

В. Г. Обьедков, О. А. Скугаревский

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ИСХОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье приводятся результаты применения собственно разработанных методов коррекции состояния пациентов с тяжелым исходом шизофрении. Расчеты эффективности методов проводились в программе G\*Power путем вычисления достигнутой и прогностической мощности при фиксированных значениях ошибки первого рода  $\alpha = 0,05$ , числа обследованных и эмпирически выявленного размера эффекта  $\Delta$ . Приведены расчеты мощности метода нейрокогнитивной реабилитации пациентов страдающих шизофренией, метода прогноза экстрапирамидных расстройств (ЭПР) при терапии шизофрении лекарственными средствами галоперидол (Haloperidol) и флуфеназин (Fluphenazine) по результатам генотипирования полиморфного локуса CYP2D6\*4 системы цитохрома P-450, метода коррекция режима дозирования лекарственных средств из группы антипсихотиков при терапии параноидной шизофрении тестированием типа метаболизма и способа прогноза ответа на терапию при назначении лекарственных средств (ЛС) из группы антипсихотиков у пациентов с шизофренией.

**Ключевые слова:** шизофрения, методы коррекции, тяжелый исход, достигнутая мощность метода, прогностическая мощность метода.

V. G. Obyedkov, O. A. Skugarevsky

## EFFECTIVENESS OF THE INTRODUCTION OF METHODS FOR CORRECTING THE MENTAL STATE OF PATIENTS WITH A SEVERE OUTCOME OF SCHIZOPHRENIA

In the article results of application of properly developed methods of correction of a condition of patients with a heavy outcome of a schizophrenia are resulted. Calculations of the effectiveness of the methods were carried out in the G\*Power program by calculating the achieved and predicted power for fixed values of the error of the first kind  $\alpha = 0.05$ , the number of the investigated and empirically detected size of the effect  $\Delta$ . Calculations of power method neurocognitive rehabilitation schizophrenia patients method forecast extrapyramidal disorders (EPR) in the treatment of schizophrenia medicines haloperidol (Haloperidol) and fluphenazine (Fluphenazine) on the results of genotyping of polymorphic loci CYP2D6\*4 cytochrome P-450, method correction mode dispensing medicaments means from the group of antipsychotics in the therapy of paranoid schizophrenia by testing the type of metabolism and the way of predicting the response to therapy when prescribing (drugs) from the group of antipsychotics in patients with schizophrenia.

**Key words:** schizophrenia, methods of correction, severe outcome, the achieved power of the method, predictive power of the method.

Эффективность новых методов в здравоохранении традиционно оценивается рядом качественных показателей (актами внедрения, патентами, отчетами). Однако более современным подходом является количественная оценка.

**Целью исследования** явилась количественная оценка результатов внедрения методов коррекции психического состояния пациентов с тяжелым исходом шизофрении, разработанных авторами статьи в последние несколько лет. Эффективность оценивалась показателями достигнутой мощности для ме-

тодов реабилитации и коррекции лекарственной терапии и прогностической мощности для методов прогноза в программе G\*Power при фиксированном значении ошибки первого рода  $\alpha = 0,05$ , объема выборки пациентов и эмпирически выявленного размера эффекта  $\Delta$  внедрения.

Предотвращенный экономический ущерб рассчитывался исходя из средней стоимости одного койко-дня пребывания больного и длительности госпитализации в течение года после внедрения метода. В итоге оценивался предположительный предотвра-

щенный экономический ущерб на основании доли экономии от сокращения периода пребывания больного в стационаре (ЭХ) в результате внедрения методов по формуле:

$$\text{ЭХ} = K \times (X_x - X_y),$$

где K – средняя стоимость одного койко-дня пребывания больного в соответствующем отделении стационара;

$X_x$  и  $X_y$  – среднее количество койко-дней пребывания в стационаре в расчете на лечение одного случая заболевания в базовом и предлагаемом вариантах с учетом, что для пациентов с тяжелым исходом шизофрении  $X_x = 96$  койко-дней.  $X_y$  оценивалась с помощью программы «Клиника», позволяющей оценить данный показатель ретроспективно через год наблюдений за пациентами после внедрения методов.

**1. Метод нейрокогнитивной реабилитации пациентов, страдающих шизофренией.** Метод заключается в многократном повторении тренировочных упражнений на компьютере. Компьютерное программное обеспечение проведения тренировочных занятий обеспечивалось авторской программой «Камертон». В исследованиях участвовали 104 пациента с шизофренией (58 пациентов в основной и 46 в контрольной группе), а также 46 здоровых добровольца.

