень значимости

Методы исследования

В исследовании были использованы фармакоэпидемиологический, клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, психометрический, статистический методы, в том числе многомерные статистические процедуры (кластерный анализ) и методы математического моделирования (логистическая регрессия). Важно отметить, что на всех этапах исследования применялся неинтервенционный или наблюдательный подход.

Фармакоэпидемиологический метод.

Фармакоэпидемиологические исследования — исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности лекарственных средств в реальной клинической практике на уровне популяции или больших групп больных с применением эпидемиологических методов с целью рационального и экономически приемлемого применения наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

На первом этапе исследования фармакоэпидемиологический и статистический методы были основными. Было проведено «экологическое» исследование или изучение долговременных тенденций (*analyses of secular trends*). Считается, что данный метод признан удобным для проверки какой-либо гипотезы, но не учитывает индивидуальные характеристики пациентов, оказывающие существенное влияние на исход (Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е., 2017). Однако, при проведении анализа тенденций в использовании препаратов палиперидона месячного и трехмесячного действия за 4-летний период (2019 — 2023 гг.) среди всех пациентов с расстройствами шизофренического спектра, которым была назначена терапия ППЗМ после ПП1М, с применением лонгитудинального и кросс-секционного методов, были описаны не только особенности терапевтических тактик и динамики применения пролонгированных препаратов палиперидона, но и обнаружены клинические и клинико-феноменологические корреляты исходов инициации, что указывает на перспективность применения

эпидемиологического метода в понимании клинико-психопатологических концепций.

Для всесторонней оценки индивидуальных клинических, психопатологических, психологических, социальных характеристик пациентов, получающих терапию препаратом палиперидона 3-месячного действия после перевода с ПП1М, и изучения влияния этих параметров на исходы было проведено обсервационное клиническое исследование с последующим формированием когортных групп и наблюдением за динамикой в этих группах в течение 12 месяцев.

Клинико-психопатологический метод

Являлся основным методом диагностики и оценки динамики психического состояния пациентов на клиническом обсервационном этапе. Данный метод объединяет феноменологическую ось — психопатологический анализ состояния и уровневую (или дименсиональную) — анализ выраженности психических расстройств. Многомерность феноменологической диагностики обеспечивалась дополнением нозологических формулировок уточняющими синдромальными (а иногда и симптоматологическими) описаниями; указанием типов течения, фаз и стадий заболевания; квалификацией преморбидных и обусловленных болезнью изменений личности; оценки качества ремиссии (Коцюбинский А. П., 2017; Незнанов Н. Г., Коцюбинский А. П., Мазо Г. Э., 2020).

Уровневая диагностика в данном исследовании позволяла оценить выраженность психопатологической симптоматики на момент ремиссии, которая определялась по доменам: позитивные, негативные, депрессивные, маниакальные, психомоторные, когнитивные нарушения. Каждый из указанных доменов оценивался по шкале: 0 — симптомы отсутствуют; 1 — присутствуют в легкой степени; 2 — присутствуют в умеренной степени; 3 — присутствуют в тяжелой степени; 9 — невозможно вынести оценку, базируясь на имеющихся данных (WHO. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, Eleventh Revision (ICD-11), 2022).

Клинико-катамнестический метод

Клинико-катамнестический метод в психиатрии является одним из основных и надежных инструментов изучения патокинеза хронических заболеваний, эффективности терапевтических мероприятий, динамики социальной адаптированности пациентов, страдающих психическими расстройствами. Катамнестические исследования шизофрении и расстройств шизофренического спектра позволяют изучить особенности динамики и прогноза и остаются актуальными с момента выделения шизофрении в рамках отдельной нозологии по настоящее время, когда шизофрения рассматривается в структуре континуума. Осуществлялся в форме ретроспективного анализа клинических проявлений, зарегистрированных в медицинской документации (амбулаторных картах, историях болезни психиатрических стационаров), а также в катамнестическом наблюдении за пациентами, период катамнеза составлял 12 месяцев.

Психометрическая оценка

Психометрическая оценка симптомов расстройств шизофренического спектра проводилась по шкале позитивных и негативных синдромов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) в соответствии с русскоязычным вариантом (Мосолов С. Н., 2001), где 1 — отсутствие симптома, 2 — очень слабая выраженность симптома, 3 — слабая выраженность симптома, 4 — умеренная выраженность симптома, 5 — сильная выраженность симптома, 6 — очень сильная выраженность симптома, 7 — крайняя степень выраженности симптома. Суммарное количество пунктов-симптомов — 33, по значениям которых оценивались следующие показатели: тяжесть продуктивной симптоматики по подшкале позитивных синдромов (7 пунктов-симптомов P), тяжесть негативной симптоматики по подшкале негативных синдромов (7 пунктов-симптомов N), выраженность других психических нарушений по общей психопатологической подшкале (16 пунктов-симптомов G). Валидность и надежность PANSS подтверждены исследованиями пациентов с острым и хроническим течением

расстройств шизофренического спектра (Opler L. A. et al., 1984; Lindenmayer J. P. et al., 1986; Kay S. R. et al., 1988).

Статистические методы

Статистический анализ проводился на базе SPSS Statistics 26. Для обработки и анализа данных применялись дескриптивные методы для параметрических переменных и частотный анализ для непараметрических. С целью оценки распределения континуальных переменных применяли тест Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, оценку скедастичности или равенства дисперсий проводили с использованием критерия Левена (Levene's test). Для сравнения средних (при условии гомоскедастичности дисперсий и нормальном распределении исследуемых переменных) применялся t-test, при гетероскедастичности или при несоответствии распределения исследуемых величин распределению Гаусса — критерий Манна-Уитни (U Manna-Whitney), критерий Вилкоксона (W-Wilcoxon), критерий Краскелла-Уоллиса (KW test). При нормальном распределении для проверки гипотезы равенства или различия средних значений использовали Z-test. При сравнении частот по качественным признакам в таблицах сопряженности использовали критерий «хи-квадрат» Пирсона (χ^2), статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ для непрерывных параметрических переменных проводился с использованием критерия Пирсона (Pearson, r), для непараметрических, ранговых или полуинтервальных величин — Спирмена (Spearman, r) и Кэндалла (Mann-Kendall test), сила корреляций оценивалась по шкале Чеддока. Статистически значимыми считали показатели с уровнем значимости менее или равной 0,05.

Кластерный анализ

Кластерный анализ позволяет идентифицировать совокупности тесно связанных точек в облаке данных, определить которые другими средствами затруднительно. Кластер (англ. «cluster» – скопление) — объединение нескольких однородных элементов, которое может рассматриваться как самостоятельная

единица, обладающая определенными свойствами. Кластерный анализ наиболее ярко отражает черты многомерного анализа в классификации. Главное его назначение — разбиение множества исследуемых объектов и признаков на однородные, в соответствующем понимании, группы и кластеры. Основное достоинство кластерного анализа состоит в том, что он позволяет производить разбиение объектов не по одному параметру, а по целому набору признаков (Берестнева О. Г. и соавт., 2012).

Кластерный анализ широко используется в исследовании психических расстройств не только для классификации пациентов по ряду параметров, но и при классификации психопатологических симптомов с целью выявления переходных и построения континуума, а также при разработке психометрических инструментов и моделей психиатрической помощи, проведении рандомизированных исследований и в решении прочих задач, целью которых является классификация (Trevithick L. et al., 2015; Rona R.J. et al., 2017; Khazaie H. et al., 2018). Необходимо отметить исключение или довольно низкий уровень исследовательской предвзятости (bias) при построении классификации или типологии с применением методов кластеризации.

Метрикой, используемой для оценки качества метода кластеризации, был коэффициент силуэта (silhouette coefficient), определяющий среднее расстояние между кластерами. Данная метрика также применялась для определения количества кластеров. Необходимо отметить, что группирование больных по заданным переменным и определение количества групп проводилось без вмешательства исследователя, что исключало влияние исследовательской предвзятости на результат, снижало bias.

Логистическая регрессия

С целью выявления предикторов и прогнозирования исходов на фоне терапии ППЗМ применялся регрессионный анализ: линейная регрессия и бинарная логистическая.

Логистическая регрессия — это метод, который на основе знания значений независимых переменных позволяет предсказывать вероятности значений зависимой категориальной переменной (Попова П. А., Ротмистров А. Н., 2016; Симонов А. Н. и соавт., 2018; Alishiri G.H. et al., 2008; Wang Q.Q. et al., 2019; Feghali J. et al., 2022).

Прогностическая оценка осуществлялась с использованием критерия R-square — коэффициента детерминации. При применении бинарной логистической регрессии исследуемая выборка была разделена на обучающую и обучаемую, для моделирования условий «случайного эксперимента» применялось распределение Бернулли, была сформирована случайная переменная (rand). В качестве зависимой переменной, для которой определялись предикторы, выступала дихотомичная переменная «Исход», где 0 кодировался как «продолжение терапии ППЗМ», 1 — «прекращение терапии ППЗМ», входящими переменными или ковариатами выступали социально-демографические показатели; клинические — возраст манифестации, длительность катамнеза, частота госпитализаций в стационар за год, за 5 лет, недобровольных за 5 лет, частота направлений в дневной стационар, продолжительность терапии до переключения на ППЗМ, длительность терапии другими формами ПП: пероральной и ПП1М; показатели шкалы PANSS — позитивные, негативные, обцепатологические симптомы, суммарные баллы по подшкалам, композитный индекс. Непрерывные переменные, выступающие в качестве ковариат, такие как возраст, возраст манифестации и длительность катамнеза, были трансформированы с переводом минимальных значений в ноль, при этом категориальные переменные не были дихотомизированы с формированием фиктивных переменных (Попова П. А., Ротмистров А. Н., 2016), так как по мнению ряда исследователей дихотомизация предикторов может привести к упрощению и потере важной информации, в реальных исследованиях ее лучше избегать (Senn S. J., 2005; Harrell F., 2017).

При применении бинарной логистической регрессии на общем массиве данных с применением случайной переменной (rand) использовался метод Backward Wald для элиминации менее значимых предикторов после каждой

итерации. Статистически достоверными считались предикторы с уровнем значимости менее или равном 0,1. После идентификации предикторов для обучающей выборки оценки их статистической значимости, определения константы и регрессионных коэффициентов, статистически достоверные предикторы были стандартизованы и повторно включены в регрессионный анализ в качестве ковариат, при этом элиминатор итераций снимался, а переменная *selection variable (rand)*, которая делила выборку на обучающую и обучаемую, не использовалась. На основании регрессионной модели для обучающей выборки проводилось обучение оставшейся части выборки, сформированной случайно (согласно распределению Бернулли) с определением вероятности отмены терапии ППЗМ для каждого больного. С целью оценки качества модели использовали ROC – кривые и AUC ROC анализ.

Полученные показатели вероятности прекращения терапии ППЗМ проверялись эмпирически, путем отслеживания исходов для каждого больного, с целью оценки надежности модели и, при ее надежности, для прогнозов и рекомендаций по терапии пациентов

ГЛАВА 3. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СПЛОШНОЙ КОГОРТЫ

Несмотря на многочисленные исследования, указывающие на высокую эффективность пролонгированных препаратов палиперидона при расстройствах шизофренического спектра (Bossie C. A. et al., 2011; Carpinello B., Pinna F., 2016; Vita G. et al., 2024; Liu C. et al., 2025), продольные обсервационные натуралистические исследования препаратов палиперидона продолжительного действия остаются немногочисленными. Наиболее длительное натуралистическое исследование было проведено для ПП1М: период наблюдения за пациентами после инициации терапии составил 10 лет (Pappa S. et al., 2023). Для ПП3М опубликованные исследования с длительным периодом наблюдения представлены ограниченно и преимущественно посвящены отдельным исходам терапии, включая удержание на лечении, продолжительность приема препарата и фармакоэкономические показатели (Fernández-Miranda J. J. et al., 2021; Lin C.-H. et al., 2023; Milz R. et al., 2023). При этом исследований эффективности ПП3М в сплошных когортах пациентов с расстройствами шизофренического спектра с анализом факторов продолжения и прекращения терапии при обзоре литературных данных обнаружено не было.

Изучение продолжительности приема препаратов палиперидона пролонгированного действия актуально не только в клиническом контексте, но и с позиций медицинского менеджмента и экономики, поскольку устойчивость терапии влияет на частоту рецидивов, потребность в госпитализациях, нагрузку на психиатрическую службу и затраты на ведение пациентов (Pappa S. et al., 2023; Lin C.-H. et al., 2023; Milz R. et al., 2023).

Приверженность терапии определяет длительность приема препарата. И несмотря на то, что приверженность при терапии пролонгированными формами выше, чем при терапии таблетированными, эта проблема остается значимой в рамках пациентоориентированного подхода. Более 200 факторов обуславливают отношение больных к соблюдению режима терапии (Bond W. S., Hussar D. A., 1991), при этом общепризнанным является разделение их на 4 группы: факторы, связанные с

пациентом; факторы, связанные с терапией; факторы, связанные с врачом, и факторы, связанные с окружением (социальный аспект) (Семенова О. Н., Наумова Е. А., 2013; Шмонин А. А. и соавт., 2017).

Отдельного внимания заслуживает процесс перевода пациента с ПП1М на ПП3М — дополнительный фактор медикации при исследовании пролонгированных препаратов сверхдлительного действия, который определяется критериями стабильности состояния на препарате более короткого периода действия перед переводом. В качестве критериев для перевода в литературе приведены: не менее 4 месяцев терапии ПП1М, одинаковые последняя и предпоследняя дозы ПП1М, клинически стабильное состояние пациента (Общая характеристика лекарственного препарата Тревикта, 2024; Дьяков И. Н., Зырьянов С. К., 2017; Оленева Е. В. и соавт., 2017; Ю. В., Беккер Р. А., 2019), однако, критериев клинически стабильного состояния на ПП1М, достаточных для перевода на ПП3М, не описано.

Исследование динамики перевода с ПП1М на ПП3М за период 2019–2023 гг. показало, что из 5 017 пациентов с расстройствами шизофренического спектра, получавших ПП1М, на ПП3М было переведено лишь 1 402. Доля пациентов, переведенных с ПП1М на ПП3М, в 2019–2022 гг. оставалась относительно стабильной и составляла от 30,0 до 35,0 %. В 2019 г. терапия ПП3М была инициирована у 312 пациентов (30,0 %), в 2020 г. — у 317 пациентов (32,4 %), в 2021 г. — у 328 пациентов (31,3 %), в 2022 г. — у 445 пациентов (35,0 %).

Наряду с влиянием факторов снижения приверженности, которые могли препятствовать переводу, значимым выступало клиническое состояние этих пациентов, которое трактовалось как недостаточно стабильное для перевода на пролонгированный препарат с более длительным периодом действия, что, вероятно, было связано с недостаточной разработанностью критериев перевода.

Динамика применения ПП3М, включающая лонгитюдный анализ обрыва и продолжения терапии за 4 года инициации, исследовалась в сплошной когорте, включающей 1 402 пациента, с учетом перечисленных факторов.

На рисунке 1 отображено количество пациентов, прекративших терапию ПП3М с нарастающим итогом на временных промежутках с шагом в 6 месяцев.

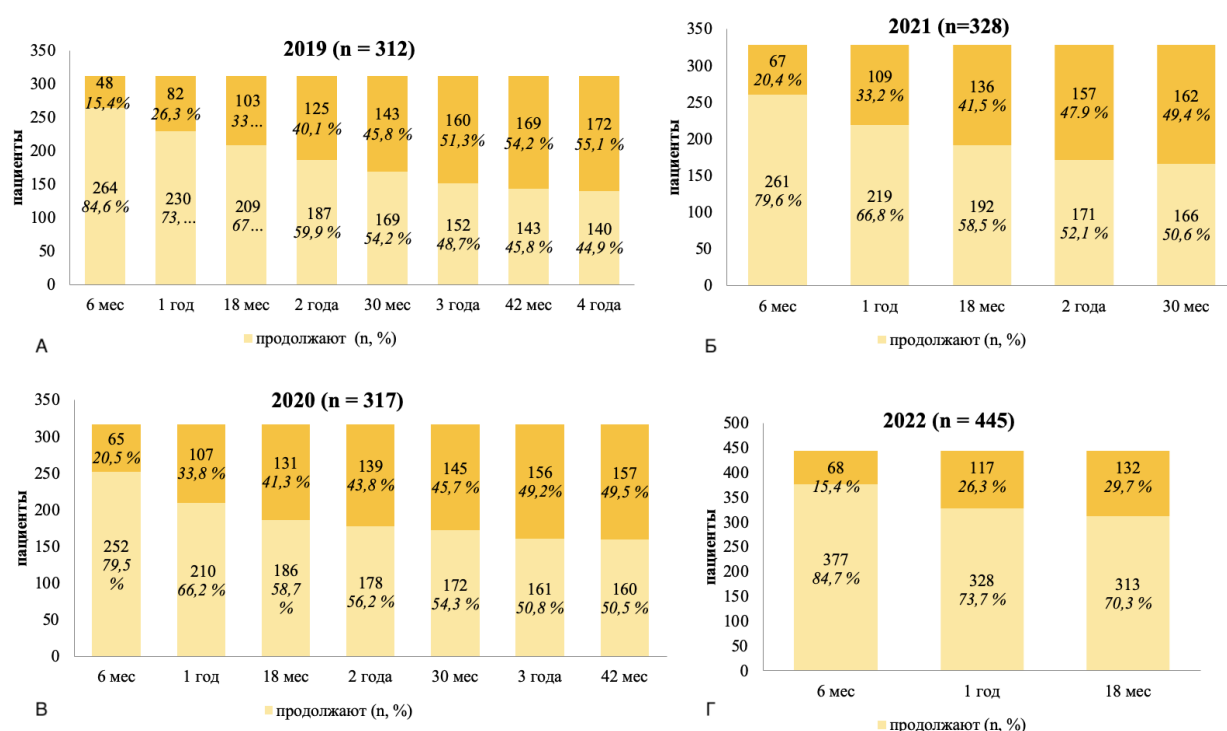


Рисунок 1 — Количество пациентов с шизофренией, шизоаффективным и шизотипическим расстройствами, прекративших терапию ППЗМ после инициации в 2019 г. (А), 2020 г. (Б), 2021 г. (В), 2022 г. (Г)

Через 6 месяцев прекращали терапию 15,4–20,6 % пациентов, через 12 месяцев — 26,3–33,8 %, через 18 месяцев — 29,7–41,5 %.

Статистически значимые различия по годам между количеством пациентов, прекращавших терапию ППЗМ, были выявлены на точке, соответствующей 1,5 годам после инициации, что отображено на рис. 2.

Через 18 месяцев после инициации терапии ППЗМ были выявлены статистически значимые различия между годовыми когортами пациентов ($\chi^2 = 17,133$; $p = 0,0007$). Наибольшая доля продолжавших терапию отмечалась среди пациентов, иницированных в 2022 г., — 313 человек (70,3 %), а также в когорте 2019 г. — 209 человек (67,0 %). В когортах 2020 и 2021 гг. показатели удержания на терапии были ниже и составили 186 пациентов (58,7 %) и 192 пациента (58,5 %) соответственно. Соответственно, через 18 месяцев терапию ППЗМ прекратили 103 пациента 2019 г. (33,0 %), 131 пациент 2020 г. (41,3 %), 136 пациентов 2021 г. (41,5 %) и 132 пациента 2022 г. (29,7 %). Полученные данные указывают, что межгодовые различия в

удержании на терапии ППЗМ становились статистически значимыми не на ранних этапах наблюдения, а к 18 месяцам после инициации препарата.

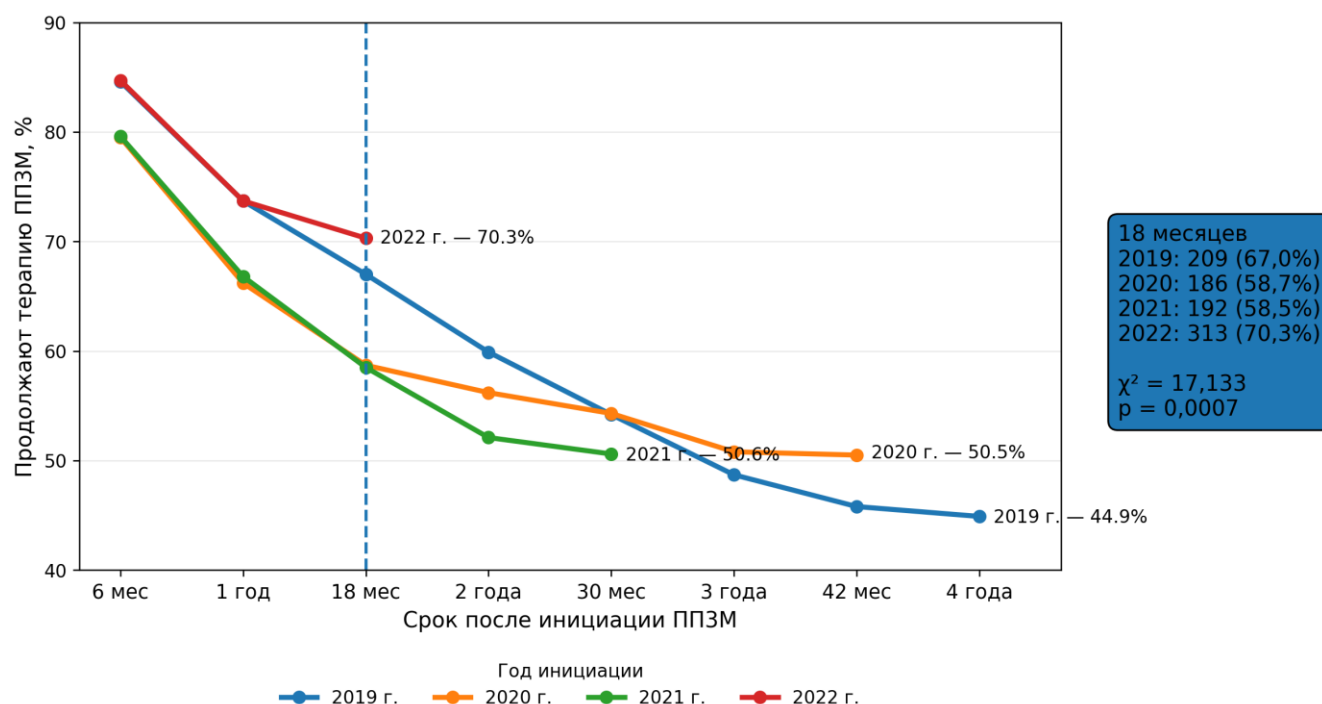


Рисунок 2 — Соотношение пациентов, продолжающих терапию ППЗМ после инициации с 2019 по 2023 гг.

Показатели прекращения терапии ППЗМ были сопоставлены с факторами снижения приверженности. В структуре причин прекращения терапии, представленных в табл. 5, в 2019 г. преобладали факторы, связанные с пациентом (37,8 %) и с терапией (35,5 %), в то время как к 2022 г. их доли снизились до 28,0 % и 15,9 % соответственно, что связано с повышением адресности оказания психиатрической помощи, развитием фармакоориентированности, внедрением психообразовательных мероприятий.

Влияние факторов, связанных с врачом, также снизилось с 15,7 % в 2019 г. до 5,3 % в 2022 г., в то время как роль социальных факторов возросла: в 2019 г. их доля в прекращении терапии составляла 11,0 %, в 2022 г. — 50,8 %, что могло быть обусловлено пандемией коронавирусной инфекции (Бравве Л. В., Захарова Н. В., 2022; Selten J.-P. et al., 2016; Kowalski K., Misiak B., 2023) и прочими макросоциальными проблемами (Selten J.-P. et al., 2016).

Таблица 5 — Факторы снижения приверженности к терапии у пациентов сплошной выборки, прекративших прием ППЗМ

Факторы	2019		2020		2021		2022	
	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>n</i>	<i>f</i>
Связанные с пациентом	65	37,8 %	51	32,5 %	42	25,9 %	37	28,0 %
Связанные с терапией	61	35,5 %	43	27,4 %	35	21,6 %	21	15,9 %
Связанные с врачом	27	15,7 %	16	10,2 %	12	7,4 %	7	5,3 %
Связанные с окружением	19	11,0 %	47	29,9 %	73	45,1 %	67	50,8 %
Всего	172	100,0 %	157	100,0 %	162	100,0 %	132	100,0 %

Примечание: *n* – численность (абсолютное значение); *f* – доля (%).

Несмотря на объявление о завершении пандемии COVID-19, исследования адаптации и стратегий преодоления дистресса в постпандемийную эру указывают на недостаточность этих процессов при относительно высокой распространенности отсроченных негативных последствий COVID-19. Постпандемический физиологический и психосоциальный дистресс, проявляющийся в продолжительных эпизодах депрессии, тревоги и снижении качества жизни, а также связанных с пандемией нефармацевтических мер общественного здравоохранения (таких как изоляция, карантинные меры, информационные кампании) изменяют обычные паттерны личностно-средового взаимодействия, на что указывает не только увеличение роли факторов, связанных с окружением, но и некоторое увеличение влияния факторов, связанных с пациентом, в 2022 году (28 %).

Разработка методов выявления и преодоления дистресса в постпандемийную эру (TMSCT) (Gouin J. P. et al., 2023; Liu J. Y. et al., 2023; Kustanti C. Y. et al., 2023) подчеркивает значимость данного аспекта как одного из ведущих среди внешних факторов, влияющих, в том числе, на пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

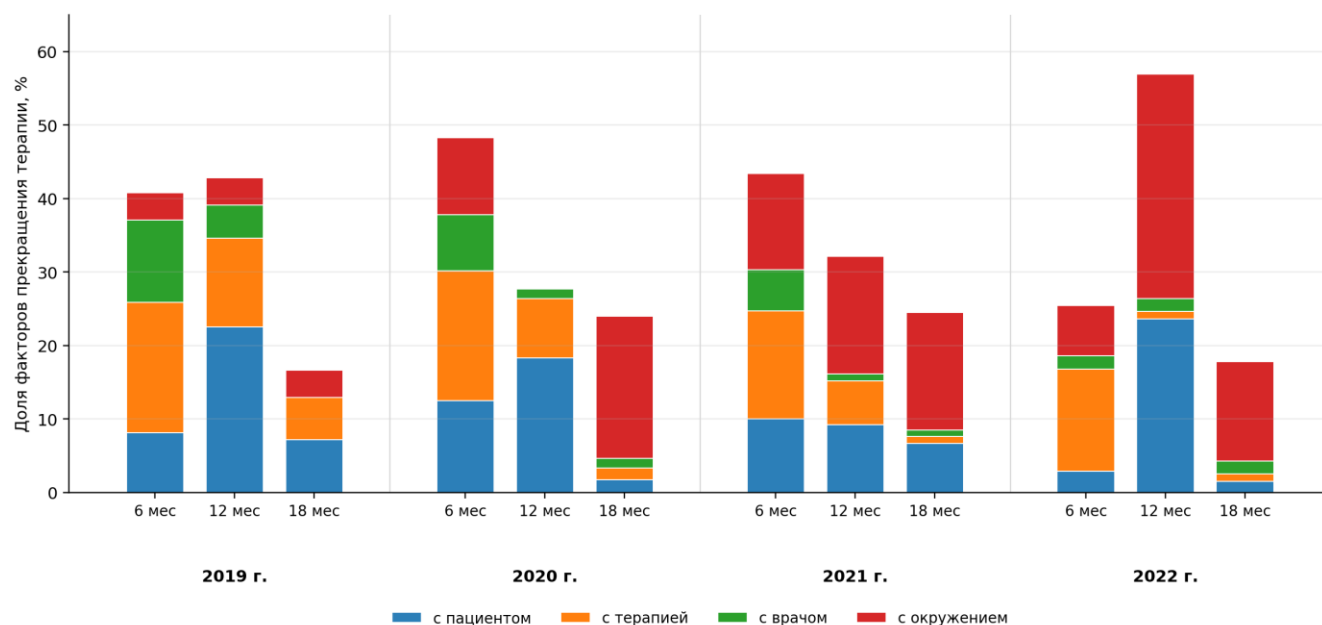


Рисунок 3 — Соотношение факторов прекращения терапии с количеством пациентов, прекративших терапию ППЗМ на временных отрезках (6, 12, 18 месяцев).

При анализе факторов прекращения терапии ППЗМ через 6 месяцев, 12 месяцев и 18 месяцев после инициации выявлены годовые различия (рис. 3).

В 2019 г. через 6 месяцев после инициации преобладали факторы, связанные с терапией (17,8 %), тогда как через 12 месяцев ведущими становились факторы, связанные с пациентом (22,5 %). Сходная закономерность отмечалась в когорте 2020 г.: через 6 месяцев чаще регистрировались факторы, связанные с терапией (17,7 %), а через 12 месяцев — факторы, связанные с пациентом (18,3 %).

В 2021 г. структура факторов обрыва терапии была иной: уже через 6 месяцев наряду с факторами, связанными с терапией (14,7 %) и пациентом (10,0 %), заметную роль играли факторы, связанные с окружением (13,1 %). Через 12 и 18 месяцев вклад факторов окружения оставался высоким и составлял по 16,0 %. В 2022 г. влияние факторов окружения было наиболее выраженным через 12 месяцев после инициации терапии (30,5 %), при одновременном увеличении доли факторов, связанных с пациентом (23,6 %).

Сокращение частоты обрыва терапии ППЗМ, связанное с идентифицированными факторами, обусловлено улучшением работы

психиатрической службы г. Москвы, адаптации терапевтических подходов, соответствующих актуальным клиническим протоколам и стандартам оказания помощи, повышением квалификации врачей-психиатров и среднего медицинского персонала, акцентом на значимости противорецидивной терапии при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра, а также расширением охвата психообразования пациентов.

Вероятно, комплексное влияние факторов, связанных с терапией и пациентом, наряду с увеличением роли факторов внешнего окружения в 2020–2021 гг. обусловили обнаруженные различия в динамике прекращения терапии между пациентами, инициированными в 2019 и 2022 гг., и пациентами, инициированными ППЗМ в 2020–2021 гг. (рис. 3).

Наряду с исследованием причин обрыва терапии проводился анализ влияния клинических параметров на динамику продолжительности противорецидивной терапии ППЗМ. Отмечено, что в 2020 г. сравнительно большая доля пациентов со смешанным типом шизоаффективного расстройства получала терапию ППЗМ (15,4 %), при этом в остальные годы доля таких больных составляла менее 10 % ($p = 0,085$). Треть пациентов (28,3 %), прекративших терапию через 1,5 года после инициации в 2020 г., также имели диагноз F25.2, при том, что в 2019 г. доля таких пациентов составляла 9,7 %, в 2021 г. — 12,1 %, в 2022 г. — 10,1 %.

Терапия ППЗМ в 2020 г. сопровождалась максимальной частотой госпитализаций в сравнении с 2019, 2021 и 2022 гг. ($p < 0,05$).

В 2021 и 2022 г. отмечено снижение частоты госпитализаций у пациентов по мере продолжения терапии ППЗМ (таблица 6), в то время как инициированные в 2020 г. как через 6, так и 12 месяцев наиболее часто получали лечение в круглосуточном стационаре.

Более того, пациенты, инициированные в 2019 г., также чаще направлялись на лечение через 1,5 года терапии ППЗМ – т. е. в середине 2020 года. Данные об увеличении частоты госпитализаций при пандемии совпадают с данными литературы (Tzur Bitan D. et al., 2021; Dho-Nagy E. A. et al., 2024).

Таблица 6 — Среднее количество госпитализаций пациентов, прекративших терапию ППЗМ на временных отрезках в 0,5, 1 и 1,5 года терапии.

		2019	2020	2021	2022
ЧГ все, <i>M ± S.E. Mean</i>	0,5 лет терапии	2,61 ± 0,4	3,6 ± 0,5	2,88 ± 0,3	2,5 ± 0,2
ЧГ в круглосуточный стационар, <i>M ± S.E. Mean</i>		0,95 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1
ЧГ в дневной стационар, <i>M ± S.E. Mean</i>		1,66 ± 0,3	2,4 ± 0,4	1,8 ± 0,3	1,4 ± 0,2
ЧГ все, <i>M ± S.E. Mean</i>	1 год терапии	2,34 ± 0,1	2,62 ± 0,3	2,51 ± 0,1	2,3 ± 0,2
ЧГ в круглосуточный стационар, <i>M ± S.E. Mean</i>		0,72 ± 0,2	1,2 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,7 ± 0,1
ЧГ в дневной стационар, <i>M ± S.E. Mean</i>		1,41 ± 0,1	1,15 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,35 ± 0,2
ЧГ все, <i>M ± S.E. Mean</i>	1,5 года терапии	2,57 ± 0,5	2,39 ± 0,2	2,29 ± 0,4	2,12 ± 0,3
ЧГ в круглосуточный стационар, <i>M ± S.E. Mean</i>		1,12 ± 0,3	0,96 ± 0,1	1,09 ± 0,2	0,89 ± 0,2
ЧГ в дневной стационар, <i>M ± S.E. Mean</i>		1,45 ± 0,3	1,43 ± 0,2	1,21 ± 0,3	1,01 ± 0,3

Примечание: ЧГ – частота госпитализаций, n – численность (абсолютное значение); f – доля (%), M – среднее арифметическое; S.E. Mean – стандартная ошибка среднего; p – уровень значимости

Высокая частота прекращения терапии, большее количество госпитализаций, существенный удельный вес факторов, связанных с терапией, пациентом и окружающей средой в 2020 г. указывают на значимое влияние пандемии COVID-19 на терапевтический ответ у больных с расстройствами шизофренического спектра, инициируемых пролонгированными антипсихотическими препаратами сверхдлительного действия. Связана ли пандемия COVID-19 с трансформацией и патоморфозом клинической картины РШС, изменением переносимости антипсихотических препаратов либо доминирующим влиянием средовых факторов (Бравве Л. В., Захарова Н. В., 2022; Tzur Bitan D. et al., 2021; Kowalski K., Misiak B., 2023) на клинику расстройств и эффективность терапии — вопрос, выходящий за рамки данного исследования. Одни исследования показали высокую вероятность

развития новых случаев психозов, ассоциированных с COVID-19, отмечая возможную связь между вирусом SARS-CoV-2 и риском развития шизофреноформных состояний (Бравве Л. В., Захарова Н. В., 2022; Mohan S. et al., 2021), другие отмечали высокую вероятность неблагоприятных исходов и смертность среди пациентов с РШС в связи с низким качеством жизни, нарушением социального функционирования, высокой распространенностью коморбидной соматической патологии и вредных привычек, а также низкой обращаемостью за медицинской помощью (Zhand N., Joober R., 2021; Kowalski K., Misiak B., 2023). Также было обнаружено увеличение риска тромбоэмболических осложнений (в том числе, ТЭЛА и тромбоза глубоких вен), ассоциированного с коронавирусной инфекцией у пациентов с РШС, особенно при терапии АП 2 генерации (Dho-Nagy E. A. et al., 2024).

Для уточнения факторов, влияющих на продолжительность терапии ППЗМ в общей совокупности пациентов с расстройствами шизофренического спектра г. Москвы, было проведено поперечное исследование сплошной когорты.

В сплошной когорте больных, получающих терапию ППЗМ, преобладали пациенты с параноидной шизофренией (69,3 %) эпизодическим с нарастающим дефектом типом течения (46,8 %) (таблица 7). Пациенты с непрерывным типом течения параноидной шизофрении составляли 16,4 %, с периодом наблюдения менее года — 2,6 %.

Доля пациентов с шизоаффективными расстройствами составила 16,8 %, среди которых преобладали больные со смешанным типом шизоаффективного расстройства (10,2 %). Доля пациентов с депрессивным типом шизоаффективного расстройства составляла 3,5 %, маниакальным типом — 2,8 %.

Среди пациентов, получающих терапию пролонгированным препаратом палиперидона сверхдлительного действия, 9 % имели шизотипическое расстройство. Острые и транзиторные психотические расстройства обнаруживались у 0,8 % больных, среди которых 0,5 % приходилось на острое шизофреноформное психотическое расстройство.

Таблица 7 — Распределение по нозологиям среди пациентов сплошной выборки

Диагноз	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>p</i>
Шизофрения (F20)	1026	73,2%	<0,0001
<i>Параноидная шизофрения (F20.0)</i>	972	69,3 %	
непрерывный тип течения (F20.00)	230	16,4 %	
эпизодический с нарастающим дефектом тип течения (F20.01)	656	46,8 %	
эпизодический со стабильным дефектом тип течения (F20.02)	49	3,5 %	
период наблюдения менее года (F20.09)	37	2,6 %	
<i>Другие формы шизофрении (F20.1 – F20.9)</i> <i>доля любого диагноза <0,2 %</i>	54	3,9 %	
Шизотипическое расстройство (F21)	126	9%	
Неврозоподобная шизофрения (F21.3)	21	1,5 %	
Психопатоподобная шизофрения (F21.4)	18	1,3 %	
Шизотипическое расстройство (F 21.8)	83	5,9 %	
<i>Другие формы шизофрении (F21.1 – F21.9)</i> <i>доля любого диагноза <0,2 %</i>	4	0,3 %	
Хронические бредовые расстройства (F22)	3	0,2 %	
Острые и транзиторные психотические расстройства	11	0,8 %	
Острое шизофреноформное (шизофреноподобное) психотическое расстройство (F 23.20)	7	0,5 %	
<i>Другие формы ОиТПР (F23.0 – F23.8)</i> <i>доля любого диагноза <0,2 %</i>	4	0,3 %	
Шизоаффективные расстройства	236	16,8 %	
Шизоаффективное расстройство, маниакальный тип (F25.0)	39	2,8 %	
Шизоаффективное расстройство, депрессивный тип (F25.1)	49	3,5 %	
Шизоаффективное расстройство, смешанный тип (F25.2)	143	10,2 %	
Другие шизоаффективные расстройства (F25.8)	5	0,3 %	
Всего	1402	100 %	

Примечание: n- численность (абсолютное значение); f – доля (%), p- уровень значимости

Пациенты с хроническими бредовыми расстройствами практически не получали терапию ППЗМ и составляли 0,2 % от сплошной выборки (таблица 7).

Среднее количество проведенных инъекций ПП1М до перевода на терапию ПП3М в исследуемой выборке составляло $4,04 \pm 0,2$, среднее количество инъекций ПП3М — $4,45 \pm 0,1$ ($p=0,004$), т.е. средний период наблюдения каждого пациента сплошной выборки, получающего терапию ПП3М, составлял 12 месяцев, и основные результаты и выявленные закономерности данного исследования в поперечном срезе будут описывать годовую или «краткосрочную» динамику терапевтических исходов.

Таблица 8 — Среднее количество инъекции ПП1М и ПП3М в сплошной выборке

	Пол		Критерий MW U, p
	Мужчины	Женщины	
ПП1М, $M \pm S.E.Mean$	$3,86 \pm 0,22$	$4,26 \pm 0,26$	0,206
ПП3М, $M \pm S.E.Mean$	$4,5 \pm 0,13$	$4,3 \pm 0,14$	0,514

Примечание: M –среднее; $S.E.Mean$ – стандартная ошибка среднего; MW U – Mann-Whitney U test, U критерий Манна-Уитни

Статистически значимых различий по длительности терапии пролонгированными препаратами палиперидона между пациентами мужского и женского пола не выявлено (таблица 8), что совпадало с данными других исследований (Carpiniello B., Pinna F., 2016; Kishimoto T. et al., 2018).

Данные о схемах терапии пролонгированными препаратами ПП включали полный диапазон терапевтических доз: от 50 мг-экв до 150 мг-экв для ПП1М, от 175 мг-экв до 525 мг-экв для ПП3М.

Медианы доз (получаемые 50 % пациентов выборки) составляли для ПП1М – 75 мг-экв., для ПП3М – 263 мг-экв, 75 % выборки (III квартиль) получали терапию ПП1М в дозе 100 мг-экв, ПП3М – 350 мг-экв. 150 мг-экв ПП1М получало 6,9 %, 525 мг-экв ПП3М — 14,8 % пациентов. При этом доза ПП3М коррелировала с дозой ПП1М ($\chi^2 = 398,341$, $df = 16$, $p = 0,000$).

Согласно критерию Краскела-Уоллиса (KW), тяжесть заболевания была связана с дозами ПП3М (KW, $p=0,000$).

Таблица 9 — Распространенность доз ППЗМ в зависимости от ведущего синдрома при обострении

ППЗМ	Не получает	175 мг-экв	263 мг-экв	350 мг-экв	525 мг-экв	Всего
	323	143	268	455	213	1402
	23 %	10,2 %	19,1 %	32,5 %	15,2 %	100 %
Неврозоподобный	42	30	0	0	0	72
	3 %	2,1 %	0 %	0 %	0 %	5,1 %
Психопатоподобный	34	28	34	5	0	101
	2,4 %	2	2,4 %	0,4 %	0 %	7,2 %
Аффективно-бредовой	142	35	192	168	17	554
	10,1 %	2,5 %	13,7 %	12 %	1,2 %	39,5 %
Галлюцинаторно-бредовой	61	50	42	264	142	559
	4,4 %	3,6 %	3 %	18,8 %	10,1 %	39,9 %
Парафренный	8	0	0	18	32	58
	0,5 %	0 %	0 %	1,3 %	2,3 %	4,1 %
Кататонический	18	0	0	0	11	29
	1,3 %	0 %	0 %	0 %	0,8 %	2,1 %
Кататоно-бредовой	18	0	0	0	11	29
	1,3 %	0 %	0 %	0 %	0,8 %	2,1 %

Примечание: *n* – численность (абсолютное значение); *f* – доля (%), *p* – уровень значимости

Более высокие дозы ППЗМ, согласно таблице 9, сравнительно чаще назначались пациентам с галлюцинаторно-бредовым синдромом при обострении: 525 мг-экв получали 142 пациента (10,1 %), 350 мг-экв – 264 (18,8 %), в то время как при превалирующем аффективно-бредовом синдроме пациенты с расстройствами шизофренического спектра сравнительно чаще получали ППЗМ в дозах 263 мг-экв – 192 пациента (13,7 %) и 350 мг-экв – 168 пациентов (12 %).

Пациенты с неврозоподобной и психопатоподобной симптоматикой лечились низкими и средними дозами ППЗМ, пациенты с парафренной — средними и высокими, кататонической и кататоно-бредовой симптоматикой в структуре обострения — либо не получали терапии ППЗМ, либо получали его в дозе 525 мг-экв.

Таблица 10 — Распространенность доз ППЗМ при различных типах ремиссии

ППЗМ	Не получает	175 мг-экв	263 мг-экв	350 мг-экв	525 мг-экв	Всего
	323	143	268	455	213	1402
	23 %	10,2 %	19,2 %	32,4 %	15,2 %	100 %
Полная редукция продуктивной психопатологической симптоматики	14	140	237	283	3	677
	1 %	10 %	16,9 %	20,2 %	0,2 %	48,3 %
Неполная редукция продуктивной психопатологической симптоматики	99	0	31	169	154	453
	7 %	0 %	2,3 %	12 %	11 %	32,3 %
Отсутствие редукции продуктивной психопатологической симптоматики	210	3	0	3	56	272
	15 %	0,2 %	0 %	0,2 %	4 %	19,4 %

Примечание: *n*- численность (абсолютное значение); *f*– доля (%), *p*- уровень значимости

Полная редукция продуктивной психопатологической симптоматики ($n = 677$) чаще отмечалась при дозах 263–350 мг-экв, неполная редукция ($n = 453$) — при дозах 350–525 мг-экв, отсутствие ($n = 272$) — при дозе 525 мг-экв (20,6 %) и при отсутствии терапии ППЗМ в результате ее прекращения (77,2 %) (таблица 10).

В сплошной выборке терапия только препаратами палиперидона (монотерапия) наблюдалась в 565 (40,6 %), комбинированная — в 837 терапевтических схемах (59,4 %), что согласуется в фармакоэпидемиологическими результатами исследований распространенности полифармации при терапии пролонгированными формами палиперидона некоторых исследователей: в исследовании Е. Б. Любова и соавторов (2019) 58,1 % пациентов получили дополнительные ЛС на фоне терапии ПП. При этом, в исследовании Q. Cai et al. (2019) распространенность антипсихотической полифармации при терапии пролонгированными препаратами ПП составляла 41,8 %, а в исследовании С. F. Chiou et al. (2015) — 89,5 %.

Таблица 11 — Распространенность моно- и комбинированной терапии в схемах в зависимости от доз пролонгированных препаратов ПП

Препарат	Дозировка (мг-экв)		Монотерапия	Комбинированная терапия	Всего	Критерий, <i>p</i>
ПП1М	Данные отсутствуют*	<i>n</i>	121	139	260	$\chi^2=15,136$, df = 4, p = 0,004
		<i>f</i>	46,4%	53,6%	100%	
	50 мг-экв	<i>n</i>	40	35	75	
		<i>f</i>	52,8%	47,2%	100%	
	75 мг-экв	<i>n</i>	71	95	166	
		<i>f</i>	42,5%	57,5%	100%	
	100 мг-экв	<i>n</i>	123	249	372	
		<i>f</i>	33%	67%	100%	
	150 мг-экв	<i>n</i>	21	78	99	
		<i>f</i>	21,3%	78,7%	100%	
Всего		<i>n</i>	376	596	972	
		<i>f</i>	38,5%	61,5%	100%	
ПП3М	Не получает	<i>n</i>	158	165	323	$\chi^2=14,147$, df = 4, p = 0,007
		<i>f</i>	49%	51%	100%	
	175 мг-экв	<i>n</i>	55	88	143	
		<i>f</i>	38,2%	61,8%	100%	
	263 мг-экв	<i>n</i>	120	148	268	
		<i>f</i>	45%	55%	100%	
	350 мг-экв	<i>n</i>	173	282	455	
		<i>f</i>	38,1%	61,9%	100%	
	525 мг-экв	<i>n</i>	59	154	213	
		<i>f</i>	27%	73%	100%	
Всего		<i>n</i>	565	837	1402	
		<i>f</i>	40,6 %	59,4%	100%	

Примечание: n - численность (абсолютное значение); f – доля (%); χ^2 -Хи-квадрат (Chi-square); df – степени свободы (degrees of freedom); p – уровень значимости (p -value, significance)

Монотерапия преобладала лишь на фоне терапии ПП1М дозировкой 50 мг-экв. Согласно таблице 11, при назначении ПП1М и ПП3М в других дозах превалировала комбинированная терапия, причем распространенность комбинированной терапии росла пропорционально дозе препарата ПП и тяжести состояния пациента.

Таблица 12 — Распространенность дополнительных препаратов при терапии пролонгированными формами ППЗМ

			Критерий, p
Антипсихотические препараты первой генерации	n	164	$\chi^2=56,681$, $df = 5$, $p < 0,0001$
	f	11,7%	
Антипсихотические препараты второй генерации	n	244	
	f	17,4%	
Антидепрессанты	n	282	
	f	20,1%	
Тимостабилизаторы	n	282	
	f	20,1%	
Корректоры	n	327	
	f	23,3%	
Анксиолитики	n	135	
	f	9,6%	

Примечание: n – численность (абсолютное значение); f – доля (%); χ^2 – Хи-квадрат (Chi-square); df – степени свободы (degrees of freedom); p – уровень значимости (p -value, significance)

Среди дополнительных назначений преобладали корректоры (23,3 %), однако, их получало менее четверти пациентов (таблица 12). 20,1 % пациентов получали препараты антидепрессивного действия или тимостабилизаторы. АВП получало 17,8 %, АПП — 11,7 %, препараты анксиолитического действия — 9,6 % сплошной выборки.

Потребность в дополнительном назначении тимостабилизаторов возрастала с повышением дозировок ППЗМ.

При терапии ПП1М в дозе 50 мг-экв лишь 11,1 % пациентов получал нормотимики, на 75 мг-экв — 17,5 %, на 100 мг-экв – 24,6 %, а на 150 мг-экв — 34 % больных требовалась дополнительная терапия (таблица 13). Разница в потребности препаратов тимостабилизирующего действия в зависимости от доз ПП1М имела пограничную статистическую значимость ($p < 0,1$).

При терапии ППЗМ в дозе 175 мг-экв 14,7 % пациентов получали стабилизаторы настроения, при терапии 525 мг-экв ППЗМ — 26 %, однако, корреляций между назначением тимостабилизаторов и дозировками ППЗМ обнаружено не было ($p=0,216$).

Таблица 13 — Частота назначения тимостабилизаторов в терапевтических схемах в сочетании с дозами препаратов палиперидона пролонгированного действия

Препарат	Дозировка (мг-экв)		Тимостабилизаторы не назначены	Тимостабилизаторы назначены	Всего	Критерий, <i>p</i>
ПП1М	Данные отсутствуют	<i>n</i>	208	52	260	$\chi^2=8,438$, df = 4, p = 0,077
		<i>f</i>	80 %	20 %	100 %	
	50 мг-экв	<i>n</i>	66	9	75	
		<i>f</i>	88,9 %	11,1 %	100 %	
	75 мг-экв	<i>n</i>	137	29	166	
		<i>f</i>	82,5 %	17,5 %	100 %	
	100 мг-экв	<i>n</i>	280	92	372	
		<i>f</i>	75,4 %	24,6 %	100 %	
	150 мг-экв	<i>n</i>	65	34	99	
		<i>f</i>	66 %	34 %	100 %	
Всего		<i>n</i>	756	216	972	
		<i>f</i>	77,7 %	22,3 %	100%	
ПП3М	Не получает	<i>n</i>	263	60	323	$\chi^2=5,777$, df = 4, p = 0,216
		<i>f</i>	81,5 %	18,5 %	100 %	
	175 мг-экв	<i>n</i>	121	22	143	
		<i>f</i>	85,3 %	14,7 %	100 %	
	263 мг-экв	<i>n</i>	224	44	268	
		<i>f</i>	83,7 %	16,3 %	100 %	
	350 мг-экв	<i>n</i>	350	105	455	
		<i>f</i>	77 %	23 %	100 %	
	525 мг-экв	<i>n</i>	161	52	213	
		<i>f</i>	74 %	26 %	100 %	
Всего		<i>n</i>	1119	283	1402	
		<i>f</i>	79,8 %	20,2 %	100%	

Примечание: n - численность (абсолютное значение); f – доля (%); χ^2 -Хи-квадрат (Chi-square); df – степени свободы (degrees of freedom); p – уровень значимости (p -value, significance)

При терапии ПП3М в дозе 175 мг-экв 14,7 % пациентов получали стабилизаторы настроения, при терапии 525 мг-экв ПП3М — 26 %, однако, корреляций между назначением тимостабилизаторов и дозами ПП3М обнаружено не было ($p=0,216$).

Потребность в тимостабилизаторах в среднем выше при терапии ПП1М, чем ПП3М, что связано с увеличением продолжительности ремиссии, снижением амплитуды и выраженности симптоматики аффективного регистра по мере увеличения длительности противорецидивной терапии, а также может быть

связано с более выраженными тимостабилизирующими свойствами ППЗМ и согласуется с данными литературы (Быков Ю. В., Беккер Р. А., 2019; Ахметова Л. Ш., 2021).

Потребность в назначении корректоров также коррелировала с режимом дозирования пролонгированных препаратов палиперидона.

Таблица 14 — Частота назначения корректоров в терапевтических схемах в зависимости от доз препаратов палиперидона пролонгированного действия

Препарат	Дозировка (мг-экв)		Корректоры не назначены	Корректоры назначены	Всего	Критерий, <i>p</i>
ПП1М	Данные отсутствуют	<i>n</i>	206	54	260	$\chi^2=16,292$ df = 4, p = 0,003
		<i>f</i>	79,3 %	20,7 %	100 %	
	50 мг-экв	<i>n</i>	56	19	75	
		<i>f</i>	75 %	25 %	100 %	
	75 мг-экв	<i>n</i>	128	38	166	
		<i>f</i>	77,5 %	22,5 %	100 %	
	100 мг-экв	<i>n</i>	260	112	372	
		<i>f</i>	69,8 %	30,2 %	100 %	
	150 мг-экв	<i>n</i>	64	35	99	
		<i>f</i>	63,8 %	36,2 %	100 %	
Всего		<i>n</i>	714	258	972	
		<i>f</i>	73,5 %	26,5 %	100%	
ПП3М	Не получает	<i>n</i>	258	65	323	$\chi^2=11,404$ df = 4, p = 0,022
		<i>f</i>	80,1 %	19,9 %	100 %	
	175 мг-экв	<i>n</i>	114	29	143	
		<i>f</i>	79,7 %	20,3 %	100 %	
	263 мг-экв	<i>n</i>	213	55	268	
		<i>f</i>	79,8 %	20,2 %	100 %	
	350 мг-экв	<i>n</i>	350	105	455	
		<i>f</i>	77 %	23 %	100 %	
	525 мг-экв	<i>n</i>	140	73	213	
		<i>f</i>	64 %	36 %	100 %	
Всего		<i>n</i>	1075	32725	1402	
		<i>f</i>	76,7 %	23,3 %	100%	

Примечание: n - численность (абсолютное значение); f – доля (%); χ^2 -Хи-квадрат (Chi-square); df – степени свободы (degrees of freedom); p – уровень значимости (p -value, significance)

Если при терапии ППЗМ потребность возрастала скачкообразно от 23 % до 36 % с увеличением дозы до 525 мг-экв, то при терапии ПП1М рост потребности в корректорах отмечался начиная с дозы 100 мг-экв (с 22,5 % до 30,2 %).

Пациенты при терапии ПП1М чаще нуждались в коррекции экстрапирамидной симптоматики, чем при терапии ПП3М. Так, стабилизация пациента на терапии палиперидоном пролонгированного действия сопровождалась повышением переносимости фармакотерапии и снижением распространенности экстрапирамидных расстройств (таблица 14).

Выявленные различия статистически значимы, переносимость пролонгированных препаратов палиперидона коррелирует с дозой препарата и составляет от 20 до 37 %, что согласуется с данными литературы (Любов Е. Б. и соавт., 2019; Alphs L. et al., 2011; Zhang F. et al., 2015; Zhao J. et al., 2017).

При этом профиль переносимости ПП3М более благоприятен и характеризуется распространенностью ЭПС, не превышающей 23 % при режимах дозирования ниже 525 мг-экв. Треть пациентов на ПП1М обнаруживают наличие экстрапирамидной симптоматики на дозе 100 мг-экв и выше. В отношении выраженности побочных неврологических эффектов дозы 100 мг-экв ПП1М и 350 мг-экв ПП3М, вероятно, не являются эквивалентными.

Антипсихотические препараты первого поколения назначались в 11–12 % при терапии препаратами палиперидона пролонгированного действия.

При этом наибольшая частота назначений АПП отмечалась при терапии 150 мг-экв ПП1М и составляла 27,7 % (таблица 15). При терапии 525 мг-экв распространенность АПП составляла 22 %. На фоне терапии 75 мг-экв ПП1М — 16,2 %, 350 мг-экв ПП3М — 12,4 %, что указывает на улучшение клинического состояния и качество ремиссии при увеличении длительности противорецидивной терапии.

Назначение антипсихотических препаратов второго поколения также коррелировало с дозами ПП1М и ПП3М.

Таблица 15 — Частота назначения антипсихотических препаратов первой генерации в терапевтических схемах

Препарат	Дозировка (мг-экв)		АПП не назначены	АПП назначены	Всего	Критерий, p
ПП1М	Данные отсутствуют*	n	250	10	260	$\chi^2=24,650$ $df = 4,$ $p = 0,000$
		f	96 %	4 %	100 %	
	50 мг-экв	n	73	2	75	
		f	97,2 %	2,8 %	100 %	
	75 мг-экв	n	139	27	166	
		f	83,8 %	16,2 %	100 %	
	100 мг-экв	n	332	40	372	
		f	89,4 %	10,6 %	100 %	
Всего		n	865	107	972	
		f	89 %	11 %	100%	
ПП3М	Не получает	n	299	24	323	$\chi^2=15,297df = 3,$ $p = 0,004$
		f	92,5 %	7,5 %	100 %	
	175 мг-экв	n	133	10	143	
		f	92,7 %	7,3 %	100 %	
	263 мг-экв	n	238	30	268	
		f	89,1 %	10,9 %	100 %	
	350 мг-экв	n	399	56	455	
		f	87,6 %	12,4 %	100 %	
	525 мг-экв	n	165	48	213	
		f	78 %	22 %	14,8 %	
Всего		n	1234	168	1402	
		f	88 %	12 %	100%	

Примечание: n – численность (абсолютное значение); f – доля (%); χ^2 – Хи-квадрат (Chi-square); df – степени свободы (degrees of freedom); p – уровень значимости (p -value, significance)

При терапии дозами выше 100 мг-экв ПП1М и выше 350 мг-экв ПП3М АВП назначались достоверно чаще, чем при более низких дозах пролонгированного препарата (таблица 16). Потребность в АВП на фоне терапии ПП1М и ПП3М в среднем составляла 17–17,5 % и была сопоставима на эквивалентных дозах.

Таблица 16 — Частота назначения антипсихотических препаратов второй генерации в терапевтических схемах

Препарат	Дозировка (мг-экв)		АВП не назначены	АВП назначены	Всего	Критерий, p
ПП1М	Данные отсутствуют*	n	219	41	260	$\chi^2=11,906$ df = 4, p = 0,018
		f	84 %	16 %	100 %	
	50 мг-экв	n	70	4	75	
		f	94 %	6 %	100 %	
	75 мг-экв	n	149	17	166	
		f	90 %	10 %	100 %	
	100 мг-экв	n	289	83	372	
		f	77,7 %	22,3 %	100 %	
ПП3М	150 мг-экв	n	75	24	99	$\chi^2=11,667$ df = 4, p = 0,020
		f	74,5 %	25,5 %	100 %	
	Всего	n	802	170	972	
		f	82,5 %	17,5 %	100%	
	Не получает	n	279	44	323	
		f	86,3 %	13,7 %	100 %	
	175 мг-экв	n	129	14	143	
		f	89,9 %	10,1 %	100 %	
ПП3М	263 мг-экв	n	231	37	268	$\chi^2=11,667$ df = 4, p = 0,020
		f	86 %	14 %	100 %	
	350 мг-экв	n	358	97	455	
		f	78,8 %	21,2 %	100%	
	525 мг-экв	n	161	52	213	
		f	75 %	25 %	100 %	
	Всего	n	1158	244	1402	
		f	82,6 %	17,4 %	100%	

Примечание: n - численность (абсолютное значение); f – доля (%); χ^2 -Хи-квадрат (Chi-square); df – степени свободы (degrees of freedom); p – уровень значимости (p-value, significance)

Потребность в дополнительном назначении препаратов анксиолитического действия не зависела от длительности течения заболевания ни при терапии ПП1М ($\chi^2=1,169$; df = 4, p = 0,883), ни при терапии ПП3М ($\chi^2=5,140$; df = 4, p = 0,273).

Антидепрессанты назначались с одинаковой частотой как при терапии ПП1М в различных дозах ($\chi^2=1,767$; df = 4, p = 0,778), так и при терапии ПП3М ($\chi^2=2,065$; df = 4, p = 0,724).

Таким образом, в качестве фармакоэпидемиологических критериев стабилизации состояния на противорецидивной терапии пролонгированными препаратами палиперидона можно отметить снижение потребности в

тимостабилизаторах, корректорах и антипсихотических препаратах первого поколения. Пациенты, чье клиническое состояние оценивалось врачами как стабильное для перевода на препарат более длительного действия, демонстрировали снижение выраженности продуктивной симптоматики, снижение выраженности экстрапирамидных расстройств и уменьшение амплитуды аффекта. При этом, как на терапии ПП1М, так и на терапии ПП3М сохранялась и могла усиливаться тревожно-депрессивная симптоматика.

Актуализация депрессивной симптоматики при длительной противорецидивной терапии препаратами палиперидона могла быть обусловлена смещением клинической картины в сторону преобладания аффективных нарушений (Смулевич А. Б., 2007), а также свидетельствовать о развитии частичной критики к заболеванию (Иржевская В. П. и соавт., 2009; Мазо Г. Э., Горбачев С. Е., 2009). Отчасти депрессивная симптоматика могла быть обусловлена повышением уровня пролактина (Горобец Л. Н., Мазо Г. Э., 2017), однако, сопряженность ее развития с увеличением вероятности благоприятного исхода и продолжении терапии ПП3М (табл. 17) указывает больше на влияние психопатологических и психологических факторов, нежели нейроэндокринных.

При изучении исходов терапии были выявлены некоторые диагностические корреляты продолжения терапии ПП3М после инициации или ее отмены. Стабильность психического состояния отмечалась в группе пациентов, которым на момент инициации терапии палиперидоном был установлен диагноз F20.094, «Параноидная шизофрения, период наблюдения менее года, неполная ремиссия», психофармакологическая коррекция проводилась препаратами палиперидона с момента манифестации психотического расстройства, перевод на ПП3М осуществлялся через 2–4 месяца. Пациенты данной когорты получали ПП3М от 1 до 3 лет, без указаний на ухудшение состояния и смены терапии. Пациенты с диагнозом F 25.01 («Приступообразная шизофрения, шизоаффективный вариант, маниакальный тип») чаще продолжали терапию ПП3М, в виде комбинированной и монотерапии. Отмечена высокая доля пациентов с диагнозом F 25.11 («Приступообразная шизофрения, шизоаффективный вариант, депрессивный

тип»), продолжавших терапию ППЗМ преимущественно в комбинации с препаратами антидепрессивного действия.

С неблагоприятным терапевтическим исходом коррелировал диагноз: F 25.21 — «Приступообразная шизофрения, шизоаффективный вариант, смешанный (биполярный) аффективный тип».

Пациенты с шизофренией получали ППЗМ как в виде монотерапии (чаще при приступообразном течении), так и в виде комбинированной терапии. Исходы определялись ведущим синдромом на момент обострения, качеством ремиссии, были связаны с терапевтическими тактиками, дозировками, дополнительными препаратами.

В рамках исследования сплошная когорта, включающая 1 402 пациентов, была разделена на группы на основе двух основных параметров: первый касался исхода инициации, включая продолжение терапии ППЗМ, перевод на ПП1М или таблетированный (оральный) палиперидон (ПО), прекращение применения препаратов палиперидона; второй параметр характеризовался режимом терапии — моно- или комбинированной. Так было сформировано 3 группы больных, каждая из которых объединяла пациентов с определенными клинико-феноменологическими и терапевтическими особенностями. Основные различия между группами представлены в таблице 17.

Первая группа включал всех больных (524 пациента), продолжающих прием ППЗМ (100%) в режиме монотерапии (100 %) — «благоприятный исход на монотерапии». Отличительными характеристиками пациентов были более старший возраст ($39,1 \pm 0,7$ лет), преобладание терапии ППЗМ в средних терапевтических дозах более 1 года, более легкое течение расстройства. В клинической картине обострения превалировал аффективно-бредовой синдром (72 %) и неврозоподобный (14 %). Полная редукция продуктивной психопатологической симптоматики достигнута у 95 %, частичная редукция — у 4,7 % пациентов.

Таблица 17 — Клинико-терапевтические корреляты исходов после перевода на ППЗМ

Параметр	Группа 1, n=524	Группа 2, n=629	Группа 3, n=249	Критерий, p
Исход, %	Продолжение терапии ППЗМ – 100 %	Продолжение терапии ППЗМ – 100 %	Перевод на ПП1М или ПО - 21,7 % Прекращение терапии ПП – 78,3 %	$\chi^2=676,000$ df = 2 p =0,000
Терапия, %	Монотерапия -100%	Комбинированная терапия – 100 %	Монотерапия – 16,7 % Комбинированная терапия – 83,3 %	$\chi^2=606,773$ df = 2 p =0,000
Ведущий синдром при обострении, %	Галлюцинаторно-бредовой – 14 % Аффективно-бредовой - 72 % Психопатоподобный – 0 % Неврозоподобный – 14 % Парафренный – 0 % Кататонический – 0 % Кататоно-бредовой – 0 %	Галлюцинаторно-бредовой – 53 % Аффективно-бредовой - 25 % Психопатоподобный – 10,3 % Неврозоподобный – 2,5 % Парафренный – 9,2 % Кататонический – 0 % Кататоно-бредовой – 0 %	Галлюцинаторно-бредовой – 61,4 % Аффективно-бредовой – 7 % Психопатоподобный – 9,2 % Неврозоподобный – 0 % Парафренный – 0 % Кататонический – 11,2 % Кататоно-бредовой – 11,2 %	p < 0,05
Редукция симптоматики	Полная – 95 % Неполная – 4,7 % Отсутствие – 0,3 %	Полная – 28,5 % Неполная – 64 % Отсутствие – 7,5 %	Полная – 0 % Неполная – 10,4 % Отсутствие – 89,6 %	p < 0,05
Частота обострений, $M \pm S.E. Mean$	1,5 ± 0,1	2,3 ± 0,2	3,1 ± 0,2	p = 0,01
Возраст, $M \pm S.E. Mean$	39,1 ± 0,7	38,6 ± 0,6	36,3 ± 0,96	KW t, p=0,021
Доза ППЗМ, %	175 мг-экв -24,2 % 263 мг-экв -30,4 % 350 мг-экв – 32,4 % 525 мг-экв – 13,9 %	175 мг-экв – 1,6 % 263 мг-экв – 18,6 % 350 мг-экв – 42,0 % 525 мг-экв – 37,8 %	175 мг-экв -12,4 % 263 мг-экв -19,2 % 350 мг-экв – 22,7 % 525 мг-экв – 15,6 %	$\chi^2=24,324$ df = 8 p =0,002
Дополнительная терапия, %	-	АПП – 20,1 % АВП – 28,1 % Тимостабилизаторы – 33,7 % Антидепрессанты – 37,3 % Анксиолитики – 18,2 % Корректоры – 40,9 %	АПП – 14,2 % АВП – 25,8 % Тимостабилизаторы – 27,5 % Корректоры – 28,3 %	p =0,000

Примечание: n- численность (абсолютное значение); f – доля (%); χ^2 -Хи-квадрат (Chi-square); KW t- критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) df – степени свободы (degrees of freedom); p – уровень значимости (p-value, significance)

Среднее количество госпитализаций в круглосуточный стационар в связи с обострениями составляло $1,5 \pm 0,1$ и было наименьшим. Пациенты не получали дополнительной терапии, а также чаще состояли под диспансерным или активным диспансерным наблюдением.

Вторая группа (629 пациентов) объединила пациентов, продолжающих терапию ППЗМ (100 %) в режиме комбинированной терапии (100 %) — «благоприятный исход на комбинированной терапии». Пациенты группы отличались от других наличием в схемах терапии антидепрессантов и анксиолитиков, превалированием АПП, АВП, корректоров и тимостабилизаторов, а также более высокими дозами ППЗМ (350 мг-экв и 525 мг-экв). Синдромальная структура больных группы была достаточно полиморфна, отмечено преобладание пациентов с галлюцинаторно-бредовым синдромом в структуре обострений (53 %), аффективно-бредовым (25 %), парафренным (9,2 %), психопатоподобным (10,3 %) синдромами, средней частотой обострений — $2,3 \pm 0,2$, полной (28,5 %) и частичной (64 %) редукцией продуктивной психопатологической симптоматики. Пациенты данной группы были сравнительно старше пациентов группы «неблагоприятного исхода», средняя длительность терапии ППЗМ превышала 12 месяцев, большинство пациентов находились под диспансерным или активным диспансерным наблюдением.

Третья группа включала всех пациентов (249 человек), прекративших терапию препаратами палиперидона пролонгированного действия (78,3 %) без указаний на достижение ремиссии, рекомендаций лечащего врача по прекращению терапии либо сменой базовой антипсихотической терапии, и вернувшихся к терапии ПП1М или ПО (21,7 %) после инициации ППЗМ — пациенты с «неблагоприятным исходом». Пациенты 3 группы чаще получали комбинированную терапию (83,3 %), однако, распространенность АПП, АВП, тимостабилизаторов и корректоров была ниже в сравнении с пациентами с благоприятным исходом на комбинированной терапии, а препараты антидепрессивного и анксиолитического действия отсутствовали. Средняя длительность терапии ППЗМ не превышала 6 месяцев, пациенты получали лечение

ППЗМ в сравнительно более низких дозах (175 мг-экв, 263 мг-экв). Больные 3 группы были моложе пациентов других кластеров, средний возраст составлял $36,3 \pm 0,96$. В отличие от пациентов других групп пациенты кластера «неблагоприятного исхода» обнаруживали преобладание галлюцинаторно-бредового синдрома (61,4 %), кататонические и кататоно-бредовые синдромы в структуре обострений, отсутствие редукции продуктивной психопатологической симптоматики (89,6 %). Средняя частота обострений составляла $3,1 \pm 0,2$. При этом, среди пациентов данного кластера отмечалось преобладание больных, получающих консультативно-лечебную помощь.

Так, первая группа объединил пациентов на монотерапии ППЗМ, которые продемонстрировали благоприятные исходы, включая высокую распространенность редукции позитивной психопатологической симптоматики, минимальное число госпитализаций. Эта группа характеризовалась старшим возрастом и более длительным применением противорецидивной антипсихотической терапии в средних дозах, что свидетельствует о стабильности их состояния. Вторая группа включала пациентов, продолжавших комбинированную терапию ППЗМ, требующих более высоких дозировок и дополнительного включения антипсихотиков, антидепрессантов и анксиолитиков в терапевтические схемы. Данная группа демонстрировала большую синдромальную полиморфность, сопоставимые с пациентами первой группы уровень достижения неполной редукции продуктивной психопатологической симптоматики и продолжительность противорецидивной терапии, что указывало на возможность успешного применения сверхдлительного палиперидона среди пациентов с более тяжелыми формами заболевания. Третья группа, состоящая из пациентов с неблагоприятным исходом, включала больных с прекращением терапии ППЗМ или переходом на другие формы палиперидона. Низкие дозы базовой антипсихотической терапии, отсутствие антидепрессантов и высокая частота обострений у более молодых пациентов указывают на необходимость пересмотра подходов к лечению этой подгруппы.

Анализ длительности получения терапии ПП1М перед переводом на ПП3М показал, что наиболее ранний перевод (после 1–2 инъекций ПП1М) наряду с устойчивой динамикой на терапии ПП3М наблюдался у больных при шизофрении с периодом наблюдения менее года, установленной на момент инициации (Шумакова Е. А., 2022).

Исследование перевода пациентов на ПП3М действия обнаружило следующие клинические корреляты и предикторы благоприятной динамики больных при терапии препаратом ПП3М, а также интересные особенности препарата палиперидона трехмесячного действия, отличающие его от препарата ПП1М.

Так, частота перевода пациентов с ПП1М на ПП3М составляла от 30,0 до 35,0 % и прогрессивно росла с 2019 по 2022 гг. Динамика инициации и прекращения терапии ПП3М была различной в зависимости от года инициации и определялась рядом факторов. В сплошной когорте, включающей 1 402 пациента, которым была инициирована терапия ПП3М после терапии ПП1М, частота прекращения терапии через полгода варьировала от 15,3 до 20,5 %, через год — от 26,3 до 33,8 %, через полтора года — от 29,7 до 41,5 %, что совпадает с данными литературы (Lin С. Н. et al., 2023). Причем, статистически значимые различия между частотами прекращения терапии ПП3М в зависимости от года инициации были обнаружены на точке — 1,5 года после перевода пациента с ПП1М на ПП3М.

Анализ причин прекращения терапии ПП3М показал, что если в 2019 г. преобладали факторы, связанные с пациентом (37,8 %) и терапией (35,5 %), то к 2022 г. их влияние снизилось до 28,0 % и 15,9 % соответственно, в то время как роль факторов, связанных с окружающей средой, возросла от 11,0 % до 50,8 %, что могло быть обусловлено пандемией коронавирусной инфекции и особенно прослеживается в динамике обрывов терапии в 2020 г., которая характеризуется не только стремительным ростом (20,5 % прекращений через 6 месяцев, 33,8 % — через 12, 41,3 % — через полтора года), но и наиболее высокой частотой госпитализаций пациентов, инициированных не только в 2020 г., но и в 2019 г., а также сравнительно высоким влиянием факторов, связанных с терапией (через 6

месяцев после инициации), пациентом — через 6 и 12 месяцев после инициации, и, в особенности, с окружающей средой, на обрыв противорецидивной терапии ППЗМ.

Данные, полученные в результате лонгитудинального исследования сплошной когорты пациентов с расстройствами шизофренического спектра, отражают фармакоэпидемиологические тенденции и переводят их в клинический контекст.

По результатам поперечного исследования сплошной когорты больных, где средний период наблюдения каждого пациента составлял 12 месяцев, были выявлены некоторые особенности противорецидивной терапии.

Дозы ППЗМ и потребность в дополнительных назначениях коррелировали с клиническими показателями — ведущим синдромом при обострении и параметрами ремиссии. Пациенты с превалирующим аффективно-бредовым синдромом чаще получали ППЗМ в средних терапевтических дозах, пациенты с галлюцинаторно-бредовым — в средних и высоких. Неврозоподобная, психопатоподобная и параноидная симптоматика в структуре расстройства чаще требовали низких и средних доз ППЗМ, парафреническая, кататоническая и кататонобредовая — высоких. Пациенты, получающие ППЗМ в дозах 263 мг-экв и 350 мг-экв (преимущественно в виде монотерапии) чаще имели указания на достижение полной или неполной редукции психопатологической симптоматики, терапия ППЗМ в дозе 525 мг-экв, наряду с высокой распространенностью комбинированной терапии, чаще соответствовала отсутствию редукции психопатологических симптомов. Однако, необходимо отметить, что пациенты, получающие терапию ППЗМ в дозах 350 мг-экв/ 525 мг-экв и дополнительную фармакотерапию, с превалирующей галлюцинаторно-бредовой симптоматикой и неполной редукцией психопатологической симптоматики также могли получать противорецидивную терапию ППЗМ на протяжении длительного периода времени без ухудшений состояния.

Распространенность комбинированной терапии росла с увеличением доз палиперидона. При этом, с увеличением длительности противорецидивной

терапии потребность в тимостабилизаторах, АПП и корректорах снижалась, что было связано с редукцией психотической симптоматики, снижением амплитуды аффективных колебаний и улучшением переносимости, и данные параметры могут выступать в качестве клинических критериев стабилизации пациента для перевода на пролонгированные препараты более длительного действия. Как на терапии ПП1М, так и на терапии ПП3М сохранялась и могла усиливаться тревожно-депрессивная симптоматика. Актуализация депрессивной симптоматики на фоне противорецидивной терапии ПП3М могла быть связана с «выходом из психоза» и рассматривалась в контексте постпсихотических депрессий, а также как фактор, свидетельствующий о более высокой степени осознания своего состояния у пациентов и сопряженный с благоприятным исходом. При этом, критически важным было не упустить из внимания развитие депрессивной симптоматики, которая носила атипичный характер, и провести коррекцию терапии.