Показатели внимания до начала нейрокогнитивного тренинга у пациентов с тяжелым исходом шизофрении основной и контрольной групп не отлича-

лись ( $p < 0,05$ ). Нейрокогнитивный тренинг привнес в их когнитивную сферу определенную динамику. Рассчитали величину эффекта по каждому из показателей. Оказалось, что нейрокогнитивный тренинг имел эффект на переключаемость внимания ( $d$  Коэна = 0,47), простую зрительно-моторную реакцию ( $d$  Коэна = 0,277), концентрацию и удержание внимания ( $d$  Коэна = 0,121), оцениваемые по количеству ошибок. Совокупный эффект влияния нейрореабилитации на эти три показателя составил: отношение шансов (ОШ) Мантеля-Ханзеля 1,48 95% доверительный интервал (ДИ) 1,28–1,71. Таким образом, нейрокогнитивный тренинг пациентов с тяжелым исходом шизофрении явился клинически значимым методом, позволяющим в короткие сроки улучшить показатели переключаемости, концентрации и удержания внимания, простую зрительно-моторную реакцию, оцениваемые по количеству ошибок (ОШ Мантеля-Ханзеля 1,48 95% ДИ 1,28–1,71). Положительный результат был достигнут практически по всем субшкалам шкалы для оценки негативных симптомов SANS, кроме «алогии» и «ангедонии, асоциальности». В целом, прогресс в общей динамике негативных симптомов у тренированных пациентов оказался статистически достоверным. Достигнутая мощность метода оказалась равной 0,23 (или 23%). Это означает, что реализация метода нейрокогнитивной реабилитации пациентов с тяжелым исходом шизофрении позволила улучшить показатели негативной симптоматики по сравнению только с лекарственной терапией на 23% (рисунок 1).

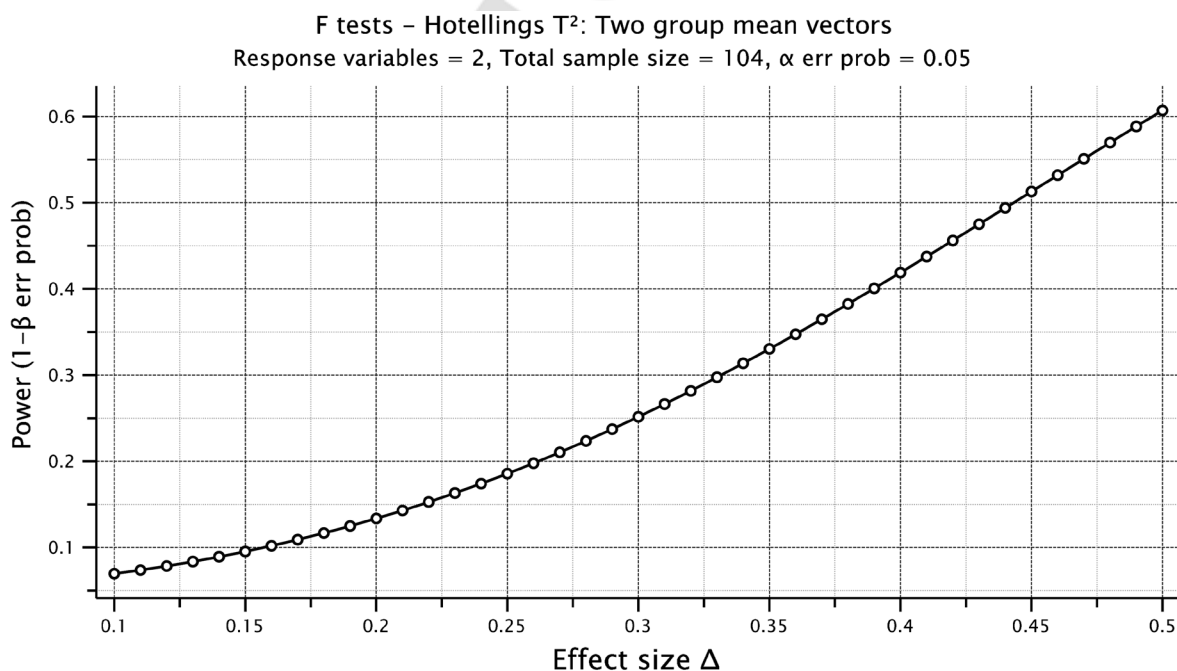


Рис. 1. График расчетов достигнутой мощности метода нейрокогнитивной реабилитации пациентов, страдающих шизофренией, для негативной симптоматики при фиксированных значениях размера эффекта  $\Delta$  суммы баллов глобальных оценок = 0,441 и ошибки первого рода  $\alpha = 0,05$  в программе G\*Power

В контрольной группе динамических изменений негативной симптоматики не обнаружили как по общей сумме баллов, так и по каждой из субшкал SANS.