Интересно отметить, что эквивалентные дозы ПП1М и ПП3М не всегда сопровождалась эквивалентной потребностью в дополнительных назначениях. Это могло быть связано с особенностями фармакокинетического профиля ПП3М, большей длительностью поддержания стабильной концентрации препарата и благоприятным профилем переносимости у пациентов, ранее стабилизированных на ПП1М. В литературе показано, что ПП3М сопоставим с ПП1М по эффективности и безопасности, а в отдельных наблюдательных исследованиях переход на ПП3М сопровождался снижением частоты некоторых нежелательных явлений, улучшением удовлетворенности лечением и сохранением терапевтической эффективности (Savitz A. J. et al., 2016; Mathews M. et al., 2018; Fernández-Miranda J. J. et al., 2021). Возможное влияние палиперидона на аффективную симптоматику подтверждается данными исследований ПП1М при шизоаффективном расстройстве, где препарат снижал риск психотических, депрессивных и маниакальных рецидивов (Fu D. J. et al., 2015; Greenberg W. M., Citrome L., 2015). Снижение потребности в дополнительной терапии и различия исходов лечения ПП3М в зависимости от нозологии и терапевтической тактики могли указывать на то, что при фармакодинамическом сходстве ПП1М и ПП3М их

клинический эффект в условиях реальной практики не является полностью тождественным. Возможно, временной фактор играл патопластическую роль, и это обуславливает актуальность исследования и внедрения пролонгированных препаратов более длительного действия.

Успешное ведение пациента на палиперидоне трёхмесячного действия было связано с некоторыми диагнозами и терапевтическими тактиками. К ним можно отнести раннее назначение ППЗМ при шизофрении с периодом наблюдения менее года в качестве монотерапии, маниакальный и депрессивный тип шизоаффективного расстройства, при этом, смешанный аффективный тип приступообразной шизофрении, наоборот, сопряжен с повышением вероятности неблагоприятного исхода — ранней отменой препарата, ухудшением состояния.

Данные результаты объясняются типологией Г. П. Пантелеевой и соавторов (2011), в которой шизоаффективный вариант приступообразной формы шизофрении отделялся от других форм шизоаффективных психозов. Пациенты с устойчивой, сформированной модальностью аффекта в структуре ШАП имели благоприятный исход на терапии пролонгированными препаратами палиперидона, в то время как пациенты со смешанным аффектом в структуре ШАП обнаруживали неблагоприятный исход на терапии палиперидоном.

Таким образом, можно предположить, что группа шизоаффективных расстройств (кодируемых в МКБ-10 – F25) негомогенна, терапевтическая динамика связана не с нозологией, а с феноменологической структурой состояний, что нельзя не учитывать при назначении противорецидивной терапии ППЗМ.

Определяющим параметром является не количество инъекций ППЗМ перед переводом, а стабилизация на нем ряда показателей: одинаковые дозы, констатация хорошего или удовлетворительного состояния больного на фоне терапии препаратами палиперидона, что соответствует данным ранее проведенных исследований и клиническим рекомендациям.

Вероятность благополучного перехода является высокой как при монотерапии, так и при комбинированной на всем диапазоне терапевтических доз ППЗМ. Более высокие дозы ППЗМ, в особенности, 525 мг-экв коррелируют с

увеличением потребности в дополнительной терапии, при этом данная терапевтическая стратегия не менее успешна, чем монотерапия. При отсутствии стабилизации состояния пациента на ПП1М назначение ПП3М может привести к ухудшению состояния, вынужденной смене терапии, госпитализации.

Предикторами благополучного перехода в режиме монотерапии являются превалирующий аффективно-бредовой синдром и нетяжелое течение расстройства с качественными ремиссиями. Пациенты с данными клиническими характеристиками длительно получали ПП3М в средних дозах, без указаний на ухудшение состояния и необходимости в дополнительных назначениях. Интересно отметить, что эти пациенты были сравнительно старше пациентов с менее благополучными исходами, их средний возраст составлял $39,1 \pm 0,7$ лет.

Благоприятный исход в режиме комбинированной терапии отмечается среди больных с галлюцинаторно- или аффективно-бредовыми синдромами, а также с парафренным, психопатоподобным и неврозоподобным в структуре обострений наряду с разным качеством ремиссии. Данные пациенты получали ПП3М в более высоких дозах и чаще других нуждались в дополнительных назначениях.

Прекращение терапии ПП3М, которое чаще отмечалось в течение полугода терапии, коррелировало с превалирующим галлюцинаторно-бредовым синдромом и отсутствием редукции психопатологической симптоматики, высокой долей комбинированной терапии среди пациентов при недостаточности или отсутствии назначения антидепрессантов и анксиолитиков, низкими дозами ПП3М и высокой частотой госпитализаций. Среди пациентов с шизоаффективным расстройством, прекративших терапию ПП3М, с высокой распространенностью отмечался смешанный характер приступообразования. Данные пациенты были самыми молодыми в сплошной когорте, их средний возраст составлял $36,3 \pm 0,96$ лет. Более молодой возраст, смешанный аффект при ШАР связаны с ранним обрывом терапии ПП3М после инициации, при этом 6 месяцев терапии являются критическим порогом, определяющим прогноз.

Пациенты, иницированные ПП3М, нуждаются в диспансерном наблюдении и чутком внимании со стороны амбулаторных служб, своевременном

отслеживании и коррекции нежелательных явлений, в особенности депрессии и тревоги, несмотря на удлинение интервала между инъекциями.

Таким образом, фармакоэпидемиологический метод позволяет изучить некоторые клинические и клинико-феноменологические особенности расстройств шизофренического спектра, а фармакоэпидемиологические тенденции подчеркивают важность интеграции полученных данных в клинический контекст для улучшения подходов к терапии расстройств шизофренического спектра.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ПРОДОЛЖИВШИХ И ПРЕКРАТИВШИХ ТЕРАПИЮ ППЗМ

При анализе научной литературы было выявлено ограниченное число исследований, в которых оценивалась эффективность ППЗМ у длительно болеющих пациентов с расстройствами шизофренического спектра. В исследовании J. J. Fernández-Miranda и соавт. (2021) было показано, что перевод длительно болеющих пациентов с тяжелым течением шизофрении с ПП1М на ППЗМ сопровождался сохранением эффективности терапии, приверженности лечению и удовлетворенности пациентов проводимой фармакотерапией. В работе K. Pungor и соавт. (2020), посвященной пациентам, переведенным с ПП1М на ППЗМ, рассматривалось влияние возраста и длительности заболевания на исходы терапии, при этом авторами была подчеркнута необходимость дальнейшего изучения долгосрочной эффективности и безопасности ППЗМ с учетом этих параметров.

Вместе с тем данные литературы в большей степени касаются преимуществ более раннего назначения пролонгированных форм палиперидона. Так, B. Brown и соавт. (2020) показали, что у пациентов с меньшей длительностью заболевания терапия пролонгированными формами палиперидона сопровождалась более благоприятными клиническими и социальными исходами по сравнению с пациентами с длительным течением заболевания. M. P. Garcia-Portilla и соавт. (2022) продемонстрировали положительное влияние ППЗМ на социальное функционирование у пациентов с недавно установленным диагнозом шизофрении.

Таким образом, литературные данные подтверждают преимущества более раннего назначения пролонгированных форм палиперидона, тогда как исследований долгосрочной эффективности ППЗМ у хронифицированных пациентов в условиях реальной клинической практики остается недостаточно.

Глава освещает результаты клинического обсервационного исследования 114 пациентов с верифицированными диагнозами рубрики F20, F25 МКБ-10, получавших

терапию ППЗМ после перевода с ПП1М. Данный этап исследования, проведенный с 1 мая по 30 июля 2022 г., был организован как поперечный анализ клинической когорты пациентов, получивших минимум одну инъекцию ППЗМ после терапии ПП1М с 2019 г. до 1 мая 2022 г., с длительностью заболевания более 5 лет, у которых за период терапии ППЗМ отмечалось минимум одно обострение с госпитализацией в круглосуточный стационар ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ». Учитывая натуралистический дизайн исследования, предварительное формирование когорт в зависимости от длительности терапии ППЗМ не проводилось. В ходе работы были изучены и описаны клинико-психопатологические, социальные, психологические, объективные и субъективные параметры медикации в двух основных группах: у пациентов, продолжающих прием ППЗМ и пациентов, прекративших терапию.

Таблица 18 — Нозологическая структура клинической когорты (n = 114)

Диагноз	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>p</i>
Шизофрения (F20)	91	79,8 %	<0,001
Параноидная шизофрения (F20.0)	84	73,6 %	
Кататоническая шизофрения (F20.2)	1	0,8 %	
Недифференцированная шизофрения (F20.3)	2	1,8 %	
Простая шизофрения (F20.6)	2	1,8 %	
Шизофрения неуточненная (F20.9)	2	1,8 %	
Шизоаффективное расстройство (F25)	23	20,2 %	
Шизоаффективное расстройство, маниакальный тип (F25.0)	4	3,5 %	
Шизоаффективное расстройство, депрессивный тип (F25.1)	6	5,3 %	
Шизоаффективное расстройство, смешанный тип (F25.2)	13	11,4 %	
Всего	114	100 %	

Примечание: *n* – численность (абсолютное значение); *f* – доля (%); *p* – уровень значимости (*p*-value, significance)

В клинической когорте доля пациентов с шизофренией составляла 79,8 % (таблица 18). Пациенты с шизоаффективным расстройством — 20,2 %, при этом преобладали пациенты со смешанным типом (F25.2) — 11,4 %.

По сравнению со сплошной выборкой в клинической выборке отмечалось некоторое увеличение доли пациентов с шизофренией (на 6,6 %). Среди пациентов с шизофренией преобладала параноидная форма (73,6 %). Распределение пациентов по типам шизоаффективных расстройств клинической выборки было репрезентативно распределению в сплошной.

Средняя длительность терапии ППЗМ в данной когорте составляла $24 \pm 1,4$ месяцев, а при фармакоэпидемиологическом анализе сплошной выборки — $4,45 \pm 0,2$ инъекций, или около 12 месяцев. Помимо смещения исследовательского фокуса в клинической плоскости, данное исследование позволило изучить долгосрочную динамику терапии пролонгированными препаратами палиперидона.

В зависимости от терапевтического исхода (продолжение терапии либо ее обрыв после обострения на фоне терапии ППЗМ) пациенты были распределены на 2 группы: *продолжающие прием ППЗМ* (68 %), и *прекратившие терапию ППЗМ* (32 %).

1 группу (77 человек, 68%) составили больные, которые продолжали терапию ППЗМ.

2 группу составили 37 человек (32 %), из которых 56,7 % пациентов прекратили прием ППЗМ со сменой базового антипсихотического препарата, 16,2 % были переведены на другие формы палиперидона, 8,1 % отказались от любой ПФТ, 5,4 % прекратили прием ППЗМ в связи с соматическим заболеванием, 13,6 % — по неуточненным причинам.

Средняя длительность терапии ППЗМ составляла $13,4 \pm 1,7$ месяцев в группе прекративших терапию (32 %) и $29,1 \pm 1,5$ месяцев в группе продолжающих (68 %).

Так 68 % пациентов данной когорты продолжали прием ППЗМ около 2 лет, что согласуется с данными исследований долгосрочных исходов на терапии ППЗМ (Clark I. et al., 2021; Corbeil O. et al., 2022; Wallman P. et al., 2021; Wallman P. et al., 2022).

Таблица 19 — Социально-демографические характеристики пациентов, прекративших и продолжающих терапию ППЗМ

Признаки	Группа 1, n = 77	Группа 2, n = 37	Критерий, р
Пол, % -мужской -женский	55,8 % 44,2 %	58,8 % 43,2 %	$\chi^2 (1) = 0,008$ (p = 0,927)
Возраст	42,3 ± 1,2	37,2 ± 1,4	p = 0,009
Образование, % -среднее -средне-специальное -незаконченное высшее -высшее	7,8 % 42,9 % 6,4 % 42,9 %	8,1 % 53,2 % 26,2 % 12,5%	$\chi^2 (3) = 29,6131$ (p < 0,00001)
Социально-бытовые условия, % - отдельная отдельная квартира - проживает в квартире с родственниками - комната в коммунальной квартире - снимает квартиру	39,0 % 58,4 % 1,3 % 1,3 %	18,9% 81,1% 0,0% 0,0%	$\chi^2 (3) = 10,6599$ (p = 0,01)
Семейное положение, % -холост/незамужем -женат/замужем - без регистрации брака -вдова/ец -в разводе	58,4 % 22,1 % 0,0% 1,3 % 18,2 %	62,2 % 18,9 % 2,7 % 0,0 % 16,2 %	$\chi^2 (4) = 2,793$ (p = 0,593)
Состав семьи, % -одинок -с родителями -с супругой -с детьми -с другими родственниками -с супругой и детьми -с супругой и родителями	18,2 % 46,8 % 3,9 % 9,1 % 3,9 % 16,9 % 1,3 %	8,1 % 64,9 % 5,4 % 10,8 % 0,0 % 8,1 % 2,7 %	$\chi^2 (6) = 146,86$ (p < 0,0001)
Трудоспособность, % - сохранена, учащийся - сохранена, рабочий - сохранена, служащий - утрачена, инвалидность не оформлена - инвалидность 1 группы - инвалидность 2 группы - инвалидность 3 группы - инвалидность по соматическому заболеванию	0,0 % 15,6 % 3,9 % 20,8 % 0,0% 39,0 % 19,5 % 1,3 %	5,4 % 10,8 % 2,7 % 27,0 % 0,0% 40,5 % 10,8 % 2,7 %	$\chi^2 (7) = 792,96$ (p < 0,001)
Инвалидность, (лет) M±S.E.Mean	5,6±0,7	4,9±0,9	p = 0,566

Примечание: n- численность (абсолютное значение); f – доля (%); χ^2 -Хи-квадрат (Chi-square); df – степени свободы (degrees of freedom); p – уровень значимости (p-value, significance)

Низкие параметры социальной адаптации были связаны с исходом (таблица 19). Так, среди прекративших терапию преобладали пациенты, проживающие с родителями или родственниками, с более высокими показателями утраты трудоспособности (и реже оформлявшие инвалидность при этом), а также преимущественно со средне-специальным или незаконченным высшим образованием. Средний возраст продолжающих прием ППЗМ был выше и составлял $42,3 \pm 1,2$ лет, в то время как средний возраст прекративших составлял $37,2 \pm 1,4$ лет, 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 соавт., 2019).

Таблица 20 — Клинические характеристики пациентов, прекративших и продолжающих терапию ППЗМ

Признаки	Группа 1, n = 77	Группа 2, n = 37	Критерий, p
Клинический диагноз, МКБ-10, %			
- F20.0	68,2 %	74,6 %	$z = 1,028$; $p = 0,304$
- F20.2	1,3 %	0,0 %	$z = 0,696$; $p = 0,486$
- F20.3	2,6 %	0,0 %	$z = 0,989$; $p = 0,323$
- F20.6	0,0 %	5,4 %	$z = -2,058$; $p = 0,040$
- F20.9	1,3 %	2,7 %	$z = -0,535$; $p = 0,593$
- F25.0	3,9 %	2,7 %	$z = 0,324$; $p = 0,746$
- F25.1	7,8 %	0,0 %	$z = 1,745$; $p = 0,081$
- F25.2	6,5 %	21,6 %	$z = -2,379$; $p = 0,017$
Возраст манифестации, $M \pm S.E.Mean$	$28,8 \pm 1,2$	$24,6 \pm 1,3$	$p = 0,016$
Длительность заболевания, $M \pm S.E.Mean$	$13,5 \pm 0,9$	$12,7 \pm 1,6$	$p = 0,667$
Частота госпитализаций за 5 лет, $M \pm S.E.Mean$	$0,94 \pm 0,09$	$1,62 \pm 0,26$	$p = 0,002$
Частота госпитализаций за 1 год, $M \pm S.E.Mean$	$0,04 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,09$	$p = 0,002$
Недобровольные госпитализации (количество), $M \pm S.E.Mean$	$0,34 \pm 0,06$	$0,73 \pm 0,2$	$p = 0,018$
Выраженность позитивных симптомов на этапе ремиссии, %			
- отсутствуют	18,2 %	16,2 %	$\chi^2 (2) = 4,566$ ($p = 0,102$)
- в легкой степени	55,8 %	40,5 %	
- в умеренной степени	26,0 %	43,3 %	

Продолжение таблицы 20

Признаки	Группа 1, n = 77	Группа 2, n = 37	Критерий, p
Выраженность негативных симптомов на этапе ремиссии, % - отсутствуют - в легкой степени - в умеренной степени	6,5 % 52,4 % 42,1 %	13,5 % 34,1 % 52,4 %	$\chi^2 (2) = 2,364$ (p = 0,307)
Выраженность депрессивных симптомов на этапе ремиссии, % - отсутствуют - в легкой степени - в умеренной степени - в тяжелой степени	44,2 % 29,9 % 23,4 % 2,5 %	43,3 % 40,5 % 16,2 % 0,0 %	$\chi^2 (3) = 2,428$ (p = 0,488)
Выраженность маниакальных симптомов на этапе ремиссии, % - отсутствуют - в легкой степени - в умеренной степени	87,0 % 11,7 % 1,3 %	70,3 % 16,2 % 13,5 %	$\chi^2 (2) = 8,333$ (p = 0,016)
Выраженность психомоторных симптомов на этапе ремиссии, % - отсутствуют - в легкой степени - в умеренной степени	62,3 % 33,8 % 3,9 %	40,5 % 48,6 % 10,9 %	$\chi^2 (2) = 5,529$ (p = 0,063)
Выраженность когнитивных симптомов на этапе ремиссии, % - отсутствуют - в легкой степени - в умеренной степени	15,2 % 51,9 % 32,9 %	10,8 % 44,1 % 45,1 %	$\chi^2 (2) = 1,514$ (p = 0,469)
Тип течения*, % - x0 - x1 - x2 - x3 - x7 *для пациентов с F20.	16,2 % 51,9 % 3,5 % 0,0 % 1,8 %	60,8 % 21,4 % 2,7 % 0,0 % 0,5 %	$\chi^2 (4) = 386,76$ (p < 0,0001)
Редукция психопатологической симптоматики, % - полная - неполная - отсутствие	28,4 % 58,7 % 12,9 %	7,8 % 63,5 % 28,7 %	$\chi^2 (2) = 307,91$ (p < 0,0001)
Ведущий синдром при обострении, % -неврозоподобный -психопатоподобный -аффективно-бредовый -галлюцинаторно-бредовый -парафренный -кататонический -кататано-бредовый	9,1 % 3,9 % 54,2 % 32,8 % 0 % 0 % 0 %	2,7 % 10,8 % 27,8 % 56,1 % 0,0 % 1,3 % 1,3 %	$\chi^2 (7) = 15,742$ (p = 0,037)
Посещение ПНД, % -не посещает -регулярно -нерегулярно	0,0 % 87,0 % 13,0 %	8,1 % 51,4 % 40,5 %	$\chi^2 (2) = 19,108$ (p = 0,000)

Примечание: n- численность (абсолютное значение); f – доля (%); χ^2 -Хи-квадрат (Chi-square); df – степени свободы (degrees of freedom); z-критерий для сравнения долей; p – уровень значимости (p-value, significance)

Распределение по клиническим диагнозам (таблица 20) показало, что в группе прекративших превалировал смешанный тип шизоаффективного расстройства (F 25.2), сравнительно чаще наблюдалась параноидная шизофрения (F 20.0), в группе продолжающих — депрессивный тип шизоаффективного расстройства (F 25.1). Распространенность параноидной шизофрении составляла 68 %–74,6 % в обеих группах.

Ведущими синдромами на момент обострения в группе прекративших терапию были: галлюцинаторно-бредовой — 56,1%, аффективно-бредовой — 27,8 %, психопатоподобный — 10,8 %, среди продолжающих — аффективно-бредовой — 54,2 %, галлюцинаторно-бредовой — 32,8 %, неврозоподобный — 9,1 %. Среди прекративших чаще встречались пациенты с кататонической симптоматикой на момент обострений.

Пациенты, прекратившие прием ППЗМ, отличались превалированием непрерывного течения шизофрении (60,8 %), продолжающие — преимущественно приступообразным. В группе продолжающих терапию распространенность полной редукции психопатологической симптоматики была выше, чем у прекративших, ремиссии которых были преимущественно неполными (63,5 %) или отсутствовали (28,7 %).

Выраженность позитивных, маниакальных и психомоторных симптомов на период ремиссии у прекративших терапию ППЗМ была более высокой.

Прекратившие обнаруживали более ранний возраст манифестации психического расстройства — $24,6 \pm 1,3$ лет, у продолжающих средний возраст манифестации составлял $28,8 \pm 1,2$ лет. Прекратившие терапию чаще госпитализировались в стационар как за 5 лет, так и за год, в том числе в недобровольном порядке.

Регулярно посещали ПНД 87,0 % продолжающих и 51,4 % прекративших. По другим параметрам амбулаторного наблюдения статистически значимых различий между продолжающими и прекратившими терапию пациентами обнаружено не было.

Таблица 21 — Объективные параметры медикаментозного лечения

Признаки	Группа 1, n = 77	Группа 2, n = 37	Критерий, p	
Дополнительная терапия* (до перевода на палиперидон), %			$\chi^2 (8) = 7,472$ (p = 0,487)	
-отсутствовала	39,0 %	32,4 %		
-1 АВП	5,2 %	13,5 %		
-1 АПП	20,8 %	13,5 %		
-2 АПП	0,0 %	2,7 %		
-АВП+АПП	1,3 %	0,0 %		
-антидепрессанты	55,6 %	10,8 %		
-тимостабилизаторы	14,3 %	18,9 %		
-корректоры	11,7 %	8,1 %		
-ноотропы	1,3 %	0,0 %		
<i>* более 100 %, т. к. были сочетания различных препаратов</i>				
Побочные эффекты на фоне приема предыдущей фармакотерапии, %			$\chi^2 (3) = 3,005$ (p = 0,05)	
- отсутствовали	67,5 %	62,2 %		
- неврологические	29,9 %	35,1 %		
- психические	1,3 %	2,7 %		
- эндокринные нарушения	1,3 %	0,0 %		
Дозировка ППЗМ (мг-экв), %			$\chi^2 (3) = 5,646$ (p = 0,000)	
-175 мг-экв	9,1 %	5,4 %		
-263 мг-экв	23,3 %	35,2 %		
-350 мг-экв	36,4 %	40,5 %		
-525 мг-экв	31,2 %	18,9 %		
Побочные эффекты при терапии ППЗМ, %			$\chi^2 (2) = 7,659$ (p = 0,105)	
-не отмечалось	76,6 %	75,7 %		
-неврологические	10,4 %	10,8 %		
-психические	5,2 %	2,7 %		
-повышение аппетита с увеличением массы тела	0,0 %	8,1 %		
-эндокринные сдвиги	7,8 %	2,7 %		
Дополнительная терапия (на фоне терапии ППЗМ), %			$\chi^2 (9) = 7,767$ (p = 0,558)	
-отсутствует	37,7 %	35,1 %		
-1 АВП	19,5 %	18,9 %		
-1 АПП	5,2 %	10,8 %		
-2 АПП	0,0 %	2,7 %		
-антидепрессанты	10,3 %	16,2 %		
-тимостабилизаторы	18,2 %	10,8 %		
-анксиолитики	2,6 %	0,0 %		
-корректоры	2,6 %	5,6 %		
-ноотропы	2,6 %	0,0 %		
-гипнотики	1,3 %	0,0 %		

Примечание: n- численность (абсолютное значение); f – доля (%); χ^2 -Хи-квадрат (Chi-square); df – степени свободы (degrees of freedom); p – уровень значимости (p-value, significance)

У пациентов, прекративших терапию ППЗМ, на этапе приема предыдущей фармакотерапии нежелательные явления отмечались чаще. После перевода на пролонгированные формы палиперидона в этой группе выраженность побочных эффектов была ниже, чем среди продолжающих; однако терапия палиперидоном была прекращена (таблица 21).

Средняя длительность терапии ППЗМ составила $13,4 \pm 1,7$ месяцев в группе прекративших терапию и $29,1 \pm 1,5$ месяца — в группе продолжающих. У пациентов, продолжающих терапию, был представлен весь диапазон дозировок ППЗМ, тогда как у прекративших преимущественно применялись дозы 263 мг-экв и 350 мг-экв ППЗМ. Побочные эффекты (неврологические, эндокринные и психические) при терапии ППЗМ сравнительно чаще обнаруживались у продолжающих, однако их распространенность не превышала 10 %. В группе прекративших отмечались жалобы на повышение аппетита и набор веса (8,1 %). Выраженность побочных эффектов у длительно болеющих пациентов на фоне терапии ППЗМ была ниже, чем данные источников литературы (Любов Е. Б. и соавт., 2019; Chue P., Emsley R., 2007; Alphs L. et al., 2011; Lai J. K., Margolese H. C., 2019)

В 35–38 % случаев в обеих группах дополнительные назначения при терапии ППЗМ отсутствовали. В структуре сопутствующей фармакотерапии отмечалась сравнительно более высокая распространенность АПП и препаратов антидепрессивного действия среди прекративших, тимостабилизаторов — среди продолжающих, однако, полученные различия не были статистически значимыми. По сравнению с анализом дополнительных назначений в сплошной когорте больных (глава 3) терапия ППЗМ у длительно болеющих пациентов сопровождалась меньшим удельным весом дополнительных назначений как в целом, так и по отдельным группам препаратов (АПП, АВП, тимостабилизаторы, препараты антидепрессивного и анксиолитического действия), что подтверждает вывод о том, что с увеличением длительности заболевания потребность в дополнительной терапии снижается.

Таблица 22 — Субъективные факторы, связанные с терапией пролонгированными препаратами ППЗ

Признаки	Группа 1, n = 77	Группа 2, n = 37	Критерий, p
Опасения, связанные с приемом ФТ до терапии ППЗМ, % - отсутствовали - считал, что ФТ вызовут неприятные побочные эффекты -считал, что препараты могут оказаться вредными для организма -считал, что препараты могут произвести эффект «зомбирования», «разрушения личности» -негативно относится к ФТ, т. к. испытал на себе тягостные побочные эффекты или отсутствие эффекта от препарата - негативно относится к ФТ, т. к. испытал на себе тягостные побочные эффекты или отсутствие эффекта от нескольких (3 и более) препаратов	54,5 % 18,2 % 19,5 % 2,6 % 2,6 % 2,6 %	32,4 % 16,2 % 18,9 % 13,5 % 5,4 % 13,6 %	$\chi^2(5) = 12,900$ (p = 0,024)
Опасения, связанные с приемом ФТ при терапии ППЗМ, % - отсутствуют - считает, что ФТ вызовут неприятные побочные эффекты -считает, что препараты могут оказаться вредными для организма -считает, что препараты могут произвести эффект «зомбирования», «разрушения личности» -негативно относится к ФТ, т. к. испытал на себе тягостные побочные эффекты или отсутствие эффекта от препарата - негативно относится к ФТ, т. к. испытал на себе тягостные побочные эффекты или отсутствие эффекта от нескольких (3 и более) препаратов	74,0 % 11,7 % 11,7 % 1,3 % 0,0 % 1,3 %	48,6 % 8,1 % 16,2 % 10,8 % 2,7 % 13,6 %	$\chi^2(5) = 17,461$ (p = 0,004)
Психологически обусловленное саботирование медикации до назначения ППЗМ, % - отсутствовало - недостаточность субъективного страдания от болезни - особенности восприятия врача (недоверие, недовольство контактом) -страх стигматизации -особенности внутренней картины болезни	62,3 % 11,7 % 2,6 % 9,1 % 14,3 %	35,1 % 37,8 % 0,0 % 2,7 % 24,4 %	$\chi^2(4) = 15,776$ (p = 0,003)
Психологически обусловленное саботирование медикации на фоне назначения ППЗМ, % - отсутствует - недостаточность субъективного страдания от болезни - особенности восприятия врача (недоверие, недовольство контактом) -страх стигматизации -особенности внутренней картины болезни	77,9 % 5,2 % 1,3 % 6,5 % 9,1 %	45,9 % 32,4 % 0,0 % 2,7 % 19 %	$\chi^2(4) = 20,122$ (p = 0,000)
Удовлетворенность терапией ППЗМ в сравнении с прежней терапией, % -более удовлетворен -менее удовлетворен -без изменений	51,9 % 2,6 % 45,5 %	35,1 % 10,8 % 54,1 %	$\chi^2(2) = 5,106$ (p = 0,078)

Примечание: n- численность (абсолютное значение); f – доля (%); χ^2 -Хи-квадрат (Chi-square); df – степени свободы (degrees of freedom); p – уровень значимости (p-value, significance)

В когорте длительно болеющих пациентов объективные параметры медикации оказывают менее выраженное влияние на исход терапии, чем субъективные факторы: опасения, связанные с приемом фармакотерапии (ФТ), психологически обусловленное саботирование медикации, удовлетворенность терапией.

Анализ субъективных факторов, связанных с терапией пролонгированными препаратами палиперидона пальмитата, обнаружил значимые различия в отношении к терапии ПП и установках на лечение, а также позволил выявить психологические особенности саботирования медикации у прекративших терапию больных (таблица 22) (Лутова Н. Б. и соавт., 2007).

До терапии препаратами палиперидона пролонгированного действия у 54,5 % продолжающих опасения, связанные с приемом ФТ, отсутствовали. После перевода на ППЗМ отсутствие опасений отмечалось уже у 74 % пациентов данной группы.

При этом прекратившие терапию пациенты обнаруживали опасения перед ФТ в 67,6 % случаев еще до начала терапии ПП и в 51,4 % — после перевода. Преобладали опасения о побочных эффектах, которые могут вызвать препараты (16,2 %), однако, после перевода на ПП выраженность этих опасений снизилась до 8,1 %; опасения, что препараты могут оказаться вредными для организма (18,9 % до перевода на ПП, 16,2 % — после перевода) и могут произвести эффект «разрушения личности» (13,5 % до перевода на ПП, 10,8 % — после перевода).

В группе прекративших терапию наиболее значимым фактором выступало негативное отношение к фармакотерапии, связанное с опытом тягостных побочных эффектов или отсутствия эффективности от антипсихотических препаратов. До перевода на ПП данные опасения отмечались у 19% прекративших, после перевода — у 16,3 %. В этой группе обнаруживалась меньшая удовлетворенность терапией ПП.

Психологически обусловленное саботирование медикации как до, так и после перевода на пролонгированные препараты палиперидона было более выраженным у прекративших и было обусловлено преимущественно

недостаточностью субъективного страдания от болезни (37,8 % до перевода на ПП, 32,4 % — после) и особенностями внутренней картины болезни (24,4 % до перевода на ПП, 19 % — после). У продолжающих прием ППЗМ сравнительно чаще обнаруживался страх стигматизации. Выявленные субъективные характеристики пациентов по отношению к психофармакотерапии могут выступать в качестве мишеней для психообразования.

Таблица 23 — Динамические показатели клинико-психопатологического состояния на фоне терапии ППЗМ

Признаки	Группа 1, n = 77	Группа 2, n = 37	Критерий, p
Редукция симптомов на фоне терапии ППЗМ, %			
- отсутствует	19,5 %	48,7 %	$\chi^2 (7)$ $= 31,976$ (p < 0,0001)
- преимущественно позитивные	49,3 %	17,5 %	
- преимущественно негативные	5,4 %	5,4 %	
- преимущественно депрессивные	7,8 %	5,4 %	
- преимущественно маниакальные	3,9 %	8,1 %	
- преимущественно когнитивные	10,4 %	9,5 %	
- поведенческих нарушений	3,9 %	0,0 %	
- преимущественно тревожные	0,0 %	5,4 %	
Симптомы, интактные к терапии ППЗМ, %			
- отсутствуют	48,1 %	40,5 %	$\chi^2 (6)$ $= 17,127$ (p = 0,008)
- преимущественно позитивные	11,7 %	35,2 %	
- преимущественно негативные	9,1 %	10,8 %	
- преимущественно депрессивные	11,7 %	2,7 %	
- преимущественно маниакальные	1,3 %	5,4 %	
- преимущественно когнитивные	3,9 %	2,7 %	
- поведенческие нарушения	5,2 %	2,7 %	
- преимущественно тревожные	9,0 %	0,0 %	
Симптомы, которые усилились или проявились на фоне терапии ППЗМ, %			
- отсутствуют	87,0 %	64,9 %	$\chi^2 (8)$ $= 26,096$ (p < 0,01)
- преимущественно позитивные	0,0 %	16,2 %	
- преимущественно негативные	0,0 %	0,0 %	
- преимущественно депрессивные	2,6 %	0,0 %	
- преимущественно маниакальные	0,0 %	0,0 %	
- преимущественно тревожные	10,4 %	5,4 %	
- поведенческие нарушения	0,0 %	10,8 %	
- преимущественно когнитивные	0,0 %	0,0 %	
- влечение к ПАВ	0,0 %	2,7 %	

Продолжение таблицы 23

Признаки	Группа 1, n = 7	Группа 2, n = 3	Критерий, p
Прекращение терапии ППЗМ, %			
- принимает ППЗМ по настоящее время	100 %	0,0 %	$\chi^2 (5)$ = 105,114 (p = 0,000)
- прекратил со сменой базового АП	0,0 %	56,7 %	
- прекратил с переходом на ПП1М или ПО	0,0 %	16,2 %	
- прекратил в связи с соматическим заболеванием	0,0 %	5,4 %	
- прекратил, сведений нет	0,0 %	13,6 %	
- отказывается от любой ПФТ	0,0 %	8,1 %	

Примечание: n- численность (абсолютное значение); f – доля (%); χ^2 -Хи-квадрат (Chi-square); df – степени свободы (degrees of freedom); p – уровень значимости (p-value, significance)

На фоне терапии ППЗМ среди продолжающих отмечалась более высокий распространенность редукции позитивной симптоматики (49,3 % против 17,5 % в группе прекративших), среди прекративших — позитивные симптомы были чаще интактны к терапии ППЗМ (35,1 %), или отмечалось их усиление (таблица 23). Также группа прекративших характеризовалась более частым усилением поведенческих нарушений, а продолжающих — тревожной симптоматики на фоне терапии ППЗМ.

Динамические показатели редукции различных доменов имеют прогностическую значимость и могут применяться при разработке терапевтической тактики.

Таблица 24 — Психосоциальная реабилитация и осознание болезни

Признаки	Группа 1, n = 77	Группа 2, n = 37	Критерий, p
Индивидуальная психообразовательная работа, %			
- проводилась	67,5 %	32,5 %	z test, p < 0,05
Осознание болезни, %			
- наличие критики к симптомам	10,4 %	8,1 %	$\chi^2 (2) = 14,612$ (p = 0,001)
- частичная критика	77,9 %	48,6 %	
- отсутствие критики	11,7 %	43,3 %	
Считает ли себя больным психическим заболеванием? %			
-да	92,2 %	59,5 %	$\chi^2 (1) = 17,835$ (p = 0,000)
-нет	7,8 %	40,5 %	

Примечание: n- численность (абсолютное значение); f – доля (%); χ^2 -Хи-квадрат (Chi-square); df – степени свободы (degrees of freedom); p – уровень значимости (p-value, significance)

В отличие от продолжающих, среди которых 67,5 % больных проводилась индивидуальная психообразовательная работа, лишь 32,5 % прекративших терапию ППЗМ прошли психообразовательные мероприятия. 92,2 % продолжающих считали себя больными психическим заболеванием, 40,5 % прекративших — не считали (таблица 24). Полное отсутствие критики к болезни отмечалось у 43,3 % прекративших (и 11,7 % продолжающих).

В процессе изучения катamnестических данных пациентов делались примечания относительно необычных психопатологических включений, особенностей дебюта расстройства, влияния пролонгированной терапии ПП на уровень комплаенса и качество ремиссии. Редко встречающиеся психопатологические включения или синдромы (синдромы Капгра, Котара, бредовые коэнестеziопатии), а также коморбидная соматическая патология не обуславливали принадлежности больных к группе прекративших терапию ППЗМ. Прекратившие чаще имели химические аддикции в анамнезе. У 19% прекративших в медицинской карте делались отметки о недостаточности антипсихотического и тимостабилизирующего действия ППЗМ, назначались антипсихотики с инцизивным действием. У продолжающих чаще отмечались сведения (22,1 %) об улучшении комплаенса и формировании стойкой ремиссии после назначения пролонгированных форм антипсихотиков в целом (6,5 %) или ППЗМ (15,6 %). Важно отметить, что в группу продолжающих попали все пациенты, которым после купирования первого психотического эпизода был назначен ПП.

Сравнение выраженности психопатологической симптоматики среди пациентов, прекративших и продолжающих терапию ППЗМ, представлено на рис. 4. Исследование симптомов по шкале PANSS проводилось вне обострения, на II этапе исследования.

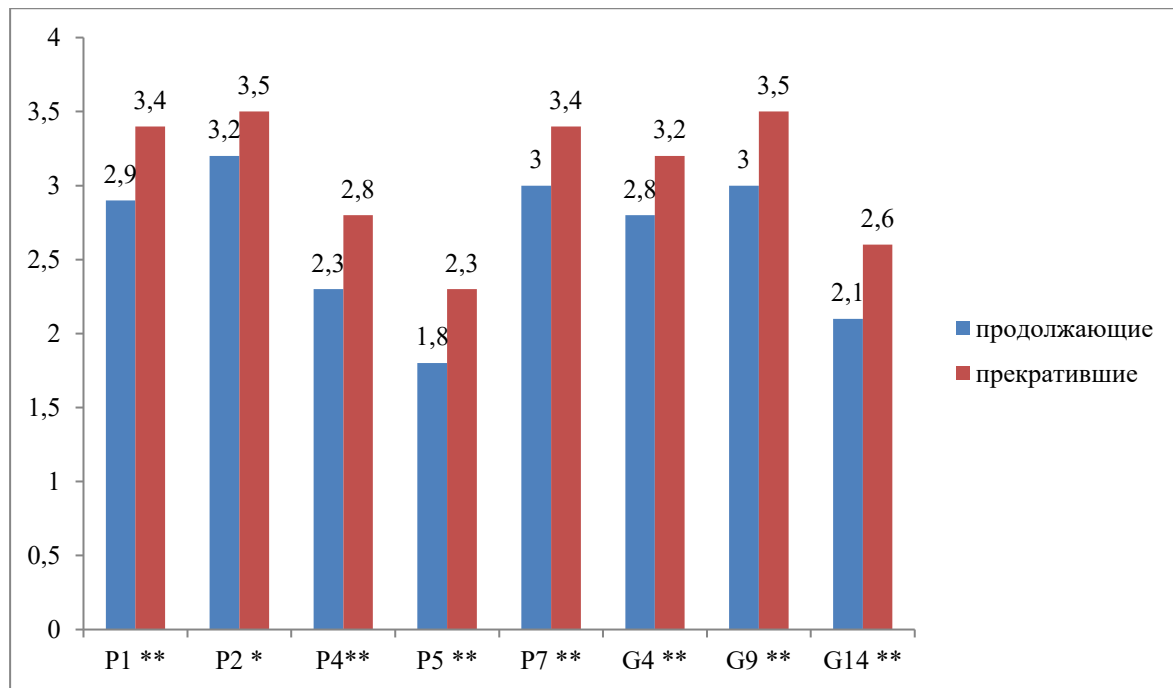


Рисунок 4 — Сравнительная характеристика выраженности психопатологической симптоматики в группах пациентов, прекративших и продолжающих терапию ППЗМ.

Между продолжающими и прекратившими терапию пациентами обнаруживались статистически значимые различия по выраженности позитивной симптоматики шкалы PANSS: бред (P1), расстройства мышления (P2), возбуждение (P4), идеи величия (P5), враждебность (P7); и выраженности общепатологических симптомов: напряженности (G4), необычного содержания мыслей (G9), ослабления контроля импульсивности (G14). По выраженности негативной симптоматики группы не различались.

Данные параметры характеризуют психометрические различия пациентов, продолжающих прием ППЗМ или прекращающих его, однако, не все из них являются предикторами прекращения терапии.

Обнаруженные клинические, социальные, психопатологические, психологические, терапевтические различия между пациентами, продолжающими прием пролонгированных препаратов палиперидона, и пациентами, прекратившими прием, позволили выделить комплекс параметров, характеризующих потенциальных «кандидатов» на терапию препаратами палиперидона, которые будут принимать терапию от 2 лет после инициации и

более, и пациентов, которые обнаруживают риск прекращения терапии через 1-2 года после инициации при адекватной терапевтической тактике, меньшей выраженности побочных эффектов и отсутствии явных признаков обрыва терапии.

Прекратившие прием ППЗМ пациенты сравнительно моложе продолжающих, 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 соавт., 2019).

Среди прекративших превалирует смешанный тип шизоаффективного расстройства (F 25.2), сравнительно чаще наблюдается параноидная шизофрения (F 20.0), преимущественно непрерывного течения, с неполной редукцией психопатологической симптоматики. В группе продолжающих — депрессивный тип шизоаффективного расстройства (F 25.1). Характер приступообразования и особенности аффективной структуры расстройства — фактор, обуславливающий терапевтический ответ на препараты палиперидона пролонгированного действия, что согласуется с результатами исследования сплошной выборки пациентов.

Распространенность параноидной шизофрении составляет 68 %–75 % в обеих группах. Ведущие синдромы на момент обострения в группе прекративших: галлюцинаторно-бредовой/параноидный — 56,1%, аффективно-бредовой — 27,8 %, психопатоподобный — 10,8 %, среди продолжающих — аффективно-бредовой — 54,2 %, галлюцинаторно-бредовой — 32,8 %, неврозоподобный — 9,1 %. Среди прекративших чаще встречаются пациенты с кататонической симптоматикой на момент обострений. Превалирование галлюцинаторно-бредового и психопатоподобного синдромов, кататоническая симптоматика при обострениях — факторы, снижающие вероятность продолжения терапии препаратами палиперидона пролонгированного действия.

В период ремиссии выраженность позитивных, маниакальных и психомоторных симптомов у прекративших была более высокой по сравнению с пациентами, продолжающими терапию. Сравнение обеих групп по выраженности симптомов PANSS показало значимые различия по подшкалам: бред (P1), расстройства мышления (P2), возбуждение (P4), идеи величия (P5), враждебность

(P7), напряженность (G4), необычное содержание мыслей (G9), ослабление контроля импульсивности (G14). Средние показатели по данным параметрам у прекративших терапию пациентов выше. По выраженности негативной симптоматики группы не различались.

Прекратившие терапию имели более ранний возраст манифестации психического расстройства — $24,6 \pm 1,3$ лет, у продолжающих средний возраст манифестации составлял $28,8 \pm 1,2$ лет. Прекратившие чаще госпитализировались в стационар как за 5 лет, так и за год, а также в недобровольном порядке и нерегулярно посещали ПНД.

Терапевтический анамнез прекративших терапию больных отличался более коротким периодом предварительной антипсихотической терапии и периодом терапии препаратами палиперидона, преимущественно средними дозировками пролонгированного палиперидона, менее выраженными неврологическими, психическими и эндокринными побочными эффектами, но более высокой распространенностью повышения аппетита и набора веса.

Однако, объективные параметры медикации менее значимы в группе длительно болеющих пациентов, поскольку выраженность побочных явлений, а также потребность в дополнительной терапии среди них ниже, чем в сплошной когорте и в источниках литературы. С увеличением длительности заболевания улучшается переносимость, однако, это не мешает пациентам прекращать ее, вероятно, за счет выступающих на первое место субъективных факторов медикации. Так, сохраняющиеся опасения и негативный опыт медикаментозной терапии, связанный с тягостными побочными эффектами или отсутствием эффективности от ФТ, недостаточность субъективного страдания от болезни, особенности внутренней картины болезни характерны для прекративших терапию и являются мишенями для психотерапевтической коррекции и психообразования. Необходимо отметить, что психообразовательные мероприятия проводились более, чем у 60 % продолжающих и лишь у трети прекративших.

Данные о тропности палиперидона к симптомокомплексам в исследуемых группах различаются: если для продолжающих характерен высокий удельный вес

редукции позитивной симптоматики, то у прекративших эта симптоматика чаще интактна или может усиливаться на фоне терапии. В группе пациентов, прекративших терапию, могут нарастать поведенческие нарушения, в то время как в группе продолжающих — невротические. Разный ответ на терапию ПП обуславливает дальнейший исход.

Длительно болеющие пациенты, имеющие минимум одно обострение психотического уровня, прекращают терапию ППЗМ с распространенностью, сопоставимой с данными сплошной выборки.

Клинико-психопатологические особенности, такие как превалирование галлюцинаторно-бредового синдрома при шизофрении или смешанного аффекта при ШАР чаще обуславливают обрыв терапии как в сплошной когорте, так и в когорте хронифицированных пациентов, в то время как аффективно-бредовой синдром при шизофрении или устойчивая модальность аффекта при ШАР являются предикторами благоприятного исхода.

Параметры социального функционирования не меняются с течением времени и обуславливают худшую адаптацию к терапии, динамика редукции симптомов (например, позитивных или аффективных колебаний) менее выражена или отсутствует вовсе, что также обуславливает прекращение терапии. При этом положительная динамика также более стабильна и обуславливает прием противорецидивной терапии ППЗМ более 2–3 лет, с тенденцией к переходу от комбинированной к монотерапии.

Исследованные в данной главе факторы более характеризуют пациентов, нежели предсказывают вероятность обрыва у любого пациента, который только начал терапию ПП. С целью прогнозирования исхода у любого пациента, которому инициирована терапия пролонгированными препаратами палиперидона, разработана прогностическая модель, описанная в главе 5.

Предложенные параметры могут быть включены в классификацию модифицируемых и немодифицируемых факторов, обуславливающих терапевтический исход.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ИСХОДОВ ПРИ ТЕРАПИИ ПАЛИПЕРИДОНОМ 3-МЕСЯЧНОГО ДЕЙСТВИЯ

Исследования предикции терапевтических исходов при терапии антипсихотиками сверхдлительного действия с применением регрессионного анализа немногочисленны. Анализ данных психометрических шкал (Marder, CGI-S, PSP), проведенный A. I. Nash et al. (2019) с применением логистической регрессии, позволил спрогнозировать влияние выраженности негативной симптоматики, изменений показателей клинического впечатления и социального функционирования на вероятность становления ремиссии при терапии ППЗМ. Было установлено, что рост показателей по шкале PSP на 10 баллов увеличивал вероятность ремиссии на 65 %. Исследование вероятности обрыва терапии ППЗМ, проведенное I. Clark и соавторами (2021) показало, что значимыми предикторами прекращения терапии являлись более старший возраст, мужской пол и использование клозапина при предыдущей фармакотерапии, при этом, с каждым годом (возраста) риск прекращения терапии ППЗМ увеличивался на 3 %, риск прекращения любым другим АП пролонгированного действия — на 5 %. Другая модель многоуровневой регрессии выживаемости с использованием пропорциональных рисков Кокса показала, что женщины и более молодые пациенты сравнительно чаще прекращали терапию ППЗМ. При этом, пациенты, стабилизированные на ППЗМ, прекращали терапию реже (19,2 %) пациентов, стабилизированных на ПП1М (37,1 %), а пациенты, начавшие терапию палиперидона пальмитатом пролонгированного действия реже (53,8 %), прекращали терапию, чем пациенты, получавшие микросферы рисперидона (85,4 %) (Cai R. et al., 2022). Применения логистической регрессии для прогнозирования исходов при антипсихотической терапии в отечественных литературных источниках не найдено.

После изучения аспектов противорецидивной терапии ППЗМ на сплошной выборке и формирования клинико-социальных портретов пациентов, продолживших и прекративших терапию, был проведен регрессионный анализ с целью оценки факторов, связанных с исходом инициации терапии. Поскольку анализируемый исход имел бинарный характер, где 0 соответствовал продолжению терапии ППЗМ, а 1 — ее прекращению, в качестве основного метода была выбрана бинарная логистическая регрессия. Общий вид модели:

$$P(Y = 1) = 1 / \{1 + \text{Exp}[-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)]\},$$

где $Y = 1$ соответствует прекращению терапии ППЗМ, β_0 — константа модели, $\beta_1 \dots \beta_n$ — коэффициенты регрессии B , $X_1 \dots X_n$ — значения предикторов.

Данный метод позволяет построить статистическую модель для оценки вероятности наступления события по совокупности клинических, анамнестических, терапевтических и характеристик комплаенса.

На предварительном этапе была выполнена оценка возможности построения модели на основании ограниченного набора клинических и психометрических показателей. Использование только показателей PANSS, длительности терапии и числа госпитализаций не обеспечивало достаточной объяснительной способности модели. Значение R^2 не превышало 0,225, что свидетельствовало о низкой прогностической информативности указанного набора признаков.

В дальнейшем была построена модель бинарной логистической регрессии с предварительным разделением клинической выборки на обучающую и тестовую подвыборки с помощью случайного разделителя `rand`. Из 107 переменных, потенциально связанных с исходом терапии после перевода пациента с ПП1М на ППЗМ, были выделены 23 потенциальных предиктора, ассоциированных с исходом на уровне $p < 0,10$. К ним относились: частота всех госпитализаций за 5 лет, частота всех госпитализаций за год, частота недобровольных госпитализаций за 5 лет, возраст, длительность терапии ППЗМ, посещение ПНД, лечение перед

последней госпитализацией, опасения, связанные с приемом психофармакологической терапии до перевода на ППЗМ, опасения, связанные с приемом психофармакологической терапии на фоне приема ППЗМ, саботирование медикации до перевода на ППЗМ, саботирование медикации после перевода на ППЗМ, частота нарушения режима терапии на фоне терапии ППЗМ по сравнению с предыдущей терапией, осознание болезни, признание наличия психического заболевания, позитивные симптомы на этапе ремиссии, маниакальные симптомы на этапе ремиссии, идеи величия, депрессия, бред, напряженность, пассивно-апатическая социальная отгороженность, враждебность и ослабление контроля импульсивности.

В обучающей модели значение псевдо- R^2 Cox & Snell составило 0,743, что свидетельствовало о высокой объяснительной способности модели. После обучения модели указанные предикторы были применены к полной клинической выборке. Случайный разделитель `rand` был исключен из анализа, после чего бинарная логистическая регрессия была выполнена повторно. В качестве исходных параметров рассматривались как стандартизованные, так и нестандартизованные коэффициенты предикторов. Нестандартизованные коэффициенты использовались для повышения прикладной адаптивности модели и возможности ее применения в условиях реальной клинической практики.

При анализе полной клинической выборки с использованием нестандартизованных коэффициентов значение псевдо- R^2 Cox & Snell составило 0,562, а Nagelkerke R Square — 0,784. Полученные показатели свидетельствовали о высокой объяснительной и прогностической способности модели.

Следует отметить, что включение в модель не только клинических и психометрических параметров, но и показателей комплаенса, отношения к терапии и субъективных терапевтических установок существенно повысило ее информативность. Значения псевдо- R^2 увеличились с 0,225 при использовании ограниченного набора клинико-психометрических признаков до 0,562 по Cox & Snell и 0,784 по Nagelkerke при включении расширенного набора предикторов.

Таблица 25 — Коэффициенты предикторов терапевтических исходов пациентов, инициированных ППЗМ

Предиктор	Коэффициент регрессии В	Коэффициент регрессии В, логит преобразование ($1/(1+\text{Exp}(B))$)	Коэффициент регрессии В, сбалансированный (const = 0)	Sig.
Возраст	0,015	0,50	0,35	0,101
Частота госпитализаций за год	-0,155	0,54	0,40	0,002
Частота госпитализаций за 5 лет	-0,311	0,58	0,43	0,001
Частота недобровольных госпитализаций лет	-1,427	0,81	0,66	0,034
Длительность терапии ППЗМ (мес)	-0,235	0,56	0,42	0,000
Лечение перед последней госпитализацией	0,413	0,40	0,25	0,101
Посещение ПНД	0,114	0,47	0,33	0,033
Опасения, связанные с приемом терапии до перевода на ППЗМ	0,651	0,34	0,20	0,002
Опасения, связанные с приемом терапии на фоне приема ППЗМ	1,017	0,27	0,12	0,000
Саботирование медикации до перевода на ППЗМ	-0,390	0,60	0,45	0,115
Саботирование медикации после перевода на ППЗМ	0,529	0,37	0,23	0,014
Частота нарушения режима терапии на ППЗМ по сравнению с предыдущей	1,803	0,14	0,00	0,127
Осознание болезни	-4,320	0,99	0,84	0,002
Считает ли себя больным психическими заболеванием	6,154	0,00	-0,14	0,000
Позитивные симптомы на этапе ремиссии	-1,151	0,76	0,62	0,141
Маниакальные симптомы на этапе ремиссии	3,224	0,04	-0,11	0,007
Бред (PANSS)	0,848	0,30	0,44	0,103
Напряженность (PANSS)	0,561	0,36	0,22	0,126
Враждебность (PANSS)	1,142	0,24	0,10	0,101
Идеи величия (PANSS)	-0,200	0,55	0,41	0,057
Пассивно-апатическая социальная отгороженность (PANSS)	-0,968	0,72	0,58	0,012
Ослабление контроля импульсивности (PANSS)	0,205	0,45	0,31	0,078
Депрессия (PANSS)	-2,420	0,92	0,78	0,004
Const.	1,788	0,14	0,00	0,000

Примечание: Зависимая переменная закодирована следующим образом: 0 — продолжение терапии ППЗМ, 1 — прекращение терапии ППЗМ. Коэффициент В отражает направление и выраженность связи предиктора с исходом терапии. Преобразованное значение $1/(1+\text{Exp}(B))$ использовано для приведения коэффициентов регрессии к единой шкале от 0 до 1 и отражает расчетный вклад предиктора в модель.

Сбалансированное значение рассчитано при условии const = 0.

Данные показатели не являются индивидуальной вероятностью прекращения терапии, поскольку не учитывают полное уравнение модели для конкретного пациента.

Коэффициенты предикторов терапевтических исходов у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, переведенных с ПП1М на ППЗМ, полученные методом бинарной логистической регрессии с предварительным обучением модели представлены в таблице 25.

С целью клинической интерпретации результатов регрессионного анализа из общей модели были выделены показатели, характеризующиеся наибольшим относительным вкладом в расчетный исход терапии (таблица 26).

Таблица 26 — Коэффициенты предикторов терапевтических исходов пациентов, инициированных ППЗМ, определяющие более 40 % исхода

Предиктор	Коэффициент регрессии В	Коэффициент регрессии В, логит преобразование ($1/(1+\text{Exp}(B))$), сбалансированный (const=0)	Sig.
Осознание болезни*	- 4,320	0,84	0,002
Депрессия (PANSS)	- 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 (PANSS)	- 0,968	0,58	0,012
Саботирование медикации до перевода на ППЗМ**	- 0,390	0,45	0,115
Бред (PANSS)	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 (PANSS)	- 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, Sig. – значимость, const - константа

*чем выше показатель, тем ниже осознание

** чем выше показатель, тем более выражено саботирование

Наибольший вклад в расчетный терапевтический исход вносили следующие показатели: осознание болезни (0,84), частота недобровольных госпитализаций за 5 лет (0,81), депрессия по PANSS (0,78), позитивные симптомы на этапе ремиссии (0,62), пассивно-апатическая социальная отгороженность по PANSS (0,58), саботирование медикации до перевода на ППЗМ (0,45), бред по PANSS (0,44), частота госпитализаций за 5 лет (0,43), длительность терапии ППЗМ (0,42), идеи

величия по PANSS (0,41) и частота госпитализаций за год (0,40). Оценка данных факторов в совокупности обеспечивала высокую прогностическую способность модели в отношении исхода терапии ППЗМ (таблица 26).

Пример интерпретации результатов: 1) пациента А., получающего терапию ППЗМ в течение года, госпитализировали в текущем году в недобровольном порядке в связи с усилением бредовой симптоматики на 1 балл по шкале PANSS по сравнению с исходным уровнем. Суммарный условный вклад данных факторов в неблагоприятный терапевтический исход составил 110% (66% + 44%), что указывает на выраженное смещение расчетного исхода модели в сторону прекращения терапии ППЗМ; 2) у пациента В. зафиксировано повышение выраженности депрессивной симптоматики на 1 балл по PANSS по сравнению с исходным уровнем. Условный вклад данного показателя составил 78%, при этом отрицательное значение коэффициента регрессии В для депрессии указывает на смещение расчетного исхода модели в сторону продолжения терапии ППЗМ; 3) после проведения психообразовательной работы у пациента А. улучшилось осознание болезни, при этом сохранялась умеренно выраженная депрессивная симптоматика. С учетом вклада депрессивной симптоматики остаточный условный вклад факторов, смещающих расчетный исход в сторону прекращения терапии ППЗМ, снизился до 32% (110% – 78%). Данная закономерность была характерна для уровня депрессии **до 5 баллов** по PANSS.

С применением сбалансированных коэффициентов регрессии были спрогнозированы исходы пациентов клинической выборки. Пациенты были ранжированы в порядке снижения риска отмены препарата. Реальные исходы совпадали с предсказанными, сила корреляции $r=0,751$ $p < 0,001$.

Для каждого пациента была определена вероятность (predicted probability - PRE2) прекращения терапии ППЗМ с учетом предикторов, и пациенты были ранжированы по убыванию риска. Нужно отметить, что модель строилась 4 раза, между показателями predicted probability PRE1, PRE2, PRE3, PRE4 обнаруживались сильные значимые корреляционные связи (рисунок 5). В каждой модели

ключевыми предикторами были «депрессия», «напряженность», «пассивно-апатическая социальная отгороженность», что говорит о надежности модели и достоверном влиянии этих показателей на исход.

Прогноз прекращения терапии ППЗМ совпадал с имеющимися сведениями, первые в списке 24 пациента с рассчитанной вероятностью прекращения терапии ППЗМ от 85,7 % до 100 % действительно прекратили ее прием. Пациенты с прогнозируемой вероятностью менее 35 % продолжали прием препарата.

		Revising	PRE_1	PRE_3	PRE_4	PRE_2
1	)		,98363	,97873	,99942	1,00000
2	3		,97389	,28798	,98801	1,00000
3	3		,84841	,60511	,99520	,99999
4	L		,92845	,95726	,99226	,99999
5	5		,73988	,22238	,94733	,99997
6	5		,97287	,92901	,96802	,99995
7	5		,85187	,39730	,83990	,99993
8	L		,33518	,05477	,89405	,99989
9	4		,87180	,71184	,99461	,99889
10	7		,93602	,81288	,99217	,99840
11	4		,81197	,52199	,61397	,99791
12	3		,80751	,92520	,88036	,99758
13	L		,41841	,26631	,56119	,98772
14	3		,61661	,13319	,89931	,98684
15	3		,93765	,49491	,87092	,98198
16	2		,75263	,34939	,82760	,97182
17	3		,60065	,28540	,55367	,97120
18	5		,97024	,80278	,93179	,96555
19	)		,43520	,60491	,49718	,96075
20	7		,97023	,60026	,46639	,93086
21	5		,41562	,75256	,31531	,90403
22	3		,81828	,33781	,69831	,89291
23	3		,56722	,26403	,69092	,86575
24	3		,92301	,84987	,86649	,85772
25	3		,58049	,57865	,68257	,84037
26	4		,79080	,55262	,77326	,82680
27	3		,55061	,13272	,74337	,82563
28	L		,85474	,55320	,72576	,78696

Рисунок 5 — Фрагмент базы пациентов с предсказанной вероятностью обрыва терапии (PRE_1 – PRE_4)

Результатом логистической регрессии является расчетная вероятность наступления события. Однако для формулирования бинарного прогноза необходимо задать пороговое значение (threshold): при превышении данного порога наблюдение классифицируется как «событие произошло», а при значении ниже порога — как «событие не произошло». При высоком пороговом значении модель реже предсказывает положительный исход, что может сопровождаться увеличением числа ложноотрицательных результатов (FN, ошибки II рода). При низком пороговом значении модель чаще предсказывает положительный исход, что может сопровождаться увеличением числа ложноположительных результатов (FP, ошибки I рода). Поэтому выбор оптимального порога отсечения необходим для достижения баланса между чувствительностью и специфичностью модели.

ROC-кривая (Receiver Operating Characteristic curve) представляет собой графическую характеристику качества бинарного классификатора и отражает зависимость чувствительности модели от доли ложноположительных результатов, то есть от величины $1 - \text{специфичность}$, при различных пороговых значениях.

Данные ROC-анализа для отдельных предикторов представлены ниже. Качество классификации оценивалось по показателю AUC (Area Under the Curve). Признаки с $AUC > 0,6$ представлены в таблице 27.

Таблица 27 — AUC предикторов терапевтических исходов

Показатель	AUC
Саботирование медикации при терапии ППЗМ	0,668
Опасения, связанные с приемом психотропных препаратов на фоне терапии ППЗМ	0,665
Считает ли себя больным психическим заболеванием	0,664
Осознание болезни	0,651
Опасения, связанные с приемом психотропных препаратов до терапии ППЗМ	0,646
Частота всех госпитализаций за 5 лет	0,639
Враждебность (PANSS)	0,623
Саботирование медикации до назначения ППЗМ	0,615
Бред (PANSS)	0,615
Напряженность (PANSS)	0,61
Ослабление контроля импульсивности (PANSS)	0,609
Посещение ПНД	0,602

Чем сильнее выражены саботирование медикации и опасения, связанные с приемом психотропных препаратов у пациента во время терапии ППЗМ и чем ниже критика к заболеванию, тем выше риск отмены ППЗМ. Саботирование медикации как до, так и после назначения ППЗМ заключается в одном или нескольких параметрах: страх стигматизации, недостаточность субъективного страдания от болезни, особенности восприятия врача, особенности внутренней картины болезни. Опасения, связанные с приемом психофармакотерапии, включают страх пациентов перед побочными явлениями, возможным вредным воздействием препарата на физическое и психологическое здоровье («разрушение Я», «зомбирование») либо обусловлены приобретенным негативным опытом психофармакотерапии одного или нескольких препаратов. Именно эти параметры, наряду со снижением критичности, оказывают наибольшее влияние на исход при терапии ППЗМ и являются такими же важными, как и клинико-психопатологические особенности больных.

К клинико-психопатологическим показателям, определяющим прекращение терапии ППЗМ (исход = 1), относятся частота всех госпитализаций за год, нерегулярность посещения ПНД, выраженность бреда, напряженности, враждебности, ослабления контроля импульсивности по PANSS.

ROC-кривая для параметра «бред» имеет следующий вид и координаты (рис.6) (Таблица 28).

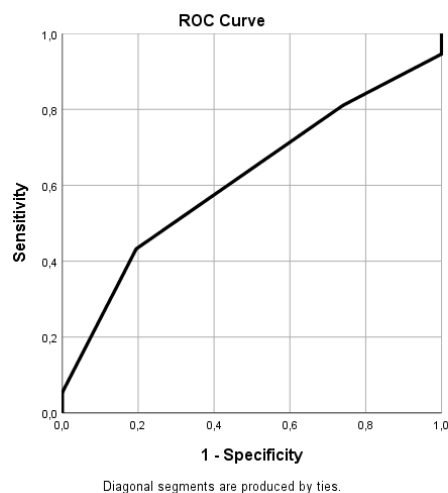


Рисунок 6 — ROC-кривая показателя «бред» по PANSS в прогнозировании прекращения терапии ППЗМ

Таблица 28 — Координаты ROC-кривой зависимости отмены терапии ППЗМ от выраженности бреда (PANSS)

Positive if Greater Than or Equal To	Sensitivity	1 - Specificity
-1	1	1
1	0,946	1
2,5	0,811	0,74
3,5	0,432	0,195
4,5	0,054	0
5,5	0,027	0
7	0	0

Sensitivity, или чувствительность алгоритма классификации, отражает долю истинно положительных случаев среди всех действительно положительных случаев, то есть долю пациентов, прекративших терапию ППЗМ, которых модель корректно относит к группе прекращения терапии. Высокое значение чувствительности соответствует меньшей доле ложноотрицательных результатов.

Для предиктора «бред» по PANSS порог $\geq 2,5$ является ранним уровнем риска прекращения терапии ППЗМ: при данном значении выявляется 81,1% пациентов, фактически прекративших лечение. Порог $\geq 3,5$ обладает большей специфичностью 80,5% и отражает более выраженный уровень риска (таблица 28).

Показатель **1-Specificity** соответствует FPR, то есть доле ложноположительных классификаций. При пороге 2,5 значение 1-Specificity составляет 74,0%, следовательно, специфичность составляет 26,0%. Это означает, что данный порог обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью: он позволяет выявлять большинство пациентов, прекративших терапию, однако часть пациентов, продолжающих лечение, также попадает в группу риска.

Таким образом, показатель «бред» по PANSS выше 2,5 не является самостоятельным критерием прекращения терапии ППЗМ, но имеет значение как ранний клинический маркер.

Для параметра «ослабление контроля импульсивности» оптимальным порогом отсечения будет 1,5. (Таблица 29).

При значении показателя «ослабление контроля импульсивности» по PANSS $>1,5$ модель относит к группе прекращения терапии ППЗМ 86,5% пациентов, фактически прекративших лечение.

Таблица 29 — Координаты ROC-кривой зависимости отмены терапии ППЗМ от выраженности нарушения контроля импульсивности (PANSS)

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
-1,00	1,000	1,000
0,50	0,946	1,000
1,50	0,865	0,831
2,50	0,541	0,312
3,50	0,108	0,039
4,50	0,027	0,000
6,00	0,000	0,000

Для параметра «враждебность» порогом отсечения определен 1,5. (Таблица 30).

Таблица 30 — Координаты ROC-кривой зависимости отмены терапии ППЗМ от выраженности враждебности (PANSS)

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
-1,00	1,000	1,000
0,50	0,946	1,000
1,50	0,892	0,961
2,50	0,595	0,286
3,50	0,135	0,065
5,00	0,000	0,000

Для предиктора «враждебность» по PANSS порог $\geq 1,5$ позволяет выделить группу раннего риска прекращения терапии ППЗМ: при данном уровне выявляется 89,2% пациентов, фактически прекративших лечение. Порог $\geq 2,5$ определяет группу более выраженного риска: при данном уровне выявляется 59,5% пациентов с последующим прекращением терапии, поэтому показатель враждебности $\geq 2,5$

следует рассматривать как более клинически значимый маркер неблагоприятного терапевтического исхода (таблица 30).

Для предиктора «напряженность» порог 2,5 обозначает, что пациенты с уровнем напряженности (PANSS) выше 2,5 имеют вероятность прекращения терапии ППЗМ 78,4 % (таблица 31).

Таблица 31 — Координаты ROC-кривой зависимости отмены терапии ППЗМ от выраженности напряженности (PANSS)

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
-1,00	1,000	1,000
0,50	0,946	1,000
1,50	0,946	0,987
2,50	0,784	0,623
3,50	0,378	0,195
4,50	0,027	0,013
6,00	0,000	0,000

Продолжению терапии ППЗМ способствовали предикторы: длительность терапии ППЗМ, депрессия (PANSS), возраст пациента, пассивно-апатическая социальная отгороженность (PANSS). (Таблица 32).

Таблица 32 — AUC для предикторов продолжения терапии ППЗМ

Показатель	AUC
Длительность терапии ППЗМ (мес)	0,837
Депрессия (PANSS)	0,638
Возраст	0,625
Пассивно-апатическая социальная отгороженность (PANSS)	0,617

Продолжение терапии ППЗМ было ассоциировано со следующими предикторами: длительность терапии ППЗМ, депрессия по PANSS, возраст пациента и пассивно-апатическая социальная отгороженность по PANSS (таблица 32).

Наиболее высокий показатель AUC был получен для предиктора «длительность терапии ППЗМ» — 0,837, что отражает его наибольшую дискриминационную способность в отношении продолжения лечения. Для депрессии по PANSS, возраста пациента и пассивно-апатической социальной отгороженности по PANSS значения AUC находились в диапазоне 0,617–0,638, что соответствует умеренной самостоятельной прогностической значимости данных признаков.

Для предиктора «депрессия» по PANSS оптимальным пороговым значением являлся уровень $\geq 2,5$ балла. При данном пороге выявлялось 64,9% пациентов, фактически продолживших терапию ППЗМ, при 1-Specificity 43,2% (таблица 33). Следовательно, уровень депрессии по PANSS 3 балла и выше может рассматриваться как один из признаков, ассоциированных с большей вероятностью продолжения терапии ППЗМ.

Таблица 33 — Координаты ROC-кривой зависимости продолжения терапии ППЗМ от уровня депрессии (PANSS)

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
-1,00	1,000	1,000
0,50	1,000	0,946
1,50	0,987	0,892
2,50	0,649	0,432
3,50	0,182	0,081
4,50	0,013	0,000
6,00	0,000	0,000

Важно отметить, что высокие показатели депрессии (до 3,5 – 4,5) и их положительное влияние на продолжительность терапии ППЗМ могут иметь неоднозначную трактовку: с одной стороны, тимостабилизирующие свойства ППЗМ обуславливают его назначение при аффективных расстройствах в структуре РШС, и можно говорить о тропности и эффективности препарата при депрессии; с другой стороны, благоприятный прогноз у пациентов с более высокими показателями депрессии может быть обусловлен ранней выявляемостью и своевременной коррекцией депрессии в структуре РШС. По данным литературы

(Любов Е. Б. и соавт., 2019) при терапии препаратами палиперидона пролонгированного действия нераспознанная атипичная депрессия, принимаемая врачами за нежелательные явления, состоящая в жалобах на дневную сонливость, «оцепенелость», рассеянность, может представлять риск и стать причиной парасуицидальных попыток на этапе ремиссии. Таким образом, пациенты с клинически распознанной депрессией прогностически более благополучны, чем пациенты с нераспознанной.

Корреляционных связей между депрессией и позитивной симптоматикой (бредом, галлюцинациями, враждебностью, расстройствами мышления, возбуждением, идеями величия) выявлено не было. При этом, между депрессией и исходом терапии ППЗМ (как прогнозируемым, так и реальным) были обнаружены отрицательные корреляционные связи ($r = -0,267$, $p < 0,05$; $r = -0,320$, $p < 0,001$ соответственно). Таким образом, депрессия у исследуемых пациентов не была связана с неблагоприятным течением расстройства, характеризующегося резидуальной продуктивной симптоматикой и выраженной негативной, не формировала симптомокомплекс, что на фоне длительной противорецидивной терапии, вероятно, указывало не смещение клинической картины в сторону аффективных нарушений (Смулевич А. Б., 2007) и служило предиктором благоприятного исхода в связи с более высоким осознанием пациентами своего состояния и лучшей приверженности к лечению (Иржевская В. П. и соавт., 2009; Мазо Г. Э., Горбачев С. Е., 2009).

Эти данные подтверждаются результатами фармакоэпидемиологического исследования (глава 3), где было выявлено, что депрессивный тип шизоаффективного расстройства или наличие препаратов антидепрессивного действия в схемах терапии — предикторы респонса на терапии препаратами палиперидона пролонгированного действия.

Раннее выявление депрессивной симптоматики, которая проявляется преимущественно атипичными симптомокомплексами, имеет большую значимость при терапии препаратами палиперидона. Несвоевременное выявление и коррекция атипичных депрессии при противорецидивной терапии ППЗМ может

привести к их утяжелению, возникновению суицидальной идеации и суицидального поведения.

Возраст до 28 лет не выделял самостоятельную группу высокого риска прекращения терапии ППЗМ: при пороге $\geq 27,5$ года ниже данного значения находились 6,5% пациентов, продолживших терапию, и 8,1% пациентов, прекративших лечение (таблица 34).

При этом в более широком диапазоне молодого возраста сохранялась связь с отменой терапии: к 36 годам доля пациентов с прекращением лечения, находившихся ниже возрастного порога, составляла 51,4%, а после 42 лет снижалась до 21,6%.

Дополнительно обращает на себя внимание постепенное расхождение групп после 32 лет: при пороге $\geq 32,5$ года старше данного значения находились 80,5% пациентов, продолживших терапию, и 67,6% пациентов с отменой ППЗМ. Более выраженное различие отмечалось после 40 лет: при пороге $\geq 40,5$ года в группе продолжения терапии оставалось 51,9% пациентов, тогда как в группе отмены — 29,7%.

Таким образом, таблица отражает не изолированное значение самого молодого возраста, а возрастной градиент: по мере увеличения возраста доля пациентов с отменой терапии снижается быстрее, чем доля пациентов, продолживших ППЗМ. Наиболее заметное разделение групп формируется в диапазоне 32–42 лет, что позволяет рассматривать старший возраст как фактор, связанный с большей устойчивостью терапии.

Полученные данные согласуются с представлениями о большей уязвимости пациентов молодого возраста в отношении прекращения терапии, что может быть связано с более выраженной оппозиционностью, недостаточным осознанием болезни, большей значимостью субъективного отношения к лечению и нежелательных явлений на ранних этапах терапии (Каледа В. Г., 2006; Любов Е. Б. и соавт., 2019; Шумакова Е. А., 2022; Coldham E. L. et al., 2002).