Основной качественный показатель функциональной асимметрии головного мозга (ФАГМ), профиль ФАГМ, в результате нейрокогнитивного тренинга пациентов с шизофренией не изменился ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем, тип индивидуального профиля функциональной асимметрии (ИПФА), определяемый отношением коэффициента правой руки к уху КПР/КПУ, обнаружил статистически значимую тенденцию к изменчивости в сторону увеличения ( $d$  Коэна = 0,38). Обнаруженная вариативность отношения КПР/КПУ у пациентов с тяжелым исходом шизофрении в результате нейрокогнитивной реабилитации, сопряженная с объективным уменьшением негативной симптоматики, указывает на эффективность метода в отношении функциональной недостаточности головного мозга пациентов с тяжелым исходом шизофрении.

До включения в исследование показатели составляющих качества жизни и социального функционирования у больных шизофренией в основной и контрольной группах были равноценно значимыми ( $p > 0,05$  при межгрупповом сопоставлении), но отличимыми от таковых у здоровых людей ( $p < 0,001$ ). В частности, в 1,2–1,7 раза хуже оценивался уровень интегральных составляющих качества жизни у больных шизофренией (по совокупному показателю качества жизни в среднем на 25,3%: 58,6–60,3% против 79,6% в контроле здоровых людей при  $p < 0,001$ ). В процессе проводимой терапии характеристики качества жизни и социального функционирования у больных шизофренией улучшались. Но более значимая тенденция констатировалась в группе больных шизофренией, включенных в нейрокогнитивный реабилитационный процесс. В то время как в контроле больных шизофренией тенденция, имевшая фактически по всем искомым показателям качества жизни и социального функционирования позитивную направленность, статистически не верифицировалась как достоверная ( $p > 0,05$ ), то в основной группе больных отмечалась как достоверно вероятная ( $p < 0,05$ ).

В анализе относительного роста интегрального показателя качества жизни в основной группе имел место рост на 12% (в контроле больных на 3,7%) и некоторых его составляющих («физической мобильности» – на 8,4% против 3,6% в контроле больных; «сексуальной функции» – на 20,3% против 7,1% и «познавательной функции» – на 15,1% против – 1,5%) и относительного роста глобальной оценки социального функционирования на 34,6% (в контроле больных на 3,1%) и ряда её составляющих (показателя «социально полезной деятельности» – на 50%, «отношения с близкими» на – 175%, «самообслуживания» – на 69% против соответствующих величин от-

носительного роста на 3,2%, 0% и 6,9% в контроле больных).

Доля экономии от сокращения периода пребывания больного в стационаре (ЭХ) в результате внедрения нейрореабилитации оказалась равной 19 у.е. × (96 к.дн. – 34 к.дн.) = 1178 у.е. в расчете на одного пациента.

Таким образом, нейрокогнитивный тренинг является эффективным клинически значимым методом коррекции пациентов с тяжелым исходом шизофрении, позволяющим в короткие сроки уменьшить показатели негативной симптоматики на 23 % по сравнению с только лекарственной терапией ( $1-\beta = 0,23$ ), улучшить показатели переключаемости, концентрации и удержания внимания, простую зрительно-моторную реакцию, оцениваемые по количеству ошибок (ОШ Мантеля-Ханзеля 1,48 95% ДИ 1,28–1,71), улучшить функциональное состояние головного мозга пациентов (КПР/КПУ  $d$  Коэна = 0,38), обеспечить рост качества жизни на 12% (по шкале NAIF) и социального функционирования на 34,6% (глобальной оценки по шкале PSP). Доля экономии от сокращения периода пребывания больного в стационаре (ЭХ) в результате внедрения нейрореабилитации оказалась равной 1178 у.е. в расчете на одного пациента [1, 2, 3, 4].