Таблица 34 — Координаты ROC-кривой зависимости продолжения терапии ППЗМ от возраста пациента

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
22,0	1,000	1,000
23,50	1,000	0,973
24,50	0,987	0,946
25,50	0,974	0,919
26,50	0,948	0,919
27,50	0,935	0,919
28,50	0,909	0,892
29,50	0,909	0,838
30,50	0,883	0,784
31,50	0,844	0,784
32,50	0,805	0,676
33,50	0,766	0,622
34,50	0,727	0,568
35,50	0,714	0,514
36,50	0,701	0,486
37,50	0,701	0,459
38,50	0,636	0,432
39,50	0,610	0,351
40,50	0,519	0,297
41,50	0,468	0,297
42,50	0,390	0,216
43,50	0,338	0,216
44,50	0,338	0,189
45,50	0,312	0,162
46,50	0,286	0,135
47,50	0,273	0,135
48,50	0,234	0,108
49,50	0,208	0,108
50,50	0,169	0,081
51,50	0,156	0,081
53,00	0,130	0,081
54,40	0,104	0,081
57,00	0,078	0,081
59,50	0,065	0,081
61,00	0,052	0,081
64,00	0,039	0,054
67,00	0,026	0,054
69,00	0,000	0,054
70,50	0,000	0,027
72,00	0,000	0,000

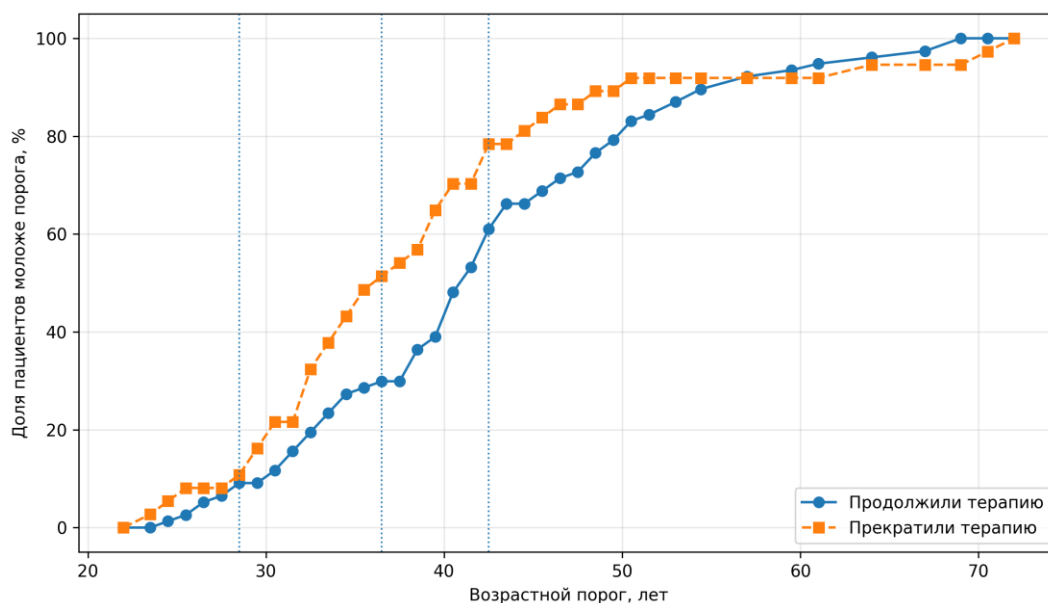


Рисунок 7 — Возрастной градиент продолжения и прекращения терапии ППЗМ

До 28,5 года группы почти не различаются: молодые пациенты этого диапазона есть и среди продолживших, и среди прекративших терапию примерно в одинаковой доле. Основное различие появляется позже: к порогу 36,5 года среди прекративших терапию уже 51,4% пациентов моложе этого возраста, тогда как среди продолживших — 29,9%, что подтверждает связь более молодого возраста с отменой ППЗМ.

Пороговым значением выраженности пассивно-апатической социальной отгороженности при оценке исхода принято 2,5 (2–3 балла по PANSS) (Таблица 35).

Таблица 35 — Координаты ROC-кривой зависимости продолжения терапии ППЗМ от уровня пассивно-апатической социальной отгороженности (PANSS)

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
-1,00	1,000	1,000
1,00	1,000	0,946
2,50	0,779	0,595
3,50	0,338	0,216
4,50	0,026	0,000
6,00	0,000	0,000

При средней выраженности пассивно-апатической социальной отгороженности (3) и выше вероятность продолжения терапии ППЗМ составляла 77,9 %, при слабой выраженности пассивно-апатической отгороженности (2 и менее баллов по PANSS) риск прекращения составлял 59,5 %.

Таблица 36 — Координаты ROC-кривой зависимости прекращения терапии ППЗМ от длительности терапии ППЗМ (мес)

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
0,00	1,000	1,000
2,00	0,973	1,000
3,50	0,703	0,987
5,00	0,676	0,987
7,50	0,541	0,961
10,50	0,486	0,935
13,50	0,351	0,896
16,50	0,324	0,831
19,50	0,297	0,766
22,50	0,216	0,688
25,50	0,162	0,558
27,50	0,054	0,519
29,00	0,054	0,506
31,50	0,027	0,377
34,50	0,027	0,312
37,50	0,027	0,221
39,50	0,027	0,182
41,00	0,027	0,156
43,50	0,027	0,143
46,50	0,027	0,130
54,00	0,027	0,065
61,00	0,000	0,000

Для предиктора «длительность терапии ППЗМ» наиболее значимым оказался не сам факт более длительного лечения, а формирование порогового интервала после 25–30 месяцев терапии. При пороге $\geq 25,5$ мес выше данного значения находились 55,8% пациентов, продолживших терапию, и 16,2% пациентов с отменой ППЗМ, а при пороге $\geq 31,5$ мес — 37,7% и 2,7% соответственно. Это позволяет рассматривать период после 2–2,5 лет непрерывного применения ППЗМ

как этап стабилизации терапевтической траектории, после которого риск последующей отмены препарата существенно снижается (таблица 36).

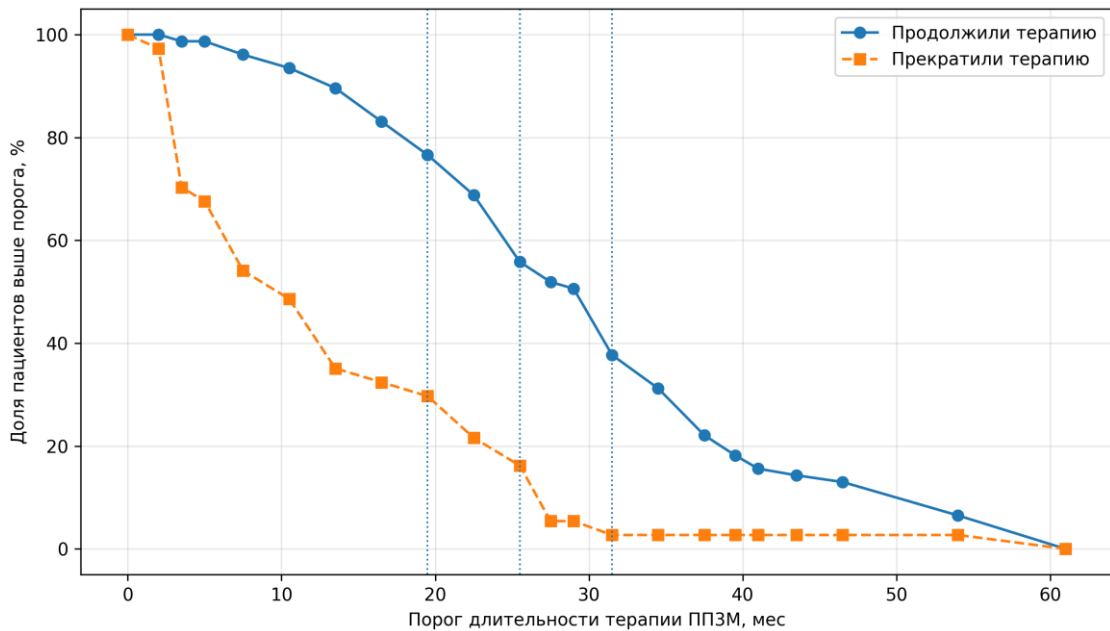


Рисунок 8 — Распределение пациентов с продолжением и прекращением терапии по порогам длительности применения ППЗМ

После 30 месяцев терапии ППЗМ, что соответствует 2,5 годам непрерывного лечения, частота последующих отмен практически обнулялась (рисунок 8).

На рисунке 9 показано, что наиболее высокий риск прекращения терапии ППЗМ формируется при сочетании молодого возраста и небольшой длительности лечения. Максимально неблагоприятная зона соответствует возрасту менее 24,5 года и длительности терапии менее 5 месяцев, где расчетная доля отмен достигает 98,0%.

При возрасте около 25 лет и длительности терапии около 12 месяцев пациент также сохраняет высокий риск прекращения ППЗМ: для ближайших порогов <25,5 года и <13,5 месяца расчетная доля отмен составляет 90,3%. По мере увеличения длительности терапии риск снижается даже у более молодых пациентов, что подтверждает ключевое значение первых месяцев и первого года терапии как периода максимальной уязвимости.

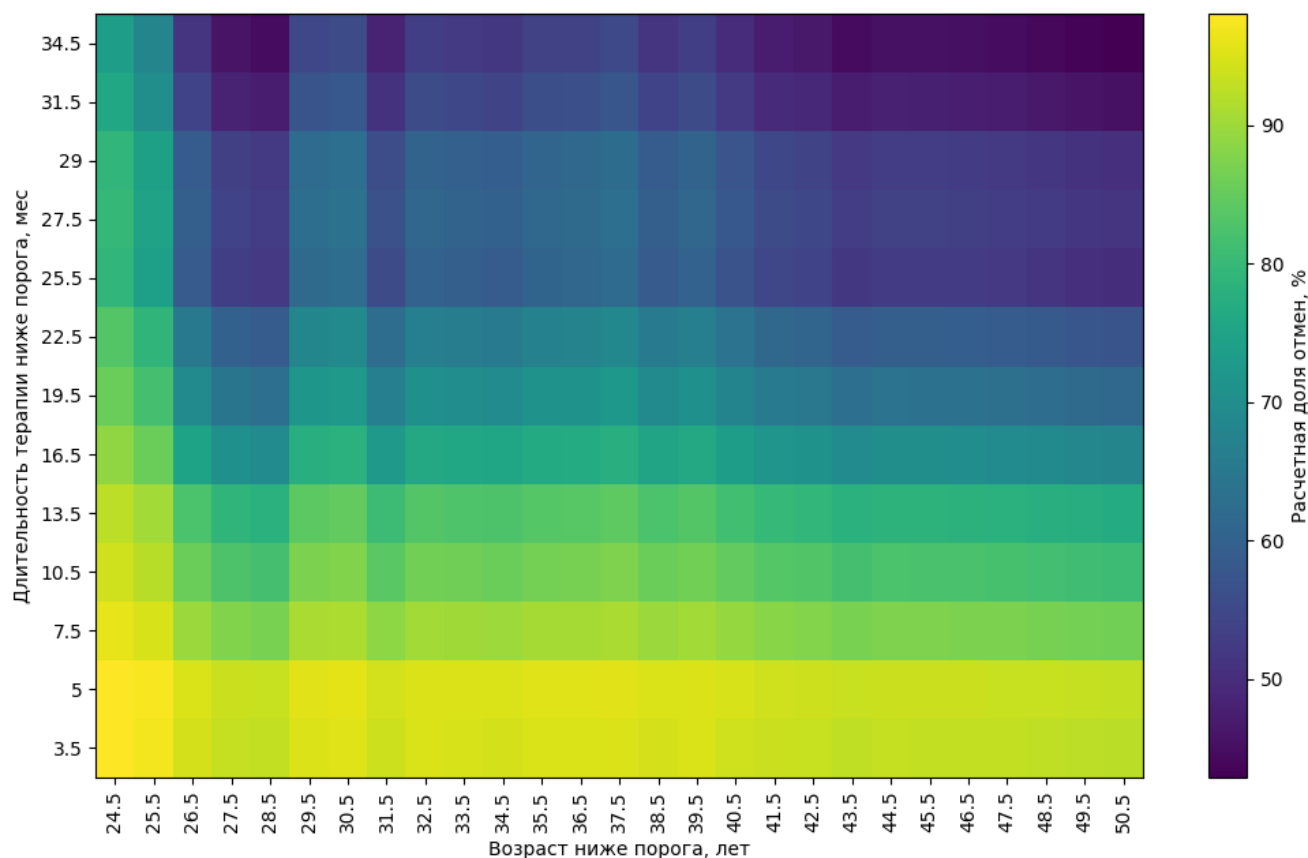


Рисунок 9 — Расчетная матрица риска прекращения терапии ППЗМ при сочетании возрастных и терапевтических порогов

Пороговые значения ROC-анализа могут варьировать в зависимости от исследовательской задачи: приоритет может отдаваться либо более высокой чувствительности для раннего выявления пациентов группы риска, либо более высокой специфичности для более точного выделения случаев с фактическим наступлением исхода.

При этом ни один из предикторов не определял терапевтический исход изолированно, поэтому результаты ROC/AUC-анализа использовались как этап предварительной оценки дискриминационной способности отдельных показателей. Для оценки совокупного влияния клинических, анамнестических, терапевтических и комплаентностных предикторов на исход терапии была

построена модель бинарной логистической регрессии с предварительным обучением на случайно сформированной подвыборке пациентов.

Как указывалось ранее, псевдо- R^2 Nagelkerke составил 0,743, что указывает на высокую объяснительную и прогностическую способность модели в условиях реальной клинической практики.

ROC-кривая прогностической модели располагалась существенно выше ROC-кривых отдельных предикторов, площадь под кривой составила $AUC = 0,963$, что свидетельствует о высокой дискриминационной способности модели в прогнозировании исхода терапии ППЗМ (рисунок 10).

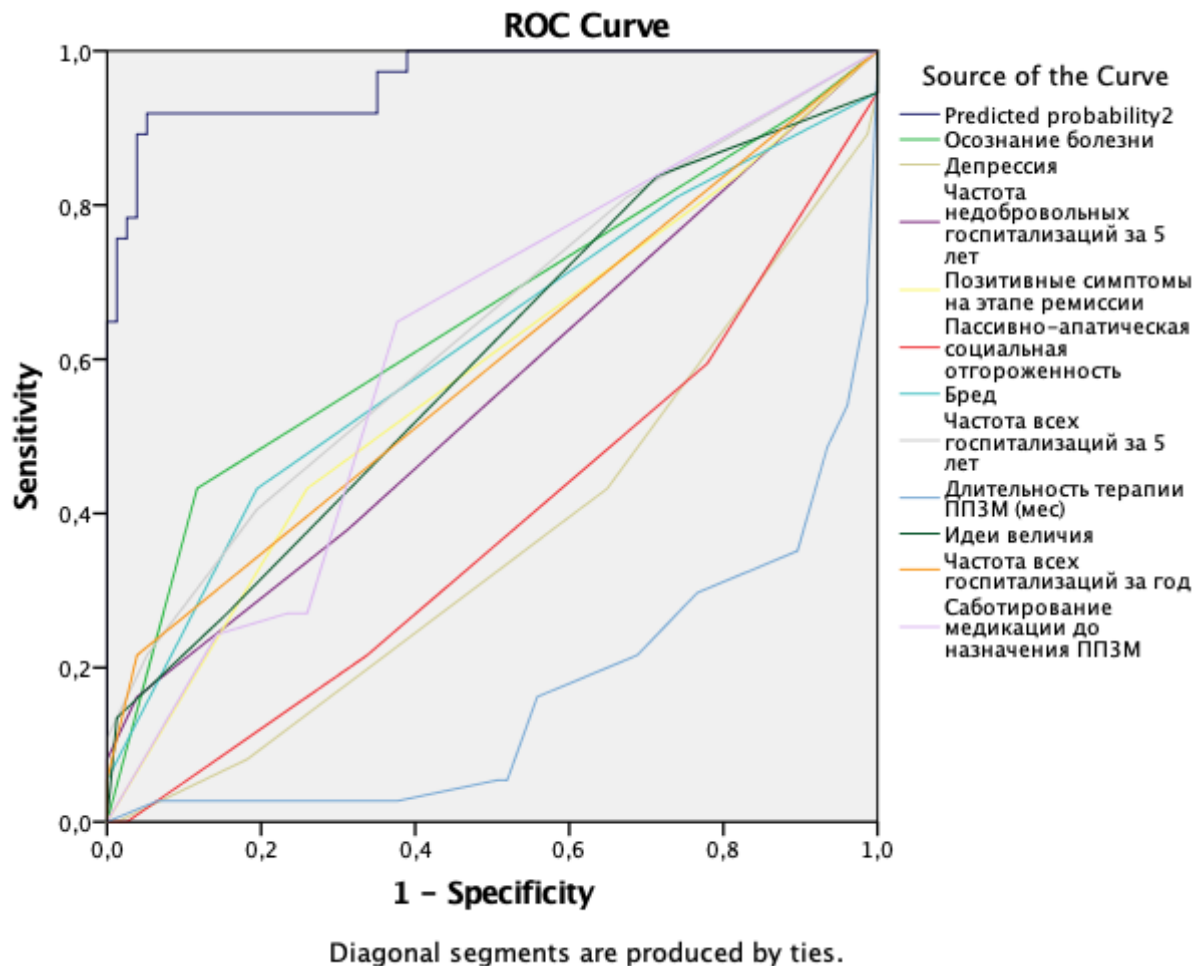


Рисунок 10. – ROC-кривые модели (Predicted probability 2) и отдельных предикторов.

Высокая прогностическая точность разработанной модели отражает принципиальное преимущество многофакторного подхода перед оценкой изолированных предикторов. Каждый из включенных показателей характеризовал отдельный аспект терапевтической траектории пациента: клиническую тяжесть, особенности анамнеза, длительность получения терапии, особенности комплаенса и критичность к заболеванию. По отдельности данные параметры обладали ограниченной или умеренной дискриминационной способностью, однако их объединение в модели бинарной логистической регрессии позволило сформировать целостный прогностический профиль пациента.

Таким образом, предложенная модель не сводится к механическому суммированию отдельных факторов, а отражает их совокупное влияние на исход терапии ППЗМ. Именно учет взаимодополняющих клинических, терапевтических и характеристик комплаенса обеспечил существенное превосходство модели над отдельными ROC-предикторами и позволил с высокой точностью классифицировать пациентов по вероятности продолжения или прекращения терапии.

Сравнение реальных исходов с предсказанными сравнение фактических исходов с прогнозируемыми осуществлялось путем эмпирической проверки сразу после построения модели в июне 2022 г. и через 12 месяцев, в июне 2023 г. Как отмечалось ранее, после построения модели фактические исходы статистически значимо коррелировали с прогнозируемыми значениями: $r = 0,751$, $p < 0,001$.

Соотношение истинно положительных (TP), истинно отрицательных (TN), ложноположительных (FP, ошибка I рода) и ложноотрицательных (FN, ошибка II рода) результатов после построения модели представлено в таблице 37.

В июне 2022 г. модель правильно прогнозировала прекращение терапии у 31 из 37 пациентов и продолжение терапии у 74 из 77 пациентов. Чувствительность модели, то есть способность выявлять пациентов с последующим прекращением терапии ППЗМ, составила 83,8%. Специфичность, отражающая способность

модели правильно определять пациентов, продолжающих терапию, составила 96,1%. Доля ложноположительных прогнозов составила 3,9%.

Таблица 37 — Матрица ошибок прогностической модели, июнь 2022 г.

	Фактически положительно прекращение терапии ППЗМ	Фактически отрицательно продолжение терапии ППЗМ
Положительно прекращение терапии ППЗМ	TP = 31	FP = 3
Отрицательно продолжение терапии ППЗМ	FN = 6	TN = 74

Показатели модели: Se = 83,8%, Sp = 96,1%, FPR = 3,9%.

TPR (true positive rate) составлял 83,8 % (из всех пациентов, у которых произошел обрыв терапии, модель верно распознала 83,8 % случаев).

Доля ложноположительных прогнозов — **FPR** (false positive rate) составляла 3,9 % (3,9 % пациентов с прогнозируемым обрывом продолжали терапию).

Чувствительность (способность модели к выявлению пациентов с последующим обрывом терапии) — **Se** (Sensitivity) составила 83,8 %.

Специфичность (способность модели правильно распознавать пациентов, которые продолжают терапию) — **Sp** (Specificity) составила 96,1 %

Было правильно спрогнозировано прекращение терапии у 30 пациентов (из 37) и продолжение терапии у 75 пациентов (из 77). Удельный вес истинно положительных случаев составлял 83,8 %, истинно отрицательных — 96,1 %.

Через 12 месяцев была проведена катamnестическая проверка исходов у 114 пациентов выборки. Данные о прекращении, продолжении или возобновлении терапии палиперидона пальмитатом трехмесячного действия были сопоставлены с исходами, спрогнозированными моделью годом ранее. Соотношение истинно

положительных, истинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов представлено в таблице 38.

Таблица 38 — Матрица ошибок прогностической модели, июнь 2023 г.

Прогноз модели	Фактически положительно прекращение терапии ППЗМ	Фактически отрицательно продолжение терапии ППЗМ
Положительно прекращение терапии ППЗМ	TP = 25	FP = 8
Отрицательно продолжение терапии ППЗМ	FN = 14	TN = 67

Показатели модели: Se = 64,1%, Sp = 89,3%, FPR = 10,7%.

Сравнительно высокие показатели Se и Sp через 12 месяцев катамнеза указывают на высокую внутреннюю валидность модели, правильный выбор предикторов, а также на устойчивость тенденций обрыва и продолжения терапии препаратами палиперидона пролонгированного действия.

Изменение уровня TPR — истинно положительных результатов и Se (чувствительности) связано с:

1. увеличением ошибок 2 рода (FP) — некоторые пациенты возобновили прием терапии ППЗМ после обрыва (6 человек, 28,7 %);
2. увеличением ошибок 1 рода (FN) — у 7 пациентов отмечался обрыв терапии после 3 лет лечения ППЗМ (33,3 %)
3. истинными ошибками модели — у 8 пациентов («стабильных прекративших») динамика не изменилась (38 %).

В течение года клинические параметры пациентов выборки могли измениться, что, в свою очередь, меняло терапевтический исход и нашло отражение в динамике ошибок.

Выявленные факторы, определяющие исход на терапии пролонгированными препаратами палиперидона, могут быть классифицированы на модифицируемые и немодифицируемые.

Модифицируемые и немодифицируемые факторы обрыва терапии.



Рисунок 11. — Факторы терапевтических исходов.

Фармакоэпидемиологический и клинический этапы исследования позволили изучить влияние социально-демографических, клинических, терапевтических факторов, а также показателей комплаенса на риск обрыва терапии пролонгированными препаратами палиперидона.

Изученные факторы были классифицированы на факторы, повышающие риск обрыва терапии, снижающие риск обрыва и не влияющие на риск обрыва терапии (рис. 11). Факторы, повышающие риск обрыва классифицированы на модифицируемые — те, на которые можно влиять для улучшения исхода, и немодифицируемые — которые следует учитывать при назначении препарата.

Взаимосвязь предложенных факторов и терапевтического исхода статистически значима, классификация основана на результатах данного исследования.

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 назначениях;
 - 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:*
- малопрогредиентные 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.

Таким образом, на третьем этапе исследования обнаружены значимые предикторы терапевтического исхода, рассчитан их вклад в вероятность обрыва и продолжения терапии препаратами палиперидона пролонгированного действия: «осознание болезни» (0,84), «частота недобровольных госпитализаций за 5 лет» (0,81), «депрессия» (0,78), «позитивные симптомы на этапе ремиссии» (0,62), «пассивно-апатическая социальная отгороженность» (0,58), «саботирование медикации до перевода на ППЗМ» (0,45), «бред» (0,44), «частота госпитализаций за 5 лет» (0,43), «длительность терапии ППЗМ» (0,42), «идеи величия» (0,41), «частота госпитализаций за год» (0,40). Оценка этих факторов в совокупности позволяет правильно определить исход терапии ППЗМ с точностью 92,1% непосредственно после построения модели и 80,7% через 12 месяцев катамнестической проверки. Предсказанные исходы коррелировали с реальными: $r = 0,751$, $p < 0,001$, после построения модели чувствительность составила 83,8%, специфичность — 96,1%, то есть случаи продолжения терапии пролонгированными препаратами палиперидона определялись верно с вероятностью 96,1%, случаи прекращения — с вероятностью 83,8%.

Представлены пороговые значения для ряда психопатологических симптомов, оцениваемых по шкале PANSS, сопряженные с риском прекращения терапии. Шкалы с вероятностными значениями обрыва и продолжения терапии ППЗМ (таблицы 28–38) могут быть использованы для оценки пациента с различными исходными клинико-терапевтическими характеристиками.

Обоснованы данные о целесообразности некоторых терапевтических стратегий: количества инъекций ПП1М перед переводом на ПП3М, назначения дополнительных препаратов, роли психообразовательных мероприятий с позиций терапевтического исхода.

Установлены факторы, определяющие обрыв или продолжение терапии препаратами палиперидона пролонгированного действия. Факторы, повышающие риск обрыва терапии, классифицированы на модифицируемые и немодифицируемые. Модифицируемые факторы обрыва терапии, как и факторы, снижающие вероятность прекращения, являются инструментом для врача-психиатра по управлению рисками.

Разработана методология прогнозирования прекращения терапии пролонгированными препаратами палиперидона, что может применяться в повседневной врачебной практике, сокращать экономические издержки, улучшать комплаенс и снижать риски неблагоприятных терапевтических сценариев. Данная методология может быть применима для прогнозирования исходов при терапии любым препаратом пролонгированного действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью изучения фармакоэпидемиологических закономерностей применения пролонгированных форм палиперидона в г. Москве и разработки прогностической модели эффективности и комплаенса терапии палиперидоном 3-месячного действия у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством было проведено исследование, включавшее фармакоэпидемиологический анализ сплошной когорты пациентов с расстройствами шизофренического спектра, получавших терапию пролонгированными препаратами палиперидона, и клиническое наблюдение пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством. Были изучены клинико-психопатологические, катamnестические, социальные и терапевтические характеристики пациентов, описаны клинико-социальные профили больных, продолживших и прекративших терапию ППЗМ, определены предикторы терапевтических исходов, а также предложена классификация модифицируемых и немодифицируемых факторов прекращения и продолжения терапии.

В исследовании были использованы фармакоэпидемиологический, клинико-психопатологический, клинико-катamnестический, психометрический и статистический методы, включая многомерные статистические процедуры и методы математического моделирования с применением бинарной логистической регрессии. На всех этапах исследования применялся неинтервенционный или наблюдательный подход.

Фармакоэпидемиологический этап исследования включал анализ особенностей инициации ППЗМ после терапии ПП1М в сплошной когорте пациентов с расстройствами шизофренического спектра ($n = 1402$) с учетом терапевтических тактик, клинических и социальных коррелятов исхода. На данном этапе применялись два подхода: лонгитюдный анализ, при котором отслеживалась динамика 1402 пациентов с момента инициации ППЗМ до исхода терапии с сопоставлением показателей каждые 6 месяцев, и поперечный анализ, при котором сплошная когорта изучалась вне зависимости от года инициации и длительности

приема ППЗМ для выявления совокупных параметров, связанных с продолжением или прекращением терапии.

В исследованной когорте 782 пациента были мужчинами (55,8%), 620 — женщинами (44,2%). Возраст пациентов, получавших терапию ППЗМ, составлял от 18 до 55 лет, средний возраст — $38,5 \pm 10,4$ года. Показатели среднего возраста пациентов сплошной выборки были сопоставимы с данными других исследований (Любов Е. Б., 2017; Любов Е. Б. и соавт., 2019; Kishimoto T. et al., 2018; Emond B. et al., 2019). Нозологическое распределение показало преобладание пациентов с шизофренией (F20) — 73,2%. Доля пациентов с шизоаффективным расстройством (F25) составила 16,8%, с шизотипическим расстройством (F21) — 9,0%.

Пациенты с F21 и F25 включались в исследование, поскольку формирование когорты проводилось сплошным невыборочным методом по критерию «прием ППЗМ после перевода с ПП1М». Кроме того, нозологическое распределение пациентов данной когорты соответствовало структуре расстройств шизофренического спектра в г. Москве. Анализ пациентов с шизоаффективным расстройством не был направлен на расширение зарегистрированных показаний к применению ППЗМ, а позволял оценить факторы удержания на терапии и ее прекращения у пациентов, фактически переведенных на более длительную форму палиперидона в условиях реальной клинической практики.

На клиническом этапе объем исследуемой выборки составил 114 пациентов, которые получали терапию ППЗМ после перевода с ПП1М за период с 01.01.2019 по 01.05.2022, имели длительность заболевания более 5 лет и минимум одно обострение психотического уровня на фоне терапии ППЗМ. Смещение исследовательского фокуса позволило изучить эффективность терапевтических стратегий с применением пролонгированных препаратов палиперидона не только в условиях, максимально приближенных к реальности амбулаторной психиатрической службы, но и на критическом полюсе отказа от терапии.

В исследуемой клинической когорте 56,1% пациентов были мужского пола. Средний возраст пациентов составил $40,9 \pm 0,98$ года. Основная часть пациентов имела средне-специальное образование (43,0%). Большинство пациентов никогда не

вступали в брак (59,6%), значительная часть проживала с родственниками (65,8%). В клинической выборке отмечалось преобладание больных шизофренией (79,8%), доля пациентов с шизоаффективным расстройством составила 20,2%. Пациенты с шизотипическим расстройством в клиническую когорту не включались.

Исследование перевода пациентов с расстройствами шизофренического спектра с палиперидона пальмитата месячного действия на палиперидон пальмитат 3-месячного действия в период с 2019 по 2023 гг. показало, что из 5017 пациентов, получавших терапию ПП1М, на ПП3М было переведено 1402 пациента. В 2019 г. доля пациентов, переведенных на ПП3М, составила 30,0%, в 2020 г. — 32,4%, в 2021 г. — 31,3%, в 2022 г. — 35,0%.

Наряду с факторами, которые могли снижать приверженность к лечению и ограничивать возможности инициации ПП3М, значимым ограничивающим аспектом являлась оценка клинического состояния пациентов как недостаточно стабильного для перевода на пролонгированный препарат более длительного действия, что, вероятно, было связано с недостаточной разработанностью критериев перевода.

Через 6 месяцев после инициации 15,4–20,6% больных прекращали терапию ПП3М, через 12 месяцев доля прекративших достигала 26,3–33,8%, через 18 месяцев — 29,7–41,5%, что сопоставимо с данными литературы о прекращении терапии ПП3М в условиях реальной клинической практики (Lin С. Н. et al., 2023). Среди пациентов, иницированных ПП3М в 2019 г., 44,0% продолжали противорецидивную терапию более 4,5 лет.

Статистически значимые различия в количестве пациентов, прекращавших терапию ПП3М, были обнаружены через 18 месяцев после инициации препарата.

Динамика инициации и прекращения терапии ПП3М была различной в зависимости от года инициации и определялась рядом факторов, влияющих на приверженность терапии. Несмотря на то, что приверженность при использовании пролонгированных форм препаратов обычно выше, чем при приеме таблетированных, этот вопрос остается актуальным в рамках пациентоориентированного подхода. Исследования указывают на более чем 200 факторов, влияющих на отношение

пациентов к соблюдению лечебного режима (Bond W. S., Hussar D. A., 1991), которые традиционно классифицируются на четыре основные группы: факторы, связанные с пациентом; факторы, связанные с лечением; факторы, связанные с врачом; и факторы, связанные с социальной средой (Семенова О. Н., Наумова Е. А., 2013; Шмонин А. А. и соавт., 2017).

Среди факторов, уменьшающих приверженность и связанных с пациентом, можно выделить устойчивые предубеждения против приема лекарств, негативный опыт предыдущей терапии, субъективные переживания, интерпретируемые как нежелательные побочные эффекты, а также особенности психического состояния, включая депрессивную и резидуальную психотическую симптоматику и когнитивные нарушения.

Факторы, связанные с лечением, включают объективные параметры медикаментозной терапии, такие как полипрагмазия, назначение дополнительных препаратов, нежелательные явления и недостаточная эффективность препарата.

Факторы, связанные с врачом или мультидисциплинарной командой, охватывают терапевтические подходы, проведение психообразования и психотерапевтические интервенции.

Внешние факторы, влияющие на динамику терапии, включают объективные социально-трудовые характеристики и особенности социального функционирования пациента, такие как стойкая утрата трудоспособности, семейное положение, трудовой статус, жилищные условия и доступность медицинской помощи.

Процесс перевода с ПП1М на ПП3М является важным дополнительным фактором при изучении противорецидивной терапии пролонгированным препаратом сверхдлительного действия и определяется критериями стабильности на препарате более короткого действия перед переводом. В литературе и инструкции к препарату описываются следующие условия перевода: не менее 4 месяцев терапии ПП1М, одинаковые последняя и предпоследняя дозы ПП1М, а также клинически стабильное состояние пациента (Общая характеристика лекарственного препарата Тревикта, 2024; Дьяков И. Н., Зырянов С. К., 2017; Оленева Е. В. и соавт., 2017; Быков Ю. В., Беккер Р. А., 2019; Samtani M. N. et al., 2016; Savitz A. J. et al., 2016). При этом критерии

клинической стабильности на ПП1М, достаточной для перевода на ППЗМ, остаются недостаточно операционализированными, что определяет необходимость анализа реальных терапевтических исходов после инициации ППЗМ.

Показатели прекращения терапии ППЗМ были сопоставлены с факторами снижения приверженности. В динамике прекращения терапии с 2019 по 2022 гг. наблюдалось снижение доли факторов, связанных с пациентом, с 37,8% до 28,0%, и факторов, связанных с терапией, с 35,5% до 15,9%. Влияние факторов, связанных с врачом, также снизилось с 15,7% в 2019 г. до 5,3% в 2022 г. Напротив, значимость факторов, связанных с окружением, возросла: если в 2019 г. их доля в прекращении терапии составляла 11,0%, то в 2022 г. она достигала 50,8%. Такая динамика могла быть обусловлена не только изменением организации психиатрической помощи и расширением психообразовательных подходов, но и влиянием пандемического и постпандемического контекста, включая изменение доступности медицинской помощи, структуры повседневного функционирования и личностно-средового взаимодействия пациентов (Бравве Л. В., Захарова Н. В., 2022; Tzur Bitan D. et al., 2021; Kowalski K., Misiak B., 2023; Selten J.-P. et al., 2016).

Постпандемический физиологический и психосоциальный дистресс, проявляющийся продолжительными эпизодами депрессии, тревоги и снижением качества жизни, а также последствия нефармацевтических мер общественного здравоохранения могли изменять привычные паттерны взаимодействия пациента с окружающей средой и медицинской службой. Это нашло отражение в увеличении роли факторов окружения в структуре прекращения терапии и в сохранении значимости факторов, связанных с пациентом, доля которых в 2022 г. составляла 28,0%.

Терапия ППЗМ в 2020 г. сопровождалась максимальной частотой госпитализаций по сравнению с 2019, 2021 и 2022 гг. В 2021 и 2022 гг. отмечено снижение частоты госпитализаций у пациентов по мере продолжения противорецидивной терапии ППЗМ, тогда как пациенты, инициированные в 2020 г., наиболее часто получали лечение в круглосуточном стационаре как через 6 месяцев, так и через 12 месяцев терапии. Кроме того, пациенты, инициированные ППЗМ в 2019

г., также чаще направлялись на лечение в круглосуточный стационар через 18 месяцев терапии, что соответствовало середине 2020 г. Данные об увеличении частоты госпитализаций во время пандемии согласуются с результатами других исследований (Tzur Bitan D. et al., 2021; Dho-Nagy E. A. et al., 2024).

Данные, полученные в результате лонгитудинального исследования сплошной когорты пациентов с расстройствами шизофренического спектра, отражали фармакоэпидемиологические тенденции и перевели их в клинический контекст.

Результаты поперечного исследования сплошной когорты больных, где средний период наблюдения составлял 12 месяцев, показали некоторые особенности противорецидивной терапии. Дозировки ППЗМ и потребность в дополнительных назначениях коррелировали с клиническими показателями — ведущим синдромом при обострении и параметрами ремиссии. Превалирование аффективно-бредовой симптоматики в структуре расстройства чаще сопровождалось терапией средними дозировками ППЗМ, в то время как пациенты с галлюцинаторно-бредовым синдромом получали противорецидивную терапию в средних и высоких дозировках. Неврозоподобная, психопатоподобная и параноидная симптоматика чаще требовали низких и средних терапевтических доз ППЗМ, парафреническая, кататоническая и кататоно-бредовая — высоких. Пациенты, получавшие ППЗМ в дозировках 263 мг-экв и 350 мг-экв, преимущественно в виде монотерапии, чаще имели указания на достижение полной или неполной редукции психопатологической симптоматики. Высокие дозы ППЗМ (525 мг-экв) наряду с высокой распространённостью комбинированной терапии чаще ассоциировались с более тяжёлым течением заболевания и отсутствием редукции психопатологической симптоматики. Пациенты, получавшие ППЗМ в дозах 350/ 525 мг-экв в составе комбинированной терапии с преобладанием галлюцинаторно-бредовой симптоматики и при неполной редукции психопатологической симптоматики могли продолжать противорецидивную терапию на протяжении длительного времени без указаний на ухудшение состояния.

С увеличением дозировок палиперидона распространённость комбинированной терапии возрастала. С увеличением длительности противорецидивной терапии потребность в стабилизаторах настроения, антипсихотических препаратах и

корректорах уменьшалась за счет снижения выраженности психотических симптомов, амплитуды аффективных колебаний и улучшения толерантности, что может выступать в качестве клинических критериев стабилизации пациента для перевода на пролонгированные препараты более длительного действия.

Тревожно-депрессивная симптоматика могла сохраняться и усиливаться как на фоне терапии ПП1М, так и ПП3М. Актуализация депрессивной симптоматики на фоне длительной противорецидивной терапии ПП3М могла быть связана с процессом «выхода из психоза» и рассматривалась в контексте постпсихотических депрессий, а также как индикатор более высокой степени осознания своего состояния пациентом, сопряженный с благоприятным исходом. При этом критически важным было не упустить из внимания развитие депрессивной симптоматики, которая носила атипичный характер, и провести коррекцию терапии.

Исследование показало, что переход с ПП1М на ПП3М не всегда сопровождался эквивалентной потребностью в дополнительной фармакотерапии. По мере увеличения длительности противорецидивной терапии снижалась потребность в тимостабилизаторах, антипсихотических препаратах первой генерации и корректорах, что было связано с редукцией психотической симптоматики, уменьшением амплитуды аффективных колебаний и улучшением переносимости терапии. Данная закономерность может быть обусловлена фармакокинетическими особенностями ПП3М, включая более длительное высвобождение действующего вещества и поддержание стабильной концентрации палиперидона в плазме, а также клиническим отбором пациентов, предварительно стабилизированных на терапии ПП1М (Samtani M. N. et al., 2016; Savitz A. J. et al., 2016; Быков Ю. В., Беккер Р. А., 2019; Любов Е. Б. и соавт., 2019).

Кроме того, увеличение интервала между инъекциями могло иметь самостоятельное клиническое значение за счет изменения субъективного восприятия лечения: снижения медикаментозной нагрузки в повседневной жизни, уменьшения стигматизирующего значения терапии, сокращения частоты визитов для введения препарата и возможности воспринимать заболевание как более контролируемое. В этом контексте временной фактор может рассматриваться как патопластический

компонент противорецидивной терапии, что обосновывает актуальность дальнейшего изучения пролонгированных антипсихотических препаратов более длительного действия (Лурия Р. А., 1977; Тхостов А. Ш., 2002; Николаева В. В., 2009; Rise M. B. et al., 2021; Milz R. et al., 2023).

Успешное ведение пациента на ППЗМ было связано с рядом клинических особенностей и терапевтических тактик. Раннее назначение ППЗМ при шизофрении с периодом наблюдения менее года, а также маниакальный или депрессивный тип шизоаффективного расстройства были связаны с благоприятным прогнозом терапии. Смешанный тип шизоаффективного расстройства, напротив, был сопряжен с повышенной вероятностью раннего прекращения терапии и ухудшения состояния. Данные результаты согласуются с типологией Г. П. Пантелеевой и соавторов, согласно которой шизоаффективный вариант приступообразной формы шизофрении рассматривается отдельно от других форм шизоаффективных психозов (Пантелеева Г. П. и соавт., 2011).

Полученные данные указывают, что терапия ППЗМ у пациентов с устойчивой, сформированной модальностью аффекта в структуре шизоаффективного расстройства была связана с более благоприятными исходами по сравнению с пациентами со смешанным характером аффективной симптоматики (Пантелеева Г. П. и соавт., 2011). При этом анализ пациентов с шизоаффективным расстройством не был направлен на расширение зарегистрированных показаний к применению ППЗМ, а отражал особенности реальной клинической практики, в которой часть пациентов с F25 фактически переводилась на более длительную форму палиперидона после терапии ПП1М (Ravenstijn P. et al., 2016; Wisdom A. et al., 2019; Örum M. H., 2023; Chang B. C. et al., 2024). Таким образом, группа шизоаффективных расстройств обнаруживает выраженную клиническую гетерогенность, а терапевтическая динамика определяется не только нозологической принадлежностью, но и феноменологической структурой состояния (Пантелеева Г. П. и соавт., 2011; Мазо Г. Э. и соавт., 2015; Незнанов Н. Г., Коцюбинский А. П., Мазо Г. Э., 2020). Это согласуется с представлениями о континууме расстройств шизофренического спектра и подчеркивает ограничения

категориального подхода в оценке терапевтического прогноза (Снежневский А. В., 1983; Мосолов С. Н., 2010; Пантелеева Г. П., Бологов П. В., 2012).

Анализ терапевтических тактик показал, что вероятность успешного перевода на ППЗМ сохранялась как при монотерапии, так и при комбинированной терапии на всем диапазоне терапевтических доз. Более высокие дозы ППЗМ ассоциировались с увеличением потребности в дополнительной фармакотерапии, однако такая стратегия не уступала по эффективности монотерапии у пациентов с более тяжелым клинико-терапевтическим профилем. Отсутствие стабилизации на ППЗМ перед переводом на ППЗМ было связано с ухудшением клинического состояния, сменой антипсихотической терапии и госпитализацией в круглосуточный стационар.

Предикторами благоприятного перехода в режиме монотерапии являлись превалирующий аффективно-бредовый синдром и нетяжелое течение расстройства с качественными ремиссиями. Пациенты 1-й группы «благоприятный исход на монотерапии» ($n = 524$) продолжали терапию ППЗМ в режиме монотерапии, преимущественно в средних терапевтических дозах, без указаний на ухудшение состояния и необходимости в дополнительных назначениях. В этой группе аффективно-бредовый синдром в структуре обострения отмечался у 72% пациентов, неврозоподобный — у 14%, полная редукция продуктивной психопатологической симптоматики достигалась у 95% больных, средняя частота обострений была наименьшей и составляла $1,5 \pm 0,1$. Данные пациенты были сравнительно старше пациентов с менее благоприятными исходами, их средний возраст составлял $39,1 \pm 0,7$ года.

Благоприятный исход в режиме комбинированной терапии отмечался у пациентов 2-й группы ($n = 629$), продолжавших терапию ППЗМ в составе комбинированных терапевтических схем. В этой группе преобладали больные с галлюцинаторно-бредовым синдромом в структуре обострений (53%), аффективно-бредовым синдромом (25%), психопатоподобным синдромом (10,3%) и парафренным синдромом (9,2%). Пациенты данной группы получали ППЗМ преимущественно в более высоких дозах: 350 мг-экв — 42,0%, 525 мг-экв — 37,8%, чаще нуждались в дополнительных назначениях, включая корректоры (40,9%), антидепрессанты

(37,3%), тимостабилизаторы (33,7%), антипсихотические препараты второй генерации (28,1%), антипсихотические препараты первой генерации (20,1%) и анксиолитики (18,2%). Несмотря на более тяжелый клинико-терапевтический профиль, данная группа также характеризовалась продолжением терапии ППЗМ у 100% пациентов.

Неблагоприятный исход после инициации ППЗМ был характерен для пациентов 3-й группы ($n = 249$), среди которых 78,3% прекратили терапию препаратами палиперидона, а 21,7% были переведены обратно на ПП1М или пероральный палиперидон. Прекращение терапии ППЗМ, чаще отмечавшееся в течение первых 6 месяцев, было связано с превалированием галлюцинаторно-бредового синдрома (61,4%), наличием кататонических и кататоно-бредовых синдромов в структуре обострений (по 11,2%), отсутствием редукции продуктивной психопатологической симптоматики (89,6%), высокой частотой обострений ($3,1 \pm 0,2$), более низкими дозами ППЗМ и недостаточной представленностью антидепрессантов и анксиолитиков в терапевтических схемах. Среди пациентов с шизоаффективным расстройством, прекративших терапию ППЗМ, с высокой распространенностью отмечался смешанный характер приступообразования. Данные пациенты были самыми молодыми в сплошной когорте, их средний возраст составлял $36,3 \pm 0,96$ года. Более молодой возраст и смешанный аффект при ШАР были связаны с ранним прекращением терапии ППЗМ после инициации, при этом первые 6 месяцев терапии являлись критическим периодом, определяющим дальнейший прогноз.

Пациенты, инициированные ППЗМ, нуждаются в диспансерном наблюдении, своевременном отслеживании и коррекции нежелательных явлений, а также в оценке депрессивной и тревожной симптоматики, несмотря на удлинение интервала между инъекциями.

Исследование клинической когорты 114 пациентов с длительностью заболевания более 5 лет и минимум одним обострением психотического уровня на фоне противорецидивной терапии ППЗМ позволило оценить долгосрочную динамику терапии ППЗМ в условиях реальной клинической практики.

Средняя длительность терапии ППЗМ в клинической когорте составила $24,0 \pm 1,4$ месяца. При этом 77 пациентов (68,0%) продолжали терапию ППЗМ, а 37 пациентов (32,0%) прекратили ее после обострения на фоне противорецидивной терапии. Средняя длительность терапии ППЗМ составляла $29,1 \pm 1,5$ месяца в группе продолжающих и $13,4 \pm 1,7$ месяца в группе прекративших. Таким образом, 68,0% пациентов данной когорты продолжали противорецидивную терапию ППЗМ около 2 лет, в том числе при наличии обострений состояния на фоне терапии, повлекших госпитализацию в круглосуточный стационар.

Длительно болеющие пациенты, имеющие минимум одно обострение психотического уровня, прекращали терапию ППЗМ с распространенностью, сопоставимой с данными сплошной выборки, что согласуется с результатами исследований долгосрочных исходов на терапии ППЗМ (Clark I. et al., 2021, Corbeil O. et al., 2022, Wallman P. et al., 2021, Wallman P. et al., 2022).

Обнаруженные клинические, социальные, психопатологические, психологические и терапевтические различия между пациентами, продолжающими прием пролонгированных препаратов палиперидона, и пациентами, прекратившими прием, позволили выделить комплекс параметров, характеризующих потенциальных «кандидатов» на терапию препаратами палиперидона, которые будут принимать терапию от 2 лет после инициации и более, и пациентов, обнаруживающих риск прекращения терапии через 1–2 года после инициации при адекватной терапевтической тактике, меньшей выраженности побочных эффектов и отсутствии явных признаков отказа от терапии.

Прекратившие терапию были сравнительно моложе продолжающих: средний возраст в группе прекративших составлял $37,2 \pm 1,4$ года, в группе продолжающих — $42,3 \pm 1,2$ года, 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 соавт., 2019). При этом они чаще обнаруживали более низкие параметры социальной адаптации: среди прекративших терапию преобладали пациенты, проживающие с родителями или родственниками, имеющие более высокую распространенность стойкой утраты

трудоспособности и реже оформлявшие инвалидность. Кроме того, в этой группе преобладали больные со средне-специальным или незаконченным высшим образованием.

Прекратившие лечение больные обнаруживали более ранний возраст манифестации психического расстройства — $24,6 \pm 1,3$ года, у продолжающих средний возраст манифестации составлял $28,8 \pm 1,2$ года.

Распределение по клиническим диагнозам показало, что в группе прекративших чаще выявлялся смешанный тип шизоаффективного расстройства F25.2 — 21,6% против 6,5% у продолжающих. В группе продолжающих чаще диагностировался депрессивный тип шизоаффективного расстройства F25.1 — 7,8% против 0% у прекративших. Распространенность параноидной шизофрении составляла 68,2% в группе продолжающих и 74,6% в группе прекративших. Пациенты обеих групп не обнаружили значимых различий по длительности заболевания: у продолжающих она составляла $13,5 \pm 0,9$ года, у прекративших — $12,7 \pm 1,6$ года ($p = 0,667$). При этом частота госпитализаций в стационар среди прекративших терапию ППЗМ в сравнении с продолжающими была выше как за год ($0,27 \pm 0,09$ против $0,04 \pm 0,02$), так и за 5 лет ($1,62 \pm 0,26$ против $0,94 \pm 0,09$). Прекратившие госпитализировались в недобровольном порядке чаще продолжающих: $0,73 \pm 0,2$ против $0,34 \pm 0,06$.

Ведущими синдромами на момент обострения в группе прекративших были галлюцинаторно-бредовой (56,1%), аффективно-бредовой (27,8%) и психопатоподобный (10,8%). В группе продолжающих преобладали аффективно-бредовой (54,2%), галлюцинаторно-бредовой (32,8%) и неврозоподобный (9,1%) синдромы. Среди прекративших терапию присутствовали пациенты с кататонической симптоматикой на момент обострений. Также пациенты данной группы отличались преобладанием непрерывного течения шизофрении, тогда как у продолжающих чаще отмечалось приступообразное течение. Распространенность полной редукции психопатологической симптоматики в группе продолжающих была выше (28,4% против 7,8% у прекративших), тогда как у прекративших чаще встречались неполная редукция психопатологической симптоматики (63,5% против 58,7% у продолжающих) или ее отсутствие (28,7% против 12,9% у продолжающих).

Выраженность позитивных, маниакальных и психомоторных симптомов на момент ремиссии у прекративших была выше в сравнении с продолжающими. Сравнение прекративших и продолжающих терапию по выраженности симптомов шкалы PANSS обнаружило значимые различия по параметрам: бред (P1), расстройства мышления (P2), возбуждение (P4), идеи величия (P5), враждебность (P7), напряженность (G4), необычное содержание мыслей (G9), ослабление контроля импульсивности (G14). Средние показатели вышеперечисленных параметров у прекративших были выше, чем у продолжающих. По выраженности негативной симптоматики группы не различались.

Клинико-психопатологические особенности, такие как превалирование галлюцинаторно-бредового при шизофрении и смешанного аффекта при ШАР, чаще обуславливали прекращение терапии как в сплошной когорте, так и в когорте длительно болеющих пациентов, тогда как аффективно-бредовый синдром при шизофрении и устойчивая модальность аффекта при ШАР являлись предикторами благоприятного исхода.

На фоне приема предыдущей фармакотерапии у прекративших чаще отмечались нежелательные явления. Однако после перевода на ППЗМ выраженность побочных эффектов снижалась, что не удерживало пациентов от прекращения терапии. В группе продолжающих отмечался весь диапазон доз ППЗМ, в группе прекративших терапия проводилась преимущественно в дозах 263 мг-экв и 350 мг-экв. Побочные эффекты при терапии ППЗМ сравнительно чаще обнаруживались у продолжающих, однако их распространенность не превышала 10%. Среди прекративших чаще отмечались жалобы на повышение аппетита и набор веса (8,1% против 0%). Выраженность нежелательных явлений среди длительно болеющих пациентов в целом была ниже, чем представлено в литературе (Любов Е. Б. и соавт., 2019, Chue P., Emsley R., 2007, Alphs L. et al., 2011, Lai J. K., Margolese H. C., 2019).

В 35–38% случаев дополнительные назначения при терапии ППЗМ в обеих группах отсутствовали. По сравнению с анализом дополнительных назначений в сплошной когорте больных терапия ППЗМ у пациентов с длительным течением заболевания сопровождалась меньшим удельным весом дополнительных назначений

в целом и по отдельным группам препаратов, включая антипсихотики первой и второй генерации, тимостабилизаторы, препараты антидепрессивного и анксиолитического действия. Это подтверждает вывод о снижении потребности в дополнительной терапии по мере увеличения длительности заболевания и стабилизации состояния на пролонгированной терапии.

Анализ субъективных параметров медикации, проведенный на основе шкалы медикаментозного комплайенса Н. Б. Лутовой и соавторов, выявил значимые различия в отношении к терапии и установках на лечение, а также позволил определить психологические особенности саботирования терапии в группах пациентов (Лутова Н. Б. и соавт., 2007). Если до начала терапии ПП у 54,5% продолжающих опасения, связанные с приемом фармакотерапии, отсутствовали, то после перевода на ППЗМ их доля увеличилась до 74,0%. В то же время у прекративших наличие опасений, связанных с приемом терапии, обнаруживалось в 67,6% случаев до перевода на ПП и в 51,4% после перевода. Превалировали опасения перед побочными эффектами, которые могла вызвать фармакотерапия (16,2%), после перевода на ПП их распространенность снижалась до 8,1%. Опасения прекративших терапию перед возможным вредом препаратов для организма составляли 18,9% до перевода и 16,2% после, распространенность страха «разрушения личности» составляла 13,5% до перевода на ПП и 10,8% после. Наиболее значимым для пациентов данной группы было негативное отношение к фармакотерапии, связанное с опытом тягостных побочных эффектов или отсутствием эффективности от препаратов: 19,0% до перевода и 16,3% после перевода.

Психологически обусловленное саботирование медикации как до, так и после перевода на пролонгированные препараты палиперидона было более выраженным у прекративших терапию и чаще было обусловлено недостаточностью субъективного страдания от болезни и особенностями внутренней картины болезни. Недостаточность субъективного страдания от болезни отмечалась у 37,8% прекративших до перевода на ПП и у 32,4% после перевода, особенности внутренней картины болезни — у 24,4% до перевода и у 19,0% после. При этом продолжающие сравнительно чаще обнаруживали страх стигматизации.

Сохраняющиеся опасения, негативный опыт медикаментозной терапии, связанный с тягостными побочными эффектами или отсутствием эффективности препаратов, недостаточность субъективного страдания от болезни, особенности внутренней картины болезни и низкая распространенность психообразования обуславливали прекращение терапии препаратами палиперидона даже при меньшей выраженности побочных эффектов. Психообразовательная работа проводилась у 67,5% продолжающих и только у 32,5% прекративших терапию. Полное отсутствие критики к болезни отмечалось у 43,3% прекративших и у 11,7% продолжающих, а психически больными себя считали 92,2% продолжающих и 59,5% прекративших.

Роль объективных параметров медикации в группе длительно болеющих пациентов оказалась менее значимой в сравнении с ролью субъективных параметров прекращения терапии. Выявленные субъективные характеристики пациентов по отношению к фармакотерапии могут выступать в качестве мишеней психообразования и психотерапевтической коррекции.

Данные о тропности палиперидона к симптомокомплексам в исследуемых группах различались: если для продолжающих был характерен высокий удельный вес редукции позитивной симптоматики (49,3% против 17,5% у прекративших), то у прекративших эта симптоматика чаще оставалась интактной к терапии (35,2% против 11,7% у продолжающих) или усиливалась на фоне терапии (16,2% против 0%). В группе прекративших терапию чаще нарастали поведенческие нарушения, тогда как в группе продолжающих — тревожная симптоматика. Разный ответ на терапию препаратами палиперидона пролонгированного действия обуславливал дальнейший терапевтический исход.

Исследование показало, что параметры социального функционирования у длительно болеющих пациентов остаются значимым фактором адаптации к терапии. Это согласуется с данными о том, что высокая эффективность, улучшение социального функционирования и выраженный противорецидивный эффект препаратов палиперидона у длительно болеющих пациентов выявляются реже, чем у больных с длительностью заболевания до 5 лет (Fernández-Miranda J. J. et al., 2021, Kim

S. et al., 2021). Недостаточная редукция симптомов, прежде всего позитивных симптомов и аффективных колебаний, также была связана с прекращением терапии.

При этом положительная динамика на терапии ППЗМ была более стабильной и обуславливала прием противорецидивной терапии более 2–3 лет с тенденцией к переходу от комбинированной терапии к монотерапии.

После изучения аспектов противорецидивной терапии ППЗМ на сплошной выборке и формирования клиничко-социальных профилей прекративших и продолжающих терапию больных был применен регрессионный анализ с целью прогнозирования исходов инициации ППЗМ и анализа предикторов прекращения терапии. Поскольку анализируемый исход имел бинарный характер, где «0» соответствовал продолжению терапии ППЗМ, а «1» — ее прекращению, в качестве основного метода была выбрана бинарная логистическая регрессия.

На предварительном этапе была выполнена оценка возможности построения модели на основании ограниченного набора клинических и психометрических показателей. Использование только показателей PANSS, длительности терапии и числа госпитализаций не обеспечивало достаточной объяснительной способности модели: значение R^2 не превышало 0,225, что свидетельствовало о низкой прогностической информативности указанного набора признаков.

В дальнейшем использовалась модель бинарной логистической регрессии с предварительным обучением на случайно сформированной подвыборке. Из 107 переменных, потенциально связанных с исходом терапии после перевода пациента с ПП1М на ППЗМ, были выделены 23 потенциальных предиктора, ассоциированных с исходом на уровне $p < 0,10$. В обучающей модели значение псевдо- R^2 Cox & Snell составило 0,743, что свидетельствовало о высокой объяснительной способности модели. После обучения модели указанные предикторы были применены к полной клинической выборке. Случайный разделитель rand был исключен из анализа, после чего бинарная логистическая регрессия была выполнена повторно. При анализе полной клинической выборки с использованием нестандартизованных коэффициентов значение псевдо- R^2 Cox & Snell составило 0,562, а Nagelkerke R Square

— 0,784. Полученные показатели свидетельствовали о высокой объяснительной и прогностической способности модели.

Важно отметить, что построение модели только на основании клинических и психометрических данных не позволяло достичь достаточной прогностической информативности. Включение в список предикторов показателей комплаенса, отношения к терапии и субъективных терапевтических установок существенно повысило прогностическую способность модели: значения псевдо- R^2 увеличились с 0,225 при использовании ограниченного набора клинико-психометрических признаков до 0,562 по Cox & Snell и 0,784 по Nagelkerke при включении расширенного набора предикторов.

Показатели комплаенса и другие субъективные параметры медикации играли значимую роль в прогнозировании исхода терапии, обеспечивая возможность разработки персонализированных терапевтических стратегий. Данные результаты демонстрируют высокую значимость психологических факторов и подтверждают необходимость интервенций, направленных на изменение отношения пациентов к терапии.

Исход инициации был спрогнозирован для каждого пациента клинической выборки. Сила корреляции предсказанных исходов с реальными составила $r = 0,751$, $p < 0,001$. После построения модели чувствительность составила 83,8%, специфичность — 96,1%, доля ложноположительных прогнозов — 3,9%. Было правильно спрогнозировано прекращение терапии у 31 из 37 пациентов и продолжение терапии у 74 из 77 пациентов. Таким образом, случаи прекращения терапии ППЗМ определялись верно с чувствительностью 83,8%, а случаи продолжения терапии — со специфичностью 96,1%.

По результатам отслеживания динамики и ревизии исходов через 12 месяцев после построения модели чувствительность составила 64,1%, специфичность — 89,3%, доля ложноположительных прогнозов — 10,7%. Через 12 месяцев было выявлено 25 истинно положительных, 67 истинно отрицательных, 8 ложноположительных и 14 ложноотрицательных результатов. Снижение чувствительности при сохранении высокой специфичности отражало изменение

клинических и комплаентностных характеристик пациентов в течение периода наблюдения. Часть пациентов, у которых ранее прогнозировалось прекращение терапии, возобновила прием ППЗМ, что увеличивало число ложноположительных прогнозов. У части пациентов, напротив, прекращение терапии произошло после более длительного периода лечения, что увеличивало число ложноотрицательных прогнозов.

В целом сравнительно высокие показатели чувствительности и специфичности через 12 месяцев катамнеза указывают на катамнестическую устойчивость прогноза и сохранение высокой способности модели к распознаванию пациентов, продолжающих терапию. Вместе с тем изменение исходов в течение года подтверждает необходимость динамического пересчета вероятности прекращения терапии при изменении клинического состояния, комплаентности, отношения к лечению и терапевтической тактики.

Ключевыми предикторами терапевтического исхода, определяющими вероятность прекращения и продолжения терапии препаратами палиперидона пролонгированного действия, являлись: осознание болезни (0,84), частота недобровольных госпитализаций за 5 лет (0,81), депрессия по PANSS (0,78), позитивные симптомы на этапе ремиссии (0,62), пассивно-апатическая социальная отгороженность по PANSS (0,58), саботирование медикации до перевода на ППЗМ (0,45), бред по PANSS (0,44), частота госпитализаций за 5 лет (0,43), длительность терапии ППЗМ (0,42), идеи величия по PANSS (0,41) и частота госпитализаций за год (0,40). Оценка этих факторов в совокупности позволяла определить исход терапии ППЗМ с высокой точностью.

Важно отметить, что показатели депрессии по PANSS от 3 до 5 баллов и их ассоциация с продолжительностью противорецидивной терапии ППЗМ могут иметь неоднозначную интерпретацию. С одной стороны, возможное влияние палиперидона на аффективную симптоматику подтверждается данными исследований ППЗМ при шизоаффективном расстройстве, где препарат снижал риск психотических, депрессивных и маниакальных рецидивов (Fu D. J. et al., 2015, Greenberg W. M., Citrome L., 2015). С другой стороны, благоприятный прогноз у пациентов с более

высокими показателями депрессии может быть обусловлен ранней диагностикой и своевременной коррекцией депрессивной симптоматики в структуре расстройств шизофренического спектра.

Согласно литературным данным, нераспознанная атипичная депрессия при терапии препаратами палиперидона пролонгированного действия, ошибочно принимаемая врачами за нежелательные явления и проявляющаяся жалобами на дневную сонливость, «оцепенелость» и рассеянность, может представлять риск на этапе становления ремиссии (Любов Е. Б. и соавт., 2019). Таким образом, пациенты с верифицированной депрессией прогностически более благополучны, чем пациенты с нераспознанной депрессивной симптоматикой.

Корреляционных связей между депрессией и позитивной симптоматикой, включая бред, галлюцинации, враждебность, расстройства мышления, возбуждение и идеи величия, выявлено не было. При этом между депрессией и прекращением терапии ППЗМ, как прогнозируемым, так и реальным, были обнаружены отрицательные корреляционные связи ($r = -0,267$, $p < 0,05$, $r = -0,320$, $p < 0,001$ соответственно).

Таким образом, депрессия у исследуемых больных не была связана с неблагоприятным течением расстройства, характеризующимся резидуальной продуктивной симптоматикой и выраженной негативной симптоматикой, и не формировала единого симптомокомплекса с продуктивными нарушениями. На фоне длительной противорецидивной терапии это, вероятно, указывало на смещение клинической картины в сторону аффективных нарушений (Смулевич А. Б., 2007) и выступало предиктором благоприятного исхода в связи с более высокой степенью осознания пациентом своего состояния и лучшей приверженностью к лечению (Иржевская В. П. и соавт., 2009, Мазо Г. Э., Горбачев С. Е., 2009).

Эти данные подтверждаются результатами фармакоэпидемиологического исследования, где было выявлено, что депрессивный тип шизоаффективного расстройства или наличие препаратов антидепрессивного действия в схемах терапии выступали предикторами респонса на терапии препаратами палиперидона пролонгированного действия. Раннее выявление депрессивной симптоматики,

проявляющейся преимущественно атипичными симптомокомплексами, имеет важное значение при терапии препаратами палиперидона. Несвоевременное выявление и коррекция атипичной депрессии в ходе противорецидивной терапии ППЗМ могут привести к ее утяжелению, возникновению суицидальной идеи и суицидального поведения.

Помимо построения и обучения прогностической модели и расчета коэффициентов предикторов, в качестве дополнительного практического инструмента были предложены таблицы с координатами ROC-кривых параметров, определяющих исход. Пороговые значения позволяют своевременно выделять пациентов группы риска: выраженность бреда по PANSS $\geq 2,5$ выявляла 81,1% пациентов с последующим прекращением терапии, ослабление контроля импульсивности $\geq 1,5$ — 86,5%, враждебность $\geq 1,5$ — 89,2%, напряженность $\geq 2,5$ — 78,4%. При этом данные пороги следует рассматривать не как индивидуальную вероятность прекращения терапии, а как чувствительные маркеры риска, требующие клинической интерпретации в совокупности с другими факторами.

Для предикторов продолжения терапии также были выделены клинически значимые пороги. Уровень депрессии по PANSS $\geq 2,5$ выявлял 64,9% пациентов, фактически продолживших терапию ППЗМ. Наиболее высокий показатель AUC среди предикторов продолжения терапии был получен для длительности терапии ППЗМ (AUC = 0,837). После 25–30 месяцев непрерывного применения ППЗМ риск последующей отмены существенно снижался, а после 30 месяцев терапии частота последующих отмен практически обнулялась. При сочетании возраста менее 24,5 года и длительности терапии менее 5 месяцев расчетная доля отмен достигала 98,0%, а при возрасте около 25 лет и длительности терапии около 12 месяцев составляла 90,3%, что подтверждает значение первых месяцев и первого года терапии как периода максимальной уязвимости.

Факторы, определяющие исход инициации ППЗМ, были классифицированы на факторы, повышающие риск прекращения терапии, факторы, снижающие риск прекращения терапии, и факторы, не влияющие на вероятность прекращения или продолжения терапии. Факторы, повышающие риск прекращения терапии, были

разделены на модифицируемые, на которые можно воздействовать для улучшения исхода, и немодифицируемые, которые следует учитывать при назначении препарата.

К немодифицируемым факторам прекращения терапии относятся смешанный характер приступообразования при шизоаффективном расстройстве, превалирующий 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 комплекса психообразовательных мероприятий, а также синдром зависимости от психоактивных веществ II–III степени. Перевод на ППЗМ при наличии данных клинических характеристик связан с высокой вероятностью прекращения терапии.

Модифицируемые факторы прекращения терапии как наиболее значимые для управления риском включают особенности терапевтической тактики, особенности переносимости препаратов палиперидона, динамику состояния на терапии, психометрические показатели PANSS и эпизодическое употребление алкоголя или психоактивных веществ. К ним относятся несоответствие дозы ППЗМ и объема дополнительной терапии клинико-терапевтическому профилю пациента, перевод на ППЗМ при сохраняющейся клинической неустойчивости на ПП1М, недостаточный контроль динамики состояния и приверженности в первые 6 месяцев терапии, отказ от установления диспансерного наблюдения, ошибки при дифференциации негативной и депрессивной симптоматики, отсутствие психообразования, повышение аппетита и увеличение массы тела, неврологические, психические и эндокринные нежелательные явления, особенно у пациентов моложе 40 лет, интактные или усиливающиеся позитивные симптомы, усиливающиеся поведенческие нарушения и некупируемая тревога. По данным PANSS к модифицируемым факторам риска относятся выраженность бреда, расстройств мышления, возбуждения, враждебности, напряженности, необычного содержания мыслей, ослабления контроля импульсивности и пассивно-апатической социальной отгороженности выше 3 баллов, выраженность идей величия выше 2 баллов, а также выраженность депрессии ниже 2 баллов при наличии нежелательных явлений.

К факторам, снижающим вероятность прекращения терапии, относятся депрессивный тип шизоаффективного расстройства (F25.1), маниакальный тип шизоаффективного расстройства (F25.0) при назначении дополнительной терапии, инициация терапии при первом психотическом эпизоде и при шизофрении с периодом наблюдения менее года как препаратов первого выбора при хорошей переносимости и эффективности, своевременное выявление и коррекция ларвированных депрессий, в том числе в структуре нежелательных явлений, превалирующий аффективно-бредовый синдром в структуре обострений при адекватных дополнительных назначениях, наличие депрессивной симптоматики выраженностью от 2 до 5 баллов по PANSS, психообразование, проработка негативного опыта предшествующей 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 терапии ППЗМ без госпитализаций в круглосуточный стационар, редукция позитивной симптоматики в течение года, улучшение социального функционирования, а также низкая выраженность продуктивной, аффективной и поведенческой симптоматики по PANSS.

К факторам, не влияющим на риск прекращения или продолжения терапии, относятся пол, возраст от 36 до 50 лет как изолированный показатель, малопрогрессирующие формы шизофрении, легко выраженные позитивные и негативные симптомы на этапе ремиссии, легко выраженные когнитивные симптомы на этапе ремиссии, отсутствие редукции негативной симптоматики при отсутствии ее нарастания, стабильная динамика когнитивной симптоматики, применение полного диапазона дозировок ППЗМ, 2 инъекции ПП1М перед переводом на ППЗМ при выраженности симптомов PANSS менее 2 баллов, нетяжелые неврологические, психические и эндокринные нежелательные явления у пациентов в возрасте от 40 лет при адекватной коррекции и более высоком клиническом впечатлении от препарата, а также нетяжелые соматические коморбидные расстройства вне обострения.

Разработанный алгоритм прогнозирования прекращения терапии пролонгированными препаратами палиперидона является инструментом, который

может применяться в повседневной врачебной практике для оценки риска прекращения терапии, выбора момента перевода с ПП1М на ПП3М, определения необходимости дополнительной терапии, психообразования и более интенсивного амбулаторного наблюдения. Данная методология может быть адаптирована для оценки вероятности исходов при терапии другими антипсихотическими препаратами пролонгированного действия.

ВЫВОДЫ

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 ППЗМ 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 ППЗМ: 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/параноидным 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 ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ААП — атипичные антипсихотические препараты

АП — антипсихотические препараты

АПП — антипсихотические препараты первого поколения

АВП — антипсихотические препараты второго поколения

ИРК — индивидуальная регистрационная карта

ЛС — лекарственные средства

МНН — международное непатентованное наименование

НЯ — нежелательные явления

ПО — пероральный палиперидон

ПП — палиперидона пальмитат

ПП1М — палиперидона пальмитат месячного действия

ПП3М — палиперидона пальмитат 3-месячного действия

ПП6М — палиперидона пальмитат 6-месячного действия

ПФТ — психофармакотерапия

ПШД — постшизофреническая депрессия

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

ТАП — таблетированные антипсихотические препараты

ФТ — фармакотерапия

ШАП — шизоаффективный психоз

ШАР — шизоаффективное расстройство

ЭПС — экстрапирамидная симптоматика

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Л. И. Генетические аспекты дифференциации шизоаффективных психозов / Л. И. Абрамова // Аффективные и шизоаффективные психозы. Современное состояние проблемы: сб. трудов науч.-практ. конф. с междунар. участием, Москва, 7–8 апреля 1998 г. / под ред. Г. П. Пантелеевой, М. Я. Цуцульковской. – М.: НЦПЗ, 1998. – С. 239–243.
2. Ахметова, Л. Ш. Клинические и фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности антипсихотиков первой и второй генерации: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06 – психиатрия, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология / Ахметова Лилия Шамилевна. – СПб., 2021. – 24 с.
3. Белоусов, Д. Ю. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование / Д. Ю. Белоусов, А. Е. Чеберда // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 1. – С. 34–41.
4. Березанцев, А. Ю. Некоторые современные тенденции применения пролонгированных инъекционных антипсихотиков в условиях модернизации психиатрической службы / А. Ю. Березанцев, Л. А. Бурыгина, М. Е. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020. – Т. 120, № 6, вып. 2. – С. 61–67.
5. Берестнева, О. Г. Методы исследования структуры медицинских данных / О. Г. Берестнева, И. А. Осадчая, Е. В. Немеров // Вестник науки Сибири. Серия 10: Медицинские технологии. – 2012. – № 1(2). – С. 333–338.
6. Бологов, П. В. Клинические особенности проявлений и течения шизоаффективного психоза с преобладанием бредовых расстройств: автореф. дис. ... канд. мед. наук / П. В. Бологов. – М., 1998.

7. Бравве, Л. В. COVID-19-ассоциированные шизофреноформные психозы / Л. В. Бравве, Н. В. Захарова // Психиатрия. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 44–53. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-4-44-53.
8. Бурыгина, Л. А. Сравнительная эффективность медикаментозного и комплексного медикаментозно-психообразовательного подходов при оказании амбулаторной помощи больным параноидной шизофренией с частыми обострениями (рецидивами): автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06 / Бурыгина Лариса Андреевна. – Москва, 2012. – 24 с.
9. Бурыгина, Л. А. Клинико-эпидемиологическая и социально-демографическая характеристика пациентов с впервые установленным диагнозом «шизофрения» в 2013–2017 гг. / Л. А. Бурыгина, С. А. Голубев, Л. Л. Дрыкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020. – Т. 120, № 6, вып. 2. – С. 37–45.
10. Бурыгина, Л. А. Перевод с палиперидона одномесечного действия на палиперидон трехмесячного действия при расстройствах шизофренического спектра: клинические аспекты, фармакологические стратегии, терапевтическая предикция / Л. А. Бурыгина, С. А. Голубев, А. Ю. Березанцев, Е. А. Шумакова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2022. – Т. 122, № 1, вып. 2. – С. 13–19. doi: 10.17116/jnevro202212201213.
11. Бурыгина, Л. А. Реорганизация психиатрической службы и антипсихотическая терапия больных шизофренического спектра / Л. А. Бурыгина, А. Ю. Березанцев, С. А. Голубев, Е. А. Шумакова // Медицина. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 25–41. doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-3-25-41.
12. Бурыгина, Л. А. Клинико-социальные характеристики, качество жизни, приверженность терапии пациентов ПНД с расстройствами шизофренического спектра: кросс-секционное исследование / Л. А. Бурыгина, Д. Д. Григорьева, С. А. Голубев, А. Ю. Березанцев, Е. А. Шумакова // Психиатрия. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 27–41.

- 13.Бурыгина, Л. А. Психофармакотерапия шизофрении и расстройств шизофренического спектра в современной амбулаторной психиатрической практике / Л. А. Бурыгина [и др.] // Психиатрия. – 2025.
- 14.Быков, Ю. В. Пролонгированные антипсихотики компании «Янссен» в историческом разрезе: прошлое, настоящее, будущее / Ю. В. Быков, Р. А. Беккер // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П. Б. Ганнушкина. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 18–27.
- 15.Быков, Ю. В. Тревикта – первый сверхпролонгированный антипсихотик III поколения: эффективность, безопасность и практические аспекты применения / Ю. В. Быков, Р. А. Беккер // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П. Б. Ганнушкина. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 11–23.
- 16.Вилюм, И. А. Клинико-экономический анализ использования антипсихотических лекарственных препаратов в стационаре для лечения шизофрении / И. А. Вилюм, Б. В. Андреев, М. А. Проскурин, Ю. Е. Балыкина // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 2. – С. 69–86.
- 17.Воловик, В. М. К вопросу о ранних дисфункциональных состояниях в анамнезе больных шизофренией / В. М. Воловик // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1983. – Т. 83, № 8. – С. 1205–1211.
- 18.Голимбет, В. Е. Проблема влияния генотипа на фенотип в современных исследованиях генетических причин шизофрении / В. Е. Голимбет, Г. П. Костюк // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2022. – Т. 122, № 1, вып. 2. – С. 20–24. doi: 10.17116/jnevro202212201220.
- 19.Горобец, Л. Н. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции / Л. Н. Горобец, Г. Э. Мазо // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2017. – № 1. – С. 63–69.
- 20.Дьяков, И. Н. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности применения различных лекарственных форм палиперидона при лечении

- пациентов с шизофренией / И. Н. Дьяков, С. К. Зырянов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2. – С. 85–92. doi: 10.17116/jnevro20171172185-92.
21. Жабленски, А. Шизофрения – нозологическое единство и культурное многообразие / Асен Жабленски. – София: Медицина и физкультура, 1986. – 207 с.
22. Зайцева, М. С. Анализ длительной терапии препаратом Ксеплион больных шизофренией / М. С. Зайцева // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 44–49.
23. Зозуля, С. А. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям / С. А. Зозуля // Психическое здоровье. – 2017. – № 1. – С. 11–18.
24. Зябкина, И. В. Внутренняя картина здоровья и внутренняя картина болезни / И. В. Зябкина // Ученые записки Крымского федерального университета им. И. Вернадского. Социология. Педагогика. Психология. – 2021. – Т. 7, № 1. – С. 126–137.
25. Иванец, Н. Н. Клинические особенности депрессий, развивающихся у больных шизофренией после купирования острого психоза / Н. Н. Иванец, М. А. Кинкулькина // Российский психиатрический журнал. – 2010. – № 5. – С. 46–53.
26. Иржевская, В. П. Связь нарушения осознания психической болезни и характеристик эмоционально-волевой сферы у пациентов с шизофренией / В. П. Иржевская, А. Ш. Тхостов, М. А. Морозова // Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта. – 2009. – № 1(47). – С. 47–52.
27. Каледа, В. Г. Психопатологические особенности первого психотического эпизода юношеского эндогенного психоза и его типологические разновидности / В. Г. Каледа // Психиатрия. – 2006. – № 4–6(22–24).
28. Каплан, Г. И. Клиническая психиатрия: в 2 т. / Г. И. Каплан, Б. Дж. Сэдок, пер. с англ. В. Б. Стрелец. – М.: Медицина, 1994. – Т. 1. – 672 с.

29. Ключник, Т. П. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов / Т. П. Ключник, С. А. Зозуля, Л. В. Андросова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 2. – С. 37–41.
30. Ключник, Т. П. Иммунология шизофрении: современный взгляд на воспалительные гипотезы заболевания / Т. П. Ключник, С. А. Зозуля // Психиатрия. – 2024. – Т. 22, № 4. – С. 14–22.
31. Коренев, А. Н. Клинические особенности проявлений и течения шизоаффективного психоза с преобладанием аффективных расстройств: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Н. Коренев. – М., 1995. – 22 с.
32. Костюк, Г. П. Рисперидон пролонгированного действия: анализ терапии в течение 24 месяцев у пациентов с частыми госпитализациями / Г. П. Костюк, М. В. Курмышев, М. С. Зайцева [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – № 4. – С. 53–58.
33. Костюк, Г. П. Анализ ресурсообеспеченности медицинских организаций, оказывающих помощь в стационарных условиях по профилю «Психиатрия» города Москвы / Г. П. Костюк, А. В. Масякин // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 2. – С. 313–322.
34. Костюк, Г. П. Коморбидные соматические расстройства у пациентов с психическими заболеваниями / Г. П. Костюк, С. А. Голубев, А. В. Масякин, Е. А. Шумакова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 1. – С. 77–83.
35. Коцюбинский, А. П. Многомерная (холистическая) диагностика в психиатрии: биологический, психологический, социальный и функциональный диагнозы / А. П. Коцюбинский. – СПб.: СпецЛит, 2017. – 285 с.
36. Кузьменко, А. Ю. Эффективность антипсихотиков пролонгированного действия в терапии шизофрении у пациентов с частыми госпитализациями / А. Ю. Кузьменко, М. С. Зайцева, Г. П. Костюк [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – № 4. – С. 51–55.

37. Куришев, А. О. Нейрональные модели на основе клеток обонятельного эпителия в изучении патогенеза психических заболеваний / А. О. Куришев, В. Е. Голимбет // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 12. – С. 20–25. doi: 10.17116/jnevro202412412120.
38. Курмышев, М. В. Анализ опыта применения антипсихотиков пролонгированного действия в амбулаторной службе / М. В. Курмышев, М. С. Зайцева, А. Ю. Кузьменко, А. Н. Ханнанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020. – Т. 120, № 6, вып. 2. – С. 77–81.
39. Лурия, Р. А. Внутренняя картина болезни и ятрогенные заболевания / Р. А. Лурия. – М.: Медицина, 1977. – 112 с.
40. Лутова, Н. Б. Метод прогнозирования медикаментозного комплайенса в психиатрии: методические рекомендации / Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический ин-т им. В. М. Бехтерева, авторы: Н. Б. Лутова, А. В. Борцов, А. Я. Вукс, В. Д. Вид. – СПб., 2007. – 24 с.
41. Лутова, Н. Б. Комплаенс в психиатрии и подходы к его улучшению / Н. Б. Лутова // Российский психиатрический журнал. – 2012. – № 2. – С. 20–24.
42. Любов, Е. Б. Фармакоэкономические аспекты длительного лечения палиперидоном пальмитатом больных с первым эпизодом шизофрении / Е. Б. Любов, М. Ю. Фролов, С. А. Чапурин, Ю. Ю. Чурилин // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 57–66.
43. Любов, Е. Б. «Сверхдлительный» палиперидон пальмитат (Тревикта®) при шизофрении: надежда и опыт / Е. Б. Любов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – № 1. – С. 48–55.
44. Любов, Е. Б. Клинико-социальная и экономическая результативность палиперидона пальмитата у больных с первым эпизодом шизофрении / Е. Б. Любов, С. А. Чапурин, Ю. Ю. Чурилин [и группа исследователей] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 60–72.

- 45.Мазо, Г. Э. Влияние депрессии на течение шизофрении / Г. Э. Мазо // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П. Б. Ганнушкина. – 2006. – № 3. – С. 22–24.
- 46.Мазо, Г. Э. Депрессия при шизофрении: опыт и подходы практических врачей к диагностике и терапии / Г. Э. Мазо, С. Е. Горбачев // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – № 4. – С. 5–14.
- 47.Мазо, Г. Э. Психиатрический диагноз: вверх по лестнице, ведущей вниз / Г. Э. Мазо, Н. Г. Незнанов, Г. В. Рукавишников // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2015. – № 1. – С. 15–24.
- 48.Маслов, К. А. Инъекционные антипсихотические препараты пролонгированного действия в России, в современной клинической практике врача-психиатра. Вопросы прикладного практического применения / К. А. Маслов // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. – 2023. – № 4. – С. 21–27.
- 49.Масякин, А. В. Анализ ресурсообеспеченности медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях по профилю «Психиатрия» города Москвы / А. В. Масякин // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 2. – С. 280–294.
- 50.Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. – СПб.: Оверлайд, 1994. – 304 с.
- 51.Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТРЕВИКТА [Регистрационный номер – ЛП-003861, торговое название препарата – ТРЕВИКТА, международное непатентованное наименование – палиперидон, лекарственная форма – суспензия для внутримышечного введения пролонгированного действия]. – 46 с. – URL: <https://white-medicine.com/files/instructions/Trevikta.pdf>.

52. Мосолов, С. Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств / С. Н. Мосолов. – М., 2001. – 238 с.
53. Мосолов, С. Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении / С. Н. Мосолов // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 10. – С. 646–652.
54. Мосолов, С. Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов / С. Н. Мосолов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
55. Мосолов, С. Н. Актуальные дискуссионные вопросы диагностики, классификации, нейрпатологии, патогенеза и терапии шизофрении / С. Н. Мосолов // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С. Н. Мосолова. – Москва: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 61–101.
56. Наджаров, Р. А. Клинические проявления шизофрении. Формы течения / Р. А. Наджаров // Руководство по психиатрии / под ред. А. В. Снежневского. – М.: Медицина, 1983. – Т. 1. – С. 304–355.
57. Незнанов, Н. Г. Биопсихосоциальная концепция психических расстройств как основа холистического диагностического подхода. Часть 1 / Н. Г. Незнанов, А. П. Коцюбинский, Г. Э. Мазо // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – № 3. – С. 62–66.
58. Незнанов, Н. Г. Первый психотический эпизод: эпидемиологические аспекты оказания помощи / Н. Г. Незнанов, А. Б. Шмуклер, Г. П. Костюк, А. Г. Софронов [и исследовательская группа] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 5–11.
59. Незнанов, Н. Г. Биопсихосоциальная психиатрия: руководство для врачей / Н. Г. Незнанов, А. П. Коцюбинский, Г. Э. Мазо. – М.: СИМК, 2020. – 904 с.

60. Николаева, В. В. Динамика ВКБ как показатель кризиса развития личности в условиях болезни / В. В. Николаева // Психосоматика: телесность и культура / под ред. В. В. Николаевой. – Москва: Академический Проект, 2009. – С. 140–161.
61. Овсянников, С. А. Сравнительный анализ терапии больных параноидной шизофренией атипичными и типичными нейролептиками при лечении параноидной шизофрении с приступообразно-прогредиентным течением на фоне резидуально-органической недостаточности / С. А. Овсянников, Т. Ю. Баланина // Психическое здоровье. – 2010. – № 1. – С. 44–54.
62. Оленева, Е. В. Инъекционный палиперидона пальмитат трехмесячного действия (Тревикта) – новое слово в длительной терапии больных шизофренией / Е. В. Оленева, П. В. Рывкин, М. Я. Ладыженский // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 1. – С. 35–43.
63. Общая характеристика лекарственного препарата Ксеплион, суспензия для внутримышечного введения пролонгированного действия, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, МНН: палиперидон. – 2024. – URL: <https://static.innovativemedicine.jnj.com/e5/31/28cbd7164a2a83d47e77e019fd26/kseplion-ohlp-29-07-2024-0002.pdf>.
64. Общая характеристика лекарственного препарата Тревикта, суспензия для внутримышечного введения пролонгированного действия, 175 мг, 263 мг, 350 мг, 525 мг, МНН: палиперидон. – 2024. – URL: <https://static.innovativemedicine.jnj.com/e3/a7/dd239e9347f78ec0648d4eb32397/trevikta-ohlp-02-08-2024-0002.pdf>.
65. Павличенко, А. В. Настоящее и будущее диагноза в психиатрической практике / А. В. Павличенко // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13, № 5–6. – С. 41–49.
66. Пантелеева, Г. П. Клинико-генетические особенности и нозологическая оценка шизоаффективного психоза в систематике эндогенных приступообразных психозов / Г. П. Пантелеева, В. В. Артюх, Г. И. Копейко

- [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 4. – С. 12–21.
- 67.Пантелеева, Г. П. Шизоаффективный психоз: нозологическая оценка и дифференциальный диагноз / Г. П. Пантелеева, П. В. Бологов // Психиатрия: руководство для врачей: в 2 т. / под ред. А. С. Тиганова. – М.: Медицина, 2012. – Т. 1.
- 68.Попова, П. А. Регрессия с категориальными предикторами: критика применения фиктивных переменных и логлинейный анализ как альтернативный подход / П. А. Попова, А. Н. Ротмистров // Социологический журнал. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 8–31.
- 69.Психиатрическая помощь больным шизофренией: клиническое руководство / Московский НИИ психиатрии, [В. Н. Краснов и др.], под ред. В. Н. Краснова [и др.]. – Москва: Медпрактика-М, 2007. – 260 с.
- 70.Семенова, О. Н. Факторы, влияющие на приверженность к терапии: параметры ВОЗ и мнение пациентов кардиологического отделения / О. Н. Семенова, Е. А. Наумова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 507–511.
- 71.Серазетдинова, В. С. К вопросу о нейрофизиологии шизофрении / В. С. Серазетдинова, Н. Н. Петрова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2021. – № 3–4. – С. 4–9.
- 72.Симонов, А. Н. Использование кластерного анализа и логистической регрессии для оценки риска болезни Альцгеймера у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа / А. Н. Симонов, Т. П. Ключник, Л. В. Андросова, Н. М. Михайлова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 12. – С. 40–43. doi: 10.17116/jnevro201811812140.
- 73.Смулевич, А. Б. Психогенные заболевания / А. Б. Смулевич // Руководство по психиатрии: в 2 т. / под ред. А. В. Снежневского. – М.: Медицина, 1983. – Т. 1. – С. 59–70.

- 74.Смулевич, А. Б. Расстройства личности (психопатии) / А. Б. Смулевич // Руководство по психиатрии: в 2 т. / под ред. А. С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – Т. 2. – С. 558–606.
- 75.Смулевич, А. Б. Вялотекущая шизофрения в общемедицинской практике / А. Б. Смулевич // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П. Б. Ганнушкина. – 2002. – № 5. – С. 172–175.
- 76.Смулевич, А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях: монография / А. Б. Смулевич. – Москва: Мед. информ. агентство, 2007. – 425 с.
- 77.Смулевич, А. Б. Особые формы шизофрении. Вялотекущая шизофрения / А. Б. Смулевич // Руководство по психиатрии / под ред. А. С. Тиганова. – М.: Медицина, 2012. – URL: <https://ncpz.ru/lib/1/book/29/chapter/9>.
- 78.Снежневский, А. В. Руководство по психиатрии: в 2 т. Т. 1 / под ред. А. В. Снежневского. – М.: Медицина, 1983. – 480 с.
- 79.Солохина, Т. А. Качество психиатрической помощи: организационные и экономические аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т. А. Солохина. – М., 2003.
- 80.Стал, С. М. Основы психофармакологии. Теория и практика / С. М. Стал, пер. с англ. под ред. Д. Криницкого. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 656 с.
- 81.Тхостов, А. Ш. Психология телесности / А. Ш. Тхостов. – М.: Смысл, 2002. – 287 с.
- 82.Холмогорова, А. Б. Обострение борьбы парадигм в науках о психическом здоровье: в поисках выхода / А. Б. Холмогорова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – № 4. – С. 53–61.
- 83.Шмонин, А. А. Проблемы приверженности в лекарственной терапии и медицинской реабилитации / А. А. Шмонин, М. Н. Мальцева, Е. В. Мельникова, Г. Е. Иванова // Доктор. Ру. – 2017. – № 11(140). – С. 19–26.
- 84.Шмуклер, А. Б. Проблема шизофрении в современных исследованиях: достижения и дискуссионные вопросы / А. Б. Шмуклер. – Москва: Медпрактика-М, 2011. – 83 с.

- 85.Шмуклер, А. Б. Стационарная психиатрическая помощь: деинституционализация и ее последствия в странах Северной Америки и Европы / А. Б. Шмуклер, И. Я. Гурович, Г. П. Костюк // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 97–109.
- 86.Шумакова, Е. А. Особенности терапии палиперидоном 3-месячного действия пациентов при дебюте шизофрении / Е. А. Шумакова // Психиатрия. – 2022. – Т. 20, № 3, вып. 2. – С. 76.
- 87.Шумская, К. Н. Постшизофренические депрессии: психопатологические особенности и вопросы типологии, клиническое значение, терапевтические подходы: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Шумская Ксения Николаевна. – Москва, 1999. – 26 с.
- 88.Ястребов, В. С. Научные основы организации психиатрической помощи: разработка концептуальной базы современной службы охраны психического здоровья / В. С. Ястребов, В. Г. Митихин, Т. А. Солохина, И. А. Митихина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 9. – С. 4–12. doi: 10.17116/jnevro2016116914-12.
- 89.Abou Seif, N. Invisible experts: a systematic review & thematic synthesis of informal carer experiences of inpatient mental health care / N. Abou Seif, L. Wood, N. Morant // BMC Psychiatry. – 2022. – Vol. 22, № 1. – Art.: 347. doi: 10.1186/s12888-022-03872-9.
- 90.Addisu, Z. D. Non-adherence with the treatment regimen and its associated factors among patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / Z. D. Addisu [et al.] // BMC Psychiatry. – 2025. – Vol. 25. – Art.: 822. doi: 10.1186/s12888-025-07052-1.
- 91.Alishiri, G. H. Logistic regression models for predicting physical and mental health-related quality of life in rheumatoid arthritis patients / G. H. Alishiri, N. Bayat, A. F. Ashtiani [et al.] // Modern Rheumatology. – 2008. – Vol. 18, № 6. – P. 601–608. doi: 10.1007/s10165-008-0092-6.
- 92.Alphs, L. Onset of efficacy with acute long-acting injectable paliperidone palmitate treatment in markedly to severely ill patients with schizophrenia: post hoc analysis

- of a randomized, double-blind clinical trial / L. Alphs, C. A. Bossie, J. K. Sliwa [et al.] // *Annals of General Psychiatry*. – 2011. – Vol. 10, № 1. – Art.: 12. doi: 10.1186/1744-859X-10-12.
93. Alphs, L. Onset and persistence of efficacy by symptom domain with long-acting injectable paliperidone palmitate in patients with schizophrenia / L. Alphs, C. A. Bossie, D.-J. Fu [et al.] // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 1029–1042. doi: 10.1517/14656566.2014.909409.
94. Angst, J. Der Verlauf schizoaffektiver Psychosen / J. Angst // *Schizoaffektive Psychosen: Tropon-Symposium IV*. Vol. 4 / ed. by A. Marneros. – Berlin, Heidelberg: Springer, 1989. – S. 47–54. doi: 10.1007/978-3-642-83813-2_6.
95. Aymerich, C. All-cause mortality risk in long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / C. Aymerich [et al.] // *Molecular Psychiatry*. – 2025. doi: 10.1038/s41380-024-02694-3.
96. Basu, A. Projecting the potential effect of using paliperidone palmitate once-monthly and once-every-3-months long-acting injections among medicaid beneficiaries with schizophrenia / A. Basu, C. Benson, L. Alphs // *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. – 2018. – Vol. 24, № 8. – P. 759–768. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.8.759.
97. Béchar, L. The effects of antipsychotic discontinuation or maintenance on the process of recovery in remitted first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis / L. Béchar [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2024. – Vol. 54. – P. 1811–1822. doi: 10.1017/S0033291723003857.
98. Becker, R. E. Depression in schizophrenia / R. E. Becker // *Hospital and Community Psychiatry*. – 1988. – Vol. 39, № 12. – P. 1269–1275. doi: 10.1176/ps.39.12.1269.
99. Bell Lynam, K. S. Paliperidone palmitate once-every-3-months in adults with early illness schizophrenia / K. S. Bell Lynam, I. Turkoz, E. Kim // *Early Intervention in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 13, № 3. – P. 667–672. doi: 10.1111/eip.12685.

100. Bera, R. B. Patient outcomes within schizophrenia treatment: a look at the role of long-acting injectable antipsychotics / R. B. Bera // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75, suppl. 2. – P. 30–33. doi: 10.4088/JCP.13065su1c.07.
101. Berwaerts, J. Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: a randomized clinical trial / J. Berwaerts, Y. Liu, S. Gopal [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2015. – Vol. 72, № 8. – P. 830–839. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0241.
102. Bond, W. S. Detection methods and strategies for improving medication compliance / W. S. Bond, D. A. Hussar // *American Journal of Hospital Pharmacy*. – 1991. – Vol. 48, № 9. – P. 1978–1988.
103. Bossie, C. A. Onset of efficacy and tolerability following the initiation dosing of long-acting paliperidone palmitate: post-hoc analyses of a randomized, double-blind clinical trial / C. A. Bossie, J. K. Sliwa, Y.-W. Ma [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2011. – Vol. 11. – Art.: 79. doi: 10.1186/1471-244X-11-79.
104. Bossie, C. A. Paliperidone palmitate once-monthly treatment in recent onset and chronic illness patients with schizoaffective disorder / C. A. Bossie, I. Turkoz, L. Alphs [et al.] // *Journal of Nervous and Mental Disease*. – 2017. – Vol. 205, № 4. – P. 324–328. doi: 10.1097/NMD.0000000000000646.
105. Bouwmans, C. Employment and the associated impact on quality of life in people diagnosed with schizophrenia / C. Bouwmans, F. de Sonnevile, C. Mulder [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2015. – Vol. 11. – P. 2125–2142. doi: 10.2147/NDT.S83546.
106. Bozzatello, P. Effects on satisfaction and service engagement of paliperidone palmitate compared with oral paliperidone in patients with schizophrenia: an open label randomized controlled trial / P. Bozzatello, S. Bellino, I. Mancin [et al.] // *Clinical Drug Investigation*. – 2019. – Vol. 39, № 2. – P. 169–178. doi: 10.1007/s40261-018-0734-1.
107. Brasso, C. Role of 3-monthly long-acting injectable paliperidone in the maintenance of schizophrenia / C. Brasso, S. Bellino, P. Bozzatello [et al.] //

- Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2017. – Vol. 13. – P. 2767–2779. doi: 10.2147/NDT.S150568.
108. Brown, B. Evaluation of paliperidone palmitate long-acting injectable antipsychotic therapy as an early treatment option in patients with schizophrenia / B. Brown, I. Turkoz, B. Mancevski, M. Mathews // Early Intervention in Psychiatry. – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 428–438. doi: 10.1111/eip.12868.
 109. Buckley, P. F. Comparison of SGA oral medications and a long-acting injectable SGA: the PROACTIVE study / P. F. Buckley, N. R. Schooler, D. C. Goff [et al.] // Schizophrenia Bulletin. – 2015. – Vol. 41, № 2. – P. 449–459. doi: 10.1093/schbul/sbu067.
 110. Cahling, L. Perceptions and knowledge of antipsychotics among mental health professionals and patients / L. Cahling, A. Berntsson, G. Bröms, L. Öhrmalm // BJPsych Bulletin. – 2017. – Vol. 41, № 5. – P. 254–259. doi: 10.1192/pb.bp.116.055483.
 111. Cai, Q. Factors associated with the initiation of long-acting injectable paliperidone palmitate versus aripiprazole among medicaid patients with schizophrenia: an observational study / Q. Cai, C. Patel, E. Kim [et al.] // Advances in Therapy. – 2019. – Vol. 36, № 4. – P. 858–869. doi: 10.1007/s12325-019-00913-w.
 112. Cai, R. Assessment of risk factors of treatment discontinuation among patients on paliperidone palmitate and risperidone microspheres in France, Germany and Belgium / R. Cai, F. Decuyper, P. Chevalier [et al.] // BMC Psychiatry. – 2022. – Vol. 22. – Art.: 382. doi: 10.1186/s12888-022-03914-2.
 113. Carpiello, B. Critical appraisal of 3-monthly paliperidone depot injections in the treatment of schizophrenia / B. Carpiello, F. Pinna // Drug Design, Development and Therapy. – 2016. – Vol. 10. – P. 1731–1742. doi: 10.2147/DDDT.S86301.
 114. Ceraso, A. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia / A. Ceraso, J. J. Lin, J. Schneider-Thoma [et al.] // Cochrane

Database of Systematic Reviews. – 2020. – Vol. 8, № 8. – Art.: CD008016. doi: 10.1002/14651858.CD008016.pub3.

115. Chang, B. C. Health-Care Utilisation and Costs of Transition from 1-Monthly Paliperidone Palmitate to 3-Monthly Paliperidone Palmitate in Schizophrenia: A Mirror-Image Study in Taiwan / B. C. Chang [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2024. – Vol. 20. – P. 2049–2058. doi: 10.2147/NDT.S478641.
116. Cheniaux, E. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders / E. Cheniaux, J. Landeira-Fernandez, L. Lessa Telles [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2008. – Vol. 106, № 3. – P. 209–217. doi: 10.1016/j.jad.2007.07.009.
117. Chi, S. H. The real-world effect of long-acting injectable antipsychotics on medical costs in patients with schizophrenia / S. H. Chi [et al.] // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. – 2024. – Vol. 22, № 3. – P. 465–474. doi: 10.9758/cpn.24.1206.
118. Chiang, C. L. Clinical effectiveness of paliperidone palmitate 3-monthly and 1-monthly long-acting injections in patients with schizophrenia in Japan: a real-world, retrospective cohort study / C. L. Chiang [et al.] // *Neuropsychopharmacology Reports*. – 2024. – Vol. 44, № 4. – P. 665–675. doi: 10.1002/npr2.12473.
119. Chiou, C. F. The cost reduction in hospitalization associated with paliperidone palmitate in the People's Republic of China, Korea, and Malaysia / C. F. Chiou, B. C. Wang, R. Caldwell [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2015. – Vol. 11. – P. 1989–1994. doi: 10.2147/NDT.S86722.
120. Chong, H. Y. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review / H. Y. Chong, S. L. Teoh, D. B.-C. Wu [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2016. – Vol. 12. – P. 357–373. doi: 10.2147/NDT.S96649.
121. Chue, P. Long-acting formulations of atypical antipsychotics: time to reconsider when to introduce depot antipsychotics / P. Chue, R. Emsley // *CNS*

- Drugs. – 2007. – Vol. 21, № 6. – P. 441–448. doi: 10.2165/00023210-200721060-00001.
122. Clark, I. Factors predicting relapse and treatment discontinuation with paliperidone 3-monthly long-acting injection: a 2-year naturalistic follow-up study / I. Clark, P. Wallman, V. Cornelius, D. Taylor // *European Psychiatry*. – 2021. – Vol. 64, № 1. – Art.: e68. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.2237.
 123. Clark, I. Clinical outcomes with paliperidone palmitate 3-monthly formulation: observational 3-year follow-up of patients with schizophrenia / I. Clark, P. Wallman, V. Cornelius, D. Taylor // *Journal of Psychopharmacology*. – 2024. – Vol. 38, № 4. – P. 357–365. doi: 10.1177/02698811241234773.
 124. Coldham, E. L. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis / E. L. Coldham, J. Addington, D. Addington // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2002. – Vol. 106, № 4. – P. 286–290. doi: 10.1034/j.1600-0447.2002.02437.x.
 125. Corbeil, O. Real-life effectiveness of transitioning from paliperidone palmitate 1-monthly to paliperidone palmitate 3-monthly long-acting injectable formulation / O. Corbeil, A.-M. Essiambre, L. Bécharde [et al.] // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2022. – Vol. 15. – Art.: 20451253221136021. doi: 10.1177/20451253221136021.
 126. Corena-McLeod, M. Comparative pharmacology of risperidone and paliperidone / M. Corena-McLeod // *Drugs in R&D*. – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 163–174. doi: 10.1007/s40268-015-0092-x.
 127. Correll, C. U. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence / C. U. Correll, L. Citrome, P. M. Haddad [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77, suppl. 3. – P. 1–24. doi: 10.4088/JCP.15032su1.
 128. Correll, C. U. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors / C. U. Correll, M. Solmi, J. Croatto [et al.] // *World Psychiatry*. – 2022. – Vol. 21, № 2. – P. 248–271. doi: 10.1002/wps.20994.

129. Dho-Nagy, E.-A. COVID-19 and Antipsychotic Therapy: Unraveling the Thrombosis Risk / E.-A. Dho-Nagy, A. Brassai, P. Lechsner [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, № 2. – Art.: 818. doi: 10.3390/ijms25020818.
130. Di Lorenzo, R. Clinical improvement, relapse and treatment adherence with paliperidone palmitate 1-month formulation: 1-year treatment in a naturalistic outpatient setting / R. Di Lorenzo, M. Cameli, C. Piemonte [et al.] // *Nordic Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 72, № 3. – P. 214–220. doi: 10.1080/08039488.2017.1420819.
131. Dixon, L. Prevalence and correlates of diabetes in National Schizophrenia Samples / L. Dixon, P. Weiden, J. Delahanty [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 2000. – Vol. 26, № 4. – P. 903–912. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033504.
132. Dong, L. Efficacy of paliperidone palmitate once-monthly (PP1M) in schizophrenia and its impact on caregiver burden / L. Dong [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2025. – Vol. 25. – Art.: 589. doi: 10.1186/s12888-025-07155-x.
133. Emond, B. Adherence, healthcare resource utilization, and costs in medicaid beneficiaries with schizophrenia transitioning from once-monthly to once-every-3-months paliperidone palmitate / B. Emond, K. Joshi, A. C. El Khoury [et al.] // *PharmacoEconomics Open*. – 2019. – Vol. 3, № 2. – P. 177–188. doi: 10.1007/s41669-018-0089-9.
134. Engelke, C. Attitudes toward long-term medication use — a comparison between concerned populations and a sample from the German general population: an example of real-world evidence / C. Engelke, J. Cordes, K. G. Kahl, C. Schmidt-Kraepelin // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 39, № 4. – P. 357–361. doi: 10.1097/JCP.0000000000001063.
135. Esslinger, C. Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant / C. Esslinger, H. Walter, P. Kirsch [et al.] // *Science*. – 2009. – Vol. 324, № 5927. – P. 605. doi: 10.1126/science.1167768.
136. European Medicines Agency. Homepage: [сайт]. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.

137. Fagiolini, A. Differentiating aspects of oral and long-acting injectable antipsychotic drugs for tailoring the therapy of schizophrenia in clinical practice: a narrative review / A. Fagiolini, A. Cuomo, D. De Berardis, B. Dell’Osso, M. Pompili, G. Serafini // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2025. – Vol. 40, № 6. – P. e1–e13. doi: 10.1097/YIC.0000000000000578.
138. Fang, S.-C. The effectiveness of long-acting injectable antipsychotics versus oral antipsychotics in the maintenance treatment of outpatients with chronic schizophrenia / S.-C. Fang, D.-L. Liao, C.-Y. Huang [et al.] // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2020. – Vol. 35, № 3. – Art.: e2729. doi: 10.1002/hup.2729.
139. Feber, L. Antipsychotic drugs and cognitive function: a systematic review and network meta-analysis / L. Feber [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2025. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2024.3720.
140. Feghali, J. External validation of a neural network model in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison with conventional logistic regression models / J. Feghali, S. A. Sattari, E. E. Wicks [et al.] // *Neurosurgery*. – 2022. – Vol. 90, № 5. – P. 552–561. doi: 10.1227/neu.0000000000001857.
141. Fernández-Miranda, J. J. Paliperidone palmitate every three months (PP3M) 2-year treatment compliance, effectiveness and satisfaction compared with paliperidone palmitate-monthly (PP1M) in people with severe schizophrenia / J. J. Fernández-Miranda, S. Díaz-Fernández, D. de Berardis, F. López-Muñoz // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 7. – Art.: 1408. doi: 10.3390/jcm10071408.
142. Firmin, R. L. Internalized stigma in adults with early phase versus prolonged psychosis / R. L. Firmin, P. H. Lysaker, L. Luther [et al.] // *Early Intervention in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 13, № 4. – P. 745–751. doi: 10.1111/eip.12553.
143. Fond, G. The role of inflammation in the treatment of schizophrenia / G. Fond, C. Lançon, T. Korchia [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art.: 160. doi: 10.3389/fpsy.2020.00160.

144. Fu, D. J. Paliperidone palmitate once-monthly reduces risk of relapse of psychotic, depressive, and manic symptoms and maintains functioning in a double-blind, randomized study of schizoaffective disorder / D. J. Fu, I. Turkoz, R. B. Simonson [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76, № 3. – P. 253–262. doi: 10.4088/JCP.14m09416.
145. Fu, D. J. Paliperidone palmitate once-monthly injectable treatment for acute exacerbations of schizoaffective disorder / D. J. Fu, I. Turkoz, R. B. Simonson [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 372–376. doi: 10.1097/JCP.0000000000000527.
146. Fu, D. J. Paliperidone palmitate once-monthly maintains improvement in functioning domains of the Personal and Social Performance scale compared with placebo in subjects with schizoaffective disorder / D. J. Fu, I. Turkoz, D. Walling [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 192. – P. 185–193. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.034.
147. García-Carmona, J. A. Evaluation of long-acting injectable antipsychotics with the corresponding oral formulation in a cohort of patients with schizophrenia: a real-world study in Spain / J. A. García-Carmona, J. Simal-Aguado, M. P. Campos-Navarro [et al.] // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 18–24. doi: 10.1097/YIC.0000000000000339.
148. García-Carmona, J. A. Cumulative clinical experience of the use of paliperidone palmitate 3-monthly long-acting injection in the treatment of schizophrenia: a critical appraisal / J. A. García-Carmona, S. Pappa // *Drug, Healthcare and Patient Safety*. – 2023. – Vol. 15. – P. 113–123. doi: 10.2147/DHPS.S339170.
149. Garcia-Portilla, M. P. Symptomatic and functional outcomes after treatment with paliperidone palmitate 3-month formulation for 52 weeks in patients with clinically stable schizophrenia / M. P. Garcia-Portilla, P.-M. Llorca, G. Maina [et al.] // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 10. – Art.: 2045125320926347. doi: 10.1177/2045125320926347.

150. Garcia-Portilla, M. P. Impact on functionality of the paliperidone palmitate three-month formulation in patients with a recent diagnosis of schizophrenia: a real-world observational prospective study / M. P. Garcia-Portilla, A. B. Ruiz, F. G. Robina [et al.] // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 629–638. doi: 10.1080/14656566.2021.2023496.
151. Gilmer, T. P. Adherence to treatment with antipsychotic medication and healthcare costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia / T. P. Gilmer, C. R. Dolder, J. P. Lacro [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, № 4. – P. 692–699. doi: 10.1176/appi.ajp.161.4.692.
152. Gouin, J. P. Heterogeneity in the trajectories of psychological distress among late adolescents during the COVID-19 pandemic / J. P. Gouin, A. de la Torre-Luque, Y. Sánchez-Carro [et al.] // *Journal of Child Psychology and Psychiatry Advances*. – 2023. – Vol. 3, № 4. – Art.: e12195. doi: 10.1002/jcv2.12195.
153. Greenberg, W. M. Paliperidone palmitate for schizoaffective disorder: a review of the clinical evidence / W. M. Greenberg, L. Citrome // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2015. – Vol. 11. – P. 875–884. doi: 10.2147/NDT.S60106.
154. Greene, M. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder / M. Greene, T. Yan, E. Chang [et al.] // *Journal of Medical Economics*. – 2018. – Vol. 21, № 2. – P. 127–134. doi: 10.1080/13696998.2017.1379412.
155. Gutiérrez-Rojas, L. Impact of 3-monthly long-acting injectable paliperidone palmitate in schizophrenia: a retrospective, real-world analysis of population-based health records in Spain / L. Gutiérrez-Rojas, S. Sánchez-Alonso, M. García Dorado, P. M. López Rengel // *CNS Drugs*. – 2022. – Vol. 36, № 5. – P. 517–527. doi: 10.1007/s40263-022-00917-1.
156. Harrell, F. Statistical Errors in the Medical Literature / F. Harrell // *Statistical Thinking*. – 2017. – URL: <https://www.fharrell.com/post/errmed/#catg>.
157. Ho, C. Three-month injectable paliperidone palmitate for the treatment of adults with schizophrenia: a review of clinical effectiveness, safety, and guidelines

- / C. Ho, S. Jones. – Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017. – PMID: 29897700. – Bookshelf ID: NBK507312.
158. Hoch, P. Pseudoneurotic forms of schizophrenia / P. Hoch, P. Polatin // *Psychiatric Quarterly*. – 1949. – Vol. 23. – P. 248–276.
 159. Huang, S. S. Antipsychotic formulation and one-year rehospitalization of schizophrenia patients: a population-based cohort study / S. S. Huang, C.-H. Lin, E.-W. Loh [et al.] // *Psychiatric Services*. – 2013. – Vol. 64, № 12. – P. 1259–1262. doi: 10.1176/appi.ps.201200506.
 160. Imre, A. The global economic burden of schizophrenia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses with reconstructed primary-study cost data / A. Imre, B. Babarczy, Á. Mészáros [et al.] // *Health Economics Review*. – 2026. – Vol. 16. – Art.: 56. doi: 10.1186/s13561-026-00766-4.
 161. Iyer, S. A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: part II — physician perspectives / S. Iyer, N. Banks, M.-A. Roy [et al.] // *Canadian Journal of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 58, № 5, suppl. 1. – P. S23–S29. doi: 10.1177/088740341305805s04.
 162. Jones, D. Prevalence, severity, and co-occurrence of chronic physical health problems of persons with serious mental illness / D. Jones, C. Macias, P. J. Barreira [et al.] // *Psychiatric Services*. – 2004. – Vol. 55, № 11. – P. 1250–1257. doi: 10.1176/appi.ps.55.11.1250.
 163. Joo, S. W. Continuation of schizophrenia treatment with three long-acting injectable antipsychotics in South Korea: a nationwide population-based study / S. W. Joo, S.-H. Shon, G. J. Choi [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29, № 9. – P. 1051–1060. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.07.138.
 164. Joshi, K. Adherence and economic impact of paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotics in a Medicare population / K. Joshi, E. Muser, Y. Xu [et al.] // *Journal of Comparative Effectiveness Research*. – 2018. – Vol. 7, № 8. – P. 723–735. doi: 10.2217/cer-2018-0003.

165. Kadakia, A. The economic burden of schizophrenia in the United States / A. Kadakia, M. Catillon, T. Fan [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2022. – Vol. 83, № 6. – Art.: 22m14458. doi: 10.4088/JCP.22m14458.
166. Kahn, R. S. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial / R. S. Kahn, W. Fleischhacker, H. Boter [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371, № 9618. – P. 1085–1097. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60486-9.
167. Kane, J. M. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry / J. M. Kane, T. Kishimoto, C. U. Correll // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2013. – Vol. 66, № 8, suppl. – P. S37–S41. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.01.012.
168. Kane, J. M. Effect of long-acting injectable antipsychotics vs usual care on time to first hospitalization in early-phase schizophrenia: a randomized clinical trial / J. M. Kane, N. R. Schooler, P. Marcy [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2020. – Vol. 77, № 12. – P. 1217–1224. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2076.
169. Karslioglu, E. H. Prospective analysis of serum prolactin levels, clinical symptomatology and sexual functions in patients with schizophrenia switched to paliperidone palmitate 3-monthly from paliperidone palmitate 1-monthly: preliminary findings of the first 3 months / E. H. Karslioglu, Z. Kolcu, N. İ. Karslioğlu, A. Çayköylü // *Human Psychopharmacology*. – 2022. – Vol. 37, № 3. – Art.: e2827. doi: 10.1002/hup.2827.
170. Kasanin, J. S. The acute schizoaffective psychoses / J. S. Kasanin // *American Journal of Psychiatry*. – 1994. – Vol. 151, № 6, suppl. – P. 144–154. doi: 10.1176/ajp.151.6.144.
171. Kay, S. R. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics / S. R. Kay, L. A. Opler, J. P. Lindenmayer // *Psychiatry Research*. – 1988. – Vol. 23, № 1. – P. 99–110. doi: 10.1016/0165-1781(88)90038-8.

172. Keenan, A. Patient-psychiatrist discordance and drivers of prescribing long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia management in the real-world: a point-in-time survey / A. Keenan, D. Lin, J. Shepherd [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2022. – Vol. 22. – Art.: 187. doi: 10.1186/s12888-022-03846-x.
173. Kelly, D. L. First-episode schizophrenia: a focus on pharmacological treatment and safety considerations / D. L. Kelly, R. R. Conley, W. T. Carpenter // *Drugs*. – 2005. – Vol. 65, № 8. – P. 1113–1138. doi: 10.2165/00003495-200565080-00006.
174. Kety, S. S. The types and prevalence of mental illness in the biologic and adoptive families of adopted schizophrenics / S. S. Kety, D. Rosenthal, P. H. Wender, F. Schulsinger // *The Transmission of Schizophrenia* / ed. by D. Rosenthal, S. S. Kety. – Oxford: Pergamon Press, 1968. – P. 345–362.
175. Khazaie, H. Cluster analysis of psychiatric profile, its correlates, and using mental health services among the young people aged 15–34: findings from the first phase of Iranian youth cohort in Ravansar / H. Khazaie, F. Najafi, B. Hamzeh [et al.] // *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. – 2018. – Vol. 53, № 12. – P. 1339–1348. doi: 10.1007/s00127-018-1580-4.
176. Kim, S. Effects of long-acting injectable paliperidone palmitate on clinical and functional outcomes in patients with schizophrenia based on illness duration / S. Kim, S. Y. Kim, M. J. Koh [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2021. – Vol. 82, № 1. – Art.: 20m13446. doi: 10.4088/JCP.20m13446.
177. Kishi, T. The association between discontinuation due to withdrawal of consent in schizophrenia trials and the use of long-acting injectable antipsychotics: a meta-analysis of randomized trials / T. Kishi [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2021.
178. Kishi, T. Efficacy and safety of antipsychotic treatments for schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials in Japan / T. Kishi, T. Ikuta, K. Sakuma [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2021. – Vol. 138. – P. 444–452. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.04.032.

179. 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.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74, № 10. – P. 957–965. doi: 10.4088/JCP.13r08440.
180. Kishimoto, T. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: a meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies / T. Kishimoto, K. Hagi, M. Nitta [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 2018. – Vol. 44, № 3. – P. 603–619. doi: 10.1093/schbul/sbx090.
181. Kishimoto, T. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis / T. Kishimoto, K. Hagi, M. Nitta [et al.] // *World Psychiatry*. – 2019. – Vol. 18, № 2. – P. 208–224. doi: 10.1002/wps.20632.
182. Kishimoto, T. Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies / T. Kishimoto, K. Hagi, S. Kurokawa [et al.] // *Lancet Psychiatry*. – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 387–404. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00039-0.
183. Kleist, K. Die gegenwärtigen Strömungen in der Psychiatrie / K. Kleist. – Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1925. – 41 s. doi: 10.1515/9783111502748.
184. Kleist, K. Über zyklische Degenerationspsychosen, besonders Verwirrtheits- und Motilitätspsychosen / K. Kleist // *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. – 1926. – Bd. 78. – S. 416–421.
185. Kowalski, K. Schizophrenia and the COVID-19 pandemic: a narrative review from the biomedical perspective / K. Kowalski, B. Misiak // *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*. – 2023. – Art.: S1888-9891(23)00015-0. doi: 10.1016/j.rpsm.2023.04.002.
186. Kruse, E. A. Schizophrenia spectrum stigma in healthcare: a systematic review / E. A. Kruse [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2025. doi: 10.3389/fpsy.2025.1648957.

187. Kumar, A. Aripiprazole: an FDA approved bioactive compound to treat schizophrenia — a mini review / A. Kumar, H. Singh, A. Mishra, A. K. Mishra // *Current Drug Discovery Technologies*. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 23–29. doi: 10.2174/1570163815666181008151718.
188. Kuru, E. Comparison of side effects between 3-monthly and 1-monthly paliperidone palmitate formulations in patients with schizophrenia / E. Kuru [et al.] // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2026. – Vol. 41, № 1. – Art.: e70033. doi: 10.1002/hup.70033.
189. Kustanti, C. Y. Prevalence of grief symptoms and disorders in the time of COVID-19 pandemic: a meta-analysis / C. Y. Kustanti, H.-J. Jen, H. Chu [et al.] // *International Journal of Mental Health Nursing*. – 2023. – Vol. 32. – P. 904–916. doi: 10.1111/inm.13136.
190. Lafeuille, M.-H. Systematic review of long-acting injectables versus oral atypical antipsychotics on hospitalization in schizophrenia / M.-H. Lafeuille, J. Dean, V. Carter [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2014. – Vol. 30, № 8. – P. 1643–1655. doi: 10.1185/03007995.2014.915211.
191. Lai, J. K. A qualitative study of patient experience when switching from paliperidone palmitate once monthly (PP1M) to paliperidone palmitate three monthly (PP3M) long-acting injectable antipsychotic / J. K. Lai, H. C. Margolese // *Schizophrenia Research*. – 2019. – Vol. 204. – P. 443–444. doi: 10.1016/j.schres.2018.09.012.
192. Leonhard, K. Aufteilung der endogenen Psychosen / K. Leonhard. – 5., bearb. Aufl. – Berlin: Akademie-Verlag, 1980. – VIII, 342 s.
193. 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, № 9657. – P. 31–41. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X.
194. Li, X. Factors associated with symptom stabilization that allow for successful transition from once-monthly paliperidone palmitate to three-monthly paliperidone palmitate: a post hoc analysis examined clinical characteristics in

- Chinese patients with schizophrenia / X. Li, C. Ye, W. Zhang [et al.] // *CNS Drugs*. – 2024. – Vol. 38, № 1. – P. 55–65. doi: 10.1007/s40263-023-01056-x.
195. Lieberman, J. A. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches / J. A. Lieberman, D. Perkins, A. Belger [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2001. – Vol. 50, № 11. – P. 884–897. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01303-8.
 196. Lin, C. The societal cost of schizophrenia: an updated systematic review of cost-of-illness studies / C. Lin, X. Zhang, H. Jin // *Pharmacoeconomics*. – 2023. – Vol. 41. – P. 139–153. doi: 10.1007/s40273-022-01217-8.
 197. Lin, C.-H. Time to rehospitalization in patients with schizophrenia receiving long-acting injectable antipsychotics or oral antipsychotics / C.-H. Lin, F.-C. Chen, H.-Y. Chan, C.-C. Hsu // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 22, № 9. – P. 541–547. doi: 10.1093/ijnp/pyz035.
 198. Lin, C.-H. A comparison of long-acting injectable antipsychotics with oral antipsychotics on time to rehospitalization within 1 year of discharge in elderly patients with schizophrenia / C.-H. Lin, F.-C. Chen, H.-Y. Chan, C.-C. Hsu // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2020. – Vol. 28, № 1. – P. 23–30. doi: 10.1016/j.jagp.2019.08.005.
 199. Lin, C.-H. Treatment Retention Rates of 3-monthly Paliperidone Palmitate and Risk Factors Associated with Discontinuation: A Population-based Cohort Study / C.-H. Lin, H.-L. Lin, C.-L. Chiang [et al.] // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. – 2023. – Vol. 21, № 3. – P. 544–558. doi: 10.9758/cpn.22.1017.
 200. Lindenmayer, J. P. Negative and positive schizophrenic syndromes after the acute phase: a prospective follow-up / J. P. Lindenmayer, S. R. Kay, C. Friedman // *Comprehensive Psychiatry*. – 1986. – Vol. 27, № 4. – P. 276–286. doi: 10.1016/0010-440x(86)90003-9.
 201. Lindenmayer, J. P. Schizophrenic patients with depression: psychopathological profiles and relationship with negative symptoms / J. P.

- Lindenmayer, S. Grochowski, S. R. Kay // *Comprehensive Psychiatry*. – 1991. – Vol. 32, № 6. – P. 528–533. doi: 10.1016/0010-440x(91)90032-8.
202. Liu, C. Long-term efficacy and safety of paliperidone palmitate monthly injection and oral paliperidone extended-release tablets in schizophrenia: a randomized controlled trial / C. Liu [et al.] // *Schizophrenia*. – 2025. doi: 10.1038/s41537-025-00683-3.
203. Liu, J. Y.-W. A Health App for Post-Pandemic Years (HAPPY) for people with physiological and psychosocial distress during the post-pandemic era: protocol for a randomized controlled trial / J. Y.-W. Liu, D. W.-K. Man, F. H.-Y. Lai [et al.] // *Digital Health*. – 2023. – Vol. 9. – Art.: 20552076231210725. doi: 10.1177/20552076231210725.
204. Liu, R. Clinical application of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia: a retrospective analysis / R. Liu [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2025. – Vol. 16. – Art.: 1501701. doi: 10.3389/fphar.2025.1501701.
205. Llorca, P. M. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness / P. M. Llorca, A. Abbar, L. Courtet [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2013. – Vol. 13. – Art.: 340. doi: 10.1186/1471-244X-13-340.
206. Löhrs, L. Risikofaktoren für die Entstehung und den Verlauf der Schizophrenie [Risk factors for the development of schizophrenia] / L. Löhrs, A. Hasan // *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*. – 2019. – Bd. 87, № 2. – S. 133–143. doi: 10.1055/a-0836-7839.
207. Lopez, A. Role of paliperidone palmitate 3-monthly in the management of schizophrenia: insights from clinical practice / A. Lopez, J. Rey // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2019. – Vol. 15. – P. 449–456. doi: 10.2147/NDT.S140383.
208. Luo, R. Cost-utility analysis of using paliperidone palmitate in schizophrenia in China / R. Luo [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Vol. 14. – Art.: 1238028. doi: 10.3389/fphar.2023.1238028.

209. Luo, X. Health economics study of paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia: a 12-month cohort study / X. Luo [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2024. – Vol. 24. – Art.: 439. doi: 10.1186/s12888-024-05874-1.
210. MacEwan, J. P. Hospital readmission rates among patients with schizophrenia treated with long-acting injectables or oral antipsychotics / J. P. MacEwan, S. A. Kamat, R. A. Duffy [et al.] // *Psychiatric Services*. – 2016. – Vol. 67, № 11. – P. 1183–1188. doi: 10.1176/appi.ps.201500455.
211. Maestri, T. J. Do long-acting injectable antipsychotics prevent or delay hospital readmission? / T. J. Maestri, L. M. Mican, H. Rozea, J. C. Barner // *Psychopharmacology Bulletin*. – 2018. – Vol. 48, № 3. – P. 8–15.
212. Magliocco, F. Second-generation long-acting injections antipsychotics improve executive functions in patients with schizophrenia: a 12-month real-world study / F. Magliocco, R. de Filippis, M. Aloï [et al.] // *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 24, № 2. – P. 201–207. doi: 10.1080/13651501.2020.1737134.
213. Marcus, S. C. Antipsychotic adherence and rehospitalization in schizophrenia patients receiving oral versus long-acting injectable antipsychotics following hospital discharge / S. C. Marcus, J. Zummo, A. R. Pettit [et al.] // *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. – 2015. – Vol. 21, № 9. – P. 754–768. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.9.754.
214. Markota, M. Updated rationale for the initial antipsychotic selection for patients with early-stage schizophrenia / M. Markota [et al.] // *Current Treatment Options in Psychiatry*. – 2024.
215. Marneros, A. Unipolar and bipolar schizoaffective disorders: a comparative study. III. Long-term outcome / A. Marneros, A. Deister, A. Rohde, H. Jünemann // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 1989. – Vol. 239, № 3. – P. 171–176. doi: 10.1007/BF01739650.
216. Martínez-Andrés, J. A. Switching from clozapine to paliperidone palmitate-3-monthly improved obesity, hyperglycemia and dyslipidemia lowering antipsychotic dose equivalents in a treatment-resistant schizophrenia cohort / J. A.

- Martínez-Andrés, J. A. García-Carmona // International Clinical Psychopharmacology. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 163–169. doi: 10.1097/YIC.0000000000000300.
217. Mathews, M. Time to onset and time to resolution of extrapyramidal symptoms in patients with exacerbated schizophrenia treated with 3-monthly vs once-monthly paliperidone palmitate / M. Mathews, I. Nuamah, A. J. Savitz [et al.] // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2018. – Vol. 14. – P. 2807–2816. doi: 10.2147/NDT.S175364.
 218. McCutcheon, R. A. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment / R. A. McCutcheon, J. H. Krystal, O. D. Howes // World Psychiatry. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 15–33.
 219. McGrath, J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality / J. McGrath, S. Saha, D. Chant, J. Welham // Epidemiologic Reviews. – 2008. – Vol. 30. – P. 67–76. doi: 10.1093/epirev/mxn001.
 220. Medrano, S. Three-year naturalistic study on early use of long-acting injectable antipsychotics in first episode psychosis / S. Medrano, A. Abdel-Baki, E. Stip, S. Potvin // Psychopharmacology Bulletin. – 2018. – Vol. 48, № 4. – P. 25–61.
 221. Menzin, J. Treatment adherence associated with conventional and atypical antipsychotics in a large state Medicaid program / J. Menzin, L. Boulanger, M. Friedman [et al.] // Psychiatric Services. – 2003. – Vol. 54. – P. 719–723. doi: 10.1176/appi.ps.54.5.719.
 222. Milz, R. The effect of longer dosing intervals for long-acting injectable antipsychotics on outcomes in schizophrenia / R. Milz, C. Benson, K. Knight [et al.] // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2023. – Vol. 19. – P. 531–545. doi: 10.2147/NDT.S395383.
 223. Miura, G. Long-acting injectables versus oral antipsychotics: a retrospective bidirectional mirror-image study / G. Miura, F. Misawa, Y. Kawade [et al.] // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2019. – Vol. 39, № 5. – P. 441–445. doi: 10.1097/JCP.0000000000001082.

224. Miyamoto, S. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia / S. Miyamoto, W. W. Fleischhacker // *Current Treatment Options in Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4, № 2. – P. 117–126. doi: 10.1007/s40501-017-0115-z.
225. *Modern epidemiology* / T. L. Lash, T. J. VanderWeele, S. Haneuse, K. J. Rothman. – Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2021. – 768 p.
226. Mohan, S. SARS-CoV-2 infection: a global outbreak and its implication on public health / S. Mohan, M. R. Anjum, A. Kodidasu [et al.] // *Bulletin of the National Research Centre*. – 2021. – Vol. 45. – Art.: 139. doi: 10.1186/s42269-021-00599-7.
227. Møllerhøj, J. “I live, I don’t work, but I live a very normal life”: a qualitative interview study of Scandinavian user experiences of schizophrenia, antipsychotic medication, and personal recovery processes / J. Møllerhøj, L. Os Stølan, A. Erdner [et al.] // *Perspectives in Psychiatric Care*. – 2020. – Vol. 56, № 2. – P. 371–378. doi: 10.1111/ppc.12444.
228. Montenegro, C. Moving psychiatric deinstitutionalization forward: a scoping review of barriers and facilitators / C. Montenegro [et al.] // *Cambridge Prisms: Global Mental Health*. – 2023. – Vol. 10. – Art.: e29. doi: 10.1017/gmh.2023.18.
229. Moreno-Küstner, B. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses / B. Moreno-Küstner, C. Martín, L. Pastor // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 4. – Art.: e0195687. doi: 10.1371/journal.pone.0195687.
230. Morrison, P. D. Schizophrenia / P. D. Morrison, R. M. Murray // *Current Biology*. – 2005. – Vol. 15, № 24. – Art.: R980–R984. doi: 10.1016/j.cub.2005.11.059.
231. Moskowitz, A. Eugen Bleuler’s Dementia praecox or the group of schizophrenias (1911): a centenary appreciation and reconsideration / A. Moskowitz, G. Heim // *Schizophrenia Bulletin*. – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 471–479. doi: 10.1093/schbul/sbr016.

232. Najarian, D. A randomized, double-blind, multicenter, noninferiority study comparing paliperidone palmitate 6-month versus the 3-month long-acting injectable in patients with schizophrenia / D. Najarian, P. Sanga, S. Wang [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2022. – Vol. 25, № 3. – P. 238–251. doi: 10.1093/ijnp/pyab071.
233. Nash, A. I. Predictors of achieving remission in schizophrenia patients treated with paliperidone palmitate 3-month formulation / A. I. Nash, I. Turkoz, A. J. Savitz [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2019. – Vol. 15. – P. 731–737. doi: 10.2147/NDT.S194264.
234. O'Connor, K. Pseudoneurotic schizophrenia revisited / K. O'Connor, B. Nelson [et al.] // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 43, № 9. – P. 873–876.
235. Oguchi, Y. Barriers to long-acting injectable atypical antipsychotic use for schizophrenia in Japan: a cross-sectional survey of psychiatrists / Y. Oguchi [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2024. – Vol. 24. – Art.: 279. doi: 10.1186/s12888-024-05737-5.
236. Oh, J. Effects of long-acting injectable 3-monthly paliperidone palmitate on the clinical and social performance of patients with schizophrenia / J. Oh [et al.] // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 126–134. doi: 10.9758/cpn.2023.21.1.126.
237. Olayinka, O. Use of long-acting injectable antipsychotic in an inpatient unit of a community teaching hospital / O. Olayinka, T. Oyelakin, K. Cherukupally [et al.] // *Psychiatry Journal*. – 2019. – Art.: 8629030. doi: 10.1155/2019/8629030.
238. Olfson, M. Treatment of schizophrenia with long-acting fluphenazine, haloperidol, or risperidone / M. Olfson, S. C. Marcus, H. Ascher-Svanum // *Schizophrenia Bulletin*. – 2007. – Vol. 33, № 6. – P. 1379–1387. doi: 10.1093/schbul/sbm033.
239. Opler, L. A. Positive and negative syndromes in chronic schizophrenic inpatients / L. A. Opler, S. R. Kay, V. Rosado, J. P. Lindenmayer // *Journal of*

- Nervous and Mental Disease. – 1984. – Vol. 172, № 6. – P. 317–325. doi: 10.1097/00005053-198406000-00002.
240. Örüm, M. H. Examination of patients using paliperidone palmitate 3-month formulation / M. H. Örüm // Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi. – 2023. – Vol. 1, № 2. – P. 68–70.
 241. Owen, M. J. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia / M. J. Owen, M. C. O'Donovan, A. Thapar, N. Craddock // British Journal of Psychiatry. – 2011. – Vol. 198, № 3. – P. 173–175. doi: 10.1192/bjp.bp.110.084384.
 242. Pandina, G. J. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia / G. J. Pandina, J.-P. Lindenmayer, J. Lull [et al.] // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 235–244. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181dd3103.
 243. Panteleeva, G. P. Kliniko-geneticheskie osobennosti i nozologicheskaya otsenka shizoaffektivnogo psikhoza v sistematike endogennykh pristupoobraznykh psikhozov / G. P. Panteleeva, V. V. Artyukh, G. I. Kopeiko [et al.] // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. – 2011. – Vol. 111, № 4. – P. 12–21.
 244. Pappa, S. A 10-year observational study of the use, acceptability and effectiveness of long-acting paliperidone palmitate: implications for clinical decision making / S. Pappa, J. Barnett, K. Mason // CNS Drugs. – 2023. – Vol. 37, № 1. – P. 107–116. doi: 10.1007/s40263-022-00976-4.
 245. Petrić, D. Retrospective analysis of the effectiveness and tolerability of long-acting paliperidone palmitate antipsychotic in adolescent first-episode schizophrenia patients / D. Petrić, V. Rački, N. Gačo [et al.] // Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. – 2019. – Vol. 29, № 3. – P. 197–204. doi: 10.1089/cap.2018.0044.
 246. Peuskens, J. Dosing and switching of paliperidone ER in patients with schizophrenia: recommendations for clinical practice / J. Peuskens, G. Rubio, A.

- Schreiner // *Annals of General Psychiatry*. – 2014. – Vol. 13. – Art.: 10. doi: 10.1186/1744-859X-13-10.
247. Pilon, D. Prevalence, incidence and economic burden of schizophrenia among Medicaid beneficiaries / D. Pilon, C. Patel, M.-H. Lafeuille [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2021. – Vol. 37, № 10. – P. 1811–1819. doi: 10.1080/03007995.2021.1954894.
 248. Poyurovsky, M. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: clinical characteristics and treatment / M. Poyurovsky, A. Weizman, R. Weizman // *CNS Drugs*. – 2004. – Vol. 18, № 14. – P. 989–1010. doi: 10.2165/00023210-200418140-00004.
 249. Pungor, K. Stable patients with schizophrenia switched to paliperidone palmitate 3-monthly formulation in a naturalistic setting: impact of patient age and disease duration on outcomes / K. Pungor, P. Takács, V. Patel, P. Lim, D. J. Fu, M. Mathews // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 2045125320981500. doi: 10.1177/2045125320981500.
 250. Ravenstijn, P. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: a phase-1, single-dose, randomized, open-label study / P. Ravenstijn, B. Remmerie, A. Savitz [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2016. – Vol. 56, № 3. – P. 330–339. doi: 10.1002/jcph.597.
 251. Reznik, A. M. Dynamics of clinical manifestations and social functioning in schizophrenia: a non-interventional observational study of paliperidone palmitate dosage forms / A. M. Reznik [et al.] // *Consortium Psychiatricum*. – 2024.
 252. Rigaud, A.-S. Troubles psychiques des personnes âgées [Psychiatry of the elderly] / A.-S. Rigaud, C. Bayle, F. Latour [et al.] // *EMC Psychiatrie*. – 2005. – Vol. 2. – P. 259–281. doi: 10.1016/j.emcps.2005.07.003.
 253. Rigaud-Monnet, A.-S. Post-psychotic depression in schizophrenia / A.-S. Rigaud-Monnet, F. Forette // уточнить выходные данные. – 1997.
 254. Rise, M. B. Patients' perspectives on three-monthly administration of antipsychotic treatment with paliperidone palmitate: a qualitative interview study /

- M. B. Rise, L. Os Stølan, A. Erdner [et al.] // *Nordic Journal of Psychiatry*. – 2021. – Vol. 75, № 4. – P. 257–265. doi: 10.1080/08039488.2020.1841289.
255. Robinson, D. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder / D. Robinson, M. G. Woerner, J. M. Alvir [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1999. – Vol. 56, № 3. – P. 241–247. doi: 10.1001/archpsyc.56.3.241.
256. Robinson, D. G. A randomized comparison of aripiprazole and risperidone for the acute treatment of first-episode schizophrenia and related disorders: 3-month outcomes / D. G. Robinson, J. A. Gallego, M. John [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 2015. – Vol. 41, № 6. – P. 1227–1236. doi: 10.1093/schbul/sbv125.
257. Rona, R. J. Post-deployment screening for mental disorders and tailored advice about help-seeking in the UK military: a cluster randomised controlled trial / R. J. Rona, H. Burdett, M. Khondoker [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389, № 10077. – P. 1410–1423. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32398-4.
258. Rosenthal, D. Discussion: the concept of subschizophrenic disorders / D. Rosenthal // *Genetic Research in Psychiatry* / ed. by R. R. Fieve, D. Rosenthal, H. Brill. – Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1975. – P. 199–208.
259. Rubio, J. M. Psychosis breakthrough on antipsychotic maintenance: results from a nationwide study / J. M. Rubio, H. Taipale, C. U. Correll [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2020. – Vol. 50, № 8. – P. 1356–1367. doi: 10.1017/S0033291719001296.
260. Sağlam Aykut, D. Comparison of paliperidone palmitate and second-generation oral antipsychotics in terms of medication adherence, side effects, and quality of life / D. Sağlam Aykut // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 57–62. doi: 10.1097/JCP.0000000000000993.
261. Samtani, M. N. Prospective dose selection and acceleration of paliperidone palmitate 3-month formulation development using a pharmacometric bridging strategy / M. N. Samtani, A. Vermeulen, K. Stuyckens [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2016. – Vol. 82, № 5. – P. 1364–1370. doi: 10.1111/bcp.13050.

262. Sampogna, G. A systematic review on the effectiveness of antipsychotic drugs on schizophrenia and psychotic spectrum disorders / G. Sampogna [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 22. – Art.: 7177. doi: 10.3390/jcm12227177.
263. Sasson, Y. Treatment of obsessive-compulsive syndromes in schizophrenia / Y. Sasson, P. C. Bermanzohn, J. Zohar // *CNS Spectrums*. – 1997. – Vol. 2, № 4. – P. 34–45. doi: 10.1017/S1092852900004752.
264. Savitz, A. J. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, noninferiority study / A. J. Savitz, H. Xu, S. Gopal [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 19, № 7. – Art.: pyw018. doi: 10.1093/ijnp/pyw018.
265. Savitz, A. J. Paliperidone palmitate 3-month treatment results in symptomatic remission in patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, and noninferiority study / A. J. Savitz, H. Xu, S. Gopal [et al.] // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2017. – Vol. 32, № 6. – P. 329–336. doi: 10.1097/YIC.0000000000000190.
266. Savitz, A. J. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation in Latin American patients with schizophrenia: a subgroup analysis of data from two large phase 3 randomized, double-blind studies / A. J. Savitz, H. Xu, S. Gopal [et al.] // *Brazilian Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 41, № 6. – P. 499–510. doi: 10.1590/1516-4446-2018-0153.
267. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci // *Nature Genetics*. – 2011. – Vol. 43, № 10. – P. 969–976. doi: 10.1038/ng.940.
268. Schooler, N. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial / N. Schooler, J. Rabinowitz, M. Davidson [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162, № 5. – P. 947–953. doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.947.

269. Schoretsanitis, G. A systematic review and combined analysis of therapeutic drug monitoring studies for long-acting paliperidone / G. Schoretsanitis, E. Spina, C. Hiemke, J. de Leon // *Expert Review of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 11, № 12. – P. 1237–1253. doi: 10.1080/17512433.2018.1549489.
270. Schreiner, A. The effect of long-acting paliperidone palmitate once-monthly on negative and depressive symptoms in patients with schizophrenia switched from previous unsuccessful treatment with oral aripiprazole / A. Schreiner, P. Bergmans, P. Cherubin, L. Hargarter // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 59–65. doi: 10.1177/2045125316673012.
271. Segarra, R. Oral and palmitate paliperidone long-acting injectable formulations' use in schizophrenia spectrum disorders: a retrospective cohort study from the first episode psychosis intervention program (CRUPEP) / R. Segarra, M. Recio-Barbero, M. Sáenz-Herrero [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol. 24, № 9. – P. 694–702. doi: 10.1093/ijnp/pyab021.
272. Segeren, M. Deinstitutionalization from the perspective of community-dwelling adults with a severe mental illness in Amsterdam: a cohort study protocol / M. Segeren, S. Lauriks, M. Kikkert [et al.] // *BMC Public Health*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – Art.: 950. doi: 10.1186/s12889-022-13291-w.
273. Selten, J.-P. The social defeat hypothesis of schizophrenia: issues of measurement and reverse causality / J.-P. Selten, J. van Os, E. Cantor-Graae // *World Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 294–295. doi: 10.1002/wps.20369.
274. Senn, S. J. Dichotomania: an obsessive-compulsive disorder that is badly affecting the quality of analysis of pharmaceutical trials / S. J. Senn // *Proceedings of the International Statistical Institute, 55th Session*. – Sydney, 2005. – URL: <http://hbiostat.org/papers/Senn/dichotomania.pdf>.
275. Shah, A. Treatment patterns, healthcare resource utilization and costs among schizophrenia patients treated with long-acting injectable versus oral antipsychotics / A. Shah, L. Xie, F. Kariburyo [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2018. – Vol. 35, № 11. – P. 1994–2014. doi: 10.1007/s12325-018-0786-x.

276. Solmi, M. Sex-stratified mortality estimates in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of 2,700,825 people with schizophrenia / M. Solmi [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2025. – Vol. 91. – P. 56–66. doi: 10.1016/j.euroneuro.2024.11.001.
277. Spoelstra, S. K. One-month versus three-month formulation of paliperidone palmitate treatment in psychotic disorders: patients', relatives', and mental health professionals' perspectives / S. K. Spoelstra, J. Bruins, L. Bais [et al.] // *Patient Preference and Adherence*. – 2022. – Vol. 16. – P. 615–624. doi: 10.2147/PPA.S349460.
278. Stahl, S. M. Long-acting injectable antipsychotics: shall the last be first? / S. M. Stahl // *CNS Spectrums*. – 2014. – Vol. 19, № 1. – P. 3–5. doi: 10.1017/S1092852913001016.
279. Stahl, S. M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* / S. M. Stahl. – 5th ed. – Cambridge, New York: Cambridge University Press, 2021. – 638 p.
280. Strakowski, S. M. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder / S. M. Strakowski, M. P. DelBello, K. W. Sax [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1999. – Vol. 56, № 3. – P. 254–260. doi: 10.1001/archpsyc.56.3.254.
281. Suzuki, T. A further consideration on long-acting injectable versus oral antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a narrative review and critical appraisal / T. Suzuki // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2016. – Vol. 13, № 2. – P. 253–264. doi: 10.1517/17425247.2016.1115479.
282. Taipale, H. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia / H. Taipale, E. Mittendorfer-Rutz, K. Alexanderson [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 197. – P. 274–280. doi: 10.1016/j.schres.2017.12.010.
283. Takekita, Y. Treatment continuation and its associated factors in patients with schizophrenia receiving paliperidone palmitate 3-month: a post hoc analysis

- of post-marketing surveillance data in Japan / Y. Takekita [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2026. doi: 10.3389/fpsy.2026.1751249.
284. Tandon, R. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization / R. Tandon, H. A. Nasrallah, M. S. Keshavan // *Schizophrenia Research*. – 2009. – Vol. 110, № 1–3. – P. 1–23. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.005.
285. Teitelbaum, A. Long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia / A. Teitelbaum, A. Kodesh // *Harefuah*. – 2019. – Vol. 158, № 7. – P. 453–457.
286. Tezenas du Montcel, C. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: an up-to-date review of literature / C. Tezenas du Montcel, A. Pelissolo, F. Schürhoff, B. Pignon // *Current Psychiatry Reports*. – 2019. – Vol. 21, № 8. – Art.: 64. doi: 10.1007/s11920-019-1051-y.
287. Trevithick, L. Mental health clustering and diagnosis in psychiatric inpatients / L. Trevithick, J. Painter, P. Keown // *BJPsych Bulletin*. – 2015. – Vol. 39, № 3. – P. 119–123. doi: 10.1192/pb.bp.114.047043.
288. Tsuang, M. T. Long-term outcome of major psychoses. I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions / M. T. Tsuang, R. F. Woolson, J. A. Fleming // *Archives of General Psychiatry*. – 1979. – Vol. 36, № 12. – P. 1295–1301. doi: 10.1001/archpsyc.1979.01780120025002.
289. Turkoz, I. Relapse Rates With Paliperidone Palmitate in Adult Patients With Schizophrenia: Results for the 6-Month Formulation From an Open-label Extension Study Compared to Real-World Data for the 1-Month and 3-Month Formulations / I. Turkoz [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2024. – Vol. 27, № 2. – Art.: pyad067. doi: 10.1093/ijnp/pyad067.
290. Tzur Bitan, D. COVID-19 prevalence and mortality among schizophrenia patients: a large-scale retrospective cohort study / D. Tzur Bitan, I. Krieger, K. Kridin [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 2021. – Vol. 47, № 5. – P. 1211–1217. doi: 10.1093/schbul/sbab012.

291. Van Os, J. Schizophrenia / J. van Os, S. Kapur // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374, № 9690. – P. 635–645. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60995-8.
292. Vita, G. Efficacy and safety of long-acting injectable versus oral antipsychotics in the maintenance treatment of early-phase schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis / G. Vita [et al.] // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2024. – Vol. 14. – Art.: 20451253241257062. doi: 10.1177/20451253241257062.
293. Waddell, L. Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long-acting injections: systematic review / L. Waddell, M. Taylor // *British Journal of Psychiatry*. Supplement. – 2009. – Vol. 52. – P. S43–S50. doi: 10.1192/bjp.195.52.s43.
294. Wakamatsu, A. Treatment Persistence of Paliperidone Palmitate 3-Month in Patients With Schizophrenia: A Retrospective Database Study in Japan / A. Wakamatsu [et al.] // *Neuropsychopharmacology Reports*. – 2025. doi: 10.1002/npr2.70022.
295. Wallman, P. Discontinuation and relapse with paliperidone palmitate three-monthly for maintenance of schizophrenia: two-year follow-up of use in clinical practice / P. Wallman, I. Clark, D. Taylor // *Journal of Psychopharmacology*. – 2021. – Vol. 35, № 9. – P. 1091–1098. doi: 10.1177/02698811211009794.
296. Wallman, P. Effect of 3-monthly paliperidone palmitate on hospitalisation in a naturalistic schizophrenia cohort: a five-year mirror image study / P. Wallman, I. Clark, D. Taylor // *Journal of Psychiatric Research*. – 2022. – Vol. 148. – P. 131–136. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.01.044.
297. Wang, D. Long-acting injectable second-generation antipsychotics versus oral antipsychotics in the acute treatment of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis / D. Wang [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 2024. – Vol. 50, № 1. – P. 79–91. doi: 10.1093/schbul/sbad090.
298. Wang, G. H.-M. Cost-effectiveness analysis of monthly, 3-monthly, and 6-monthly long-acting injectable and oral paliperidone in adults with schizophrenia / G. H.-M. Wang, M. Svensson, H. Shao [et al.] // *Journal of Managed Care &*

- Specialty Pharmacy. – 2023. – Vol. 29, № 8. – P. 884–895. doi: 10.18553/jmcp.2023.29.8.884.
299. Wang, Q. Q. Overview of logistic regression model analysis and application / Q. Q. Wang, S. C. Yu, X. Qi [et al.] // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. – 2019. – Vol. 53, № 9. – P. 955–960. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.09.018.
 300. Weiden, P. J. A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome / P. J. Weiden, N. R. Schooler, J. C. Weedon [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70, № 10. – P. 1397–1406. doi: 10.4088/JCP.09m05284yel.
 301. Weiden, P. J. Does half-life matter after antipsychotic discontinuation? A relapse comparison in schizophrenia with 3 different formulations of paliperidone / P. J. Weiden, E. Kim, J. Bermak [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78, № 7. – P. 813–820. doi: 10.4088/JCP.16m11308.
 302. Weinberger, D. R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia / D. R. Weinberger // *Archives of General Psychiatry*. – 1987. – Vol. 44, № 7. – P. 660–669. doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800190080012.
 303. Weiser, M. Differences in antipsychotic treatment discontinuation among veterans with schizophrenia in the U.S. Department of Veterans Affairs / M. Weiser, J. M. Davis, C. H. Brown [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2021. – Vol. 178, № 10. – P. 932–940. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20111657.
 304. Wisdom, A. Paliperidone 3-monthly injection: experience in a real world setting / A. Wisdom, S. Cole, A. Ingole // *SHPA Medicines Management 2019: poster presentation*. – 2019. – URL: <https://mm2019shpa.com/wp-content/uploads/2020/03/15-Alice-Wisdom-Paliperidone-3-monthly-injection-experience-in-a-real-world-setting.pdf>.
 305. World Health Organization. Comprehensive Mental Health Action Plan 2013–2030. – Geneva: World Health Organization, 2021. – 40 p.

306. World Health Organization. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, Eleventh Revision (ICD-11). – Geneva: World Health Organization, 2022. – 2521 p. – URL: <http://id.who.int/icd/entity>.
307. World Health Organization. Schizophrenia: fact sheet. – 2025. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
308. Zhand, N. Implications of the COVID-19 pandemic for patients with schizophrenia spectrum disorders: narrative review / N. Zhand, R. Joober // *BJPsych Open*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – Art.: e35. doi: 10.1192/bjo.2020.157.
309. Zhang, F. Efficacy, safety, and impact on hospitalizations of paliperidone palmitate in recent-onset schizophrenia / F. Zhang, T. Si, C.-F. Chiou [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2015. – Vol. 11. – P. 657–668. doi: 10.2147/NDT.S77778.
310. Zhang, J.-P. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis / J.-P. Zhang, J. A. Gallego, D. G. Robinson [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 16, № 6. – P. 1205–1218. doi: 10.1017/S1461145712001277.
311. Zhang, J.-P. Schizophrenia polygenic risk score as a predictor of antipsychotic efficacy in first-episode psychosis / J.-P. Zhang, D. Robinson, J. Yu [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176, № 1. – P. 21–28. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17121363.
312. Zhang, S. Global lifetime prevalence of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / S. Zhang, Y. Chen, L. Zhang [et al.] // *Molecular Psychiatry*. – 2026. doi: 10.1038/s41380-026-03533-3.
313. Zhao, J. Safety and efficacy of paliperidone palmitate 1-month formulation in Chinese patients with schizophrenia: a 25-week, open-label, multicenter, Phase IV study / J. Zhao, L. Li, J. Shi [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2017. – Vol. 13. – P. 2045–2056. doi: 10.2147/NDT.S131224.