**2. Метод прогноза экстрапирамидных расстройств (ЭПР) при терапии шизофрении лекарственными средствами Галоперидол (Haloperidol) и Флуфеназин (Fluphenazine) по результатам генотипирования полиморфного локуса CYP2D6\*4 системы цитохрома P-450.** Метод применялся к пациентам с шизофренией, у которых развились экстрапирамидные расстройства во время лечения (270 пациентов с шизофренией). Сущность метода заключалась в том, что при наличии у пациентов экстрапирамидной симптоматики и полиморфного локуса CYP2D6\*4 системы цитохрома P-450 галоперидол (Haloperidol) и/или флуфеназин (Fluphenazine), если терапия проводилась именно этими ЛС, заменяются другими ЛС (лекарственными средствами). Таким образом, пациентам с экстрапирамидными расстройствами, у которых был выявлен полиморфный локус CYP2D6\*4 системы цитохрома P-450, галоперидол (Haloperidol) и флуфеназин (Fluphenazine) были заменены другими ЛС из группы антипсихотиков. Через неделю оценили результаты коррекции лечения по выраженности ЭПР. Эмпирически вычисленная величина эффекта  $d$  Коэна для галоперидола составила = 0,5 и для флуфеназина = 0,8.

Таким образом, прогностическая мощь метода прогноза экстрапирамидных расстройств (ЭПР) при терапии шизофрении лекарственными средствами галоперидол (Haloperidol) и флуфеназин (Fluphenazine) по результатам генотипирования полиморфного локуса CYP2D6\*4 системы цитохрома P-450 для галоперидола составила 94% и флуфеназина на 98% [5, 6, 7].

Доля экономии от сокращения периода пребывания больного в стационаре (ЭХ) в результате внедрения метода прогноза экстрапирамидных расстройств (ЭПР) при терапии шизофрении лекарственными средствами галоперидол (Haloperidol) и флуфеназин (Fluphenazine) по результатам генотипирования полиморфного локуса CYP2D6\*4 системы цитохрома P-450 оказалась равной  $19 \text{ у.е.} \times (96 \text{ к.дн.} - 41 \text{ к.дн.}) = 1045 \text{ у.е.}$  для галоперидола и  $19 \text{ у.е.} \times (96 \text{ к.дн.} - 36 \text{ к.дн.}) = 1140 \text{ у.е.}$  для флуфеназина в расчете на одного пациента.

**3. Метод коррекции режима дозирования лекарственных средств из группы антипсихотиков при терапии параноидной шизофрении тестированием типа метаболизма.** Метод был апробирован на 105 пациентах с шизофренией с неудовлетворительными результатами антипсихотической терапии. Суть метода заключается в том, что когда эффективность антипсихотической терапии остается неудовлетворительной, пациентам с медленным типом метаболизма снижается, а с быстрым типом метаболизма увеличивается стандартная доза ЛС на  $\frac{1}{4}$ . Эффективность внедрения метода определялась сравнением с контрольной группой, где изменения режима дозирования по разработанному методу не проводилось. Разница в эффективности лечения в разных группах оказалась статистически значимой.  $\chi^2 = 36,62$ ,  $p = 0,001$ , что соответствует мощности метода  $(1-\beta) = 23\%$  (рисунок 2).

Таким образом, коррекции режима дозирования лекарственных средств из группы антипсихотиков при тяжелом исходе шизофрении по результатам тестированием типа метаболизма в сторону уменьшения стандартных доз АП при значениях  $AUC \geq 860 \text{ нг/мл*час}$  и увеличения при значениях  $AUC \leq 360 \text{ нг/мл*час}$  на одну четвертую от ранее применявшихся доз АП, не меняя при этом самих ЛС, позволяет получить терапевтический эффект (по сумме баллов глобальных оценок шкалы SANS, Коэна  $d = 0,33$ ), что соответствует мощности метода  $(1-\beta) = 23\%$  [8].

Доля экономии от сокращения периода пребывания больного в стационаре (ЭХ) в результате внедрения метода коррекции режима дозирования лекарственных средств из группы антипсихотиков при терапии параноидной шизофрении тестированием типа метаболизма оказалась равной  $19 \text{ у.е.} \times (96 \text{ к.дн.} - 30 \text{ к.дн.}) = 1254 \text{ у.е.}$

**4. Способ прогноза ответа на терапию при назначении лекарственных средств (ЛС) из группы антипсихотиков у пациентов с шизофренией.** Сущность способа заключается в следующем: ЛС, которые, с позиций регламента Клинических протоколов, соответствуют клинической ситуации, дополнительно оцениваются врачами с позиций субстратной специфичности ЛС при помощи таблицы субстратной специфичности антипсихотиков [9]. Далее производили генотипирование полиморфного локуса CYP2D6 па-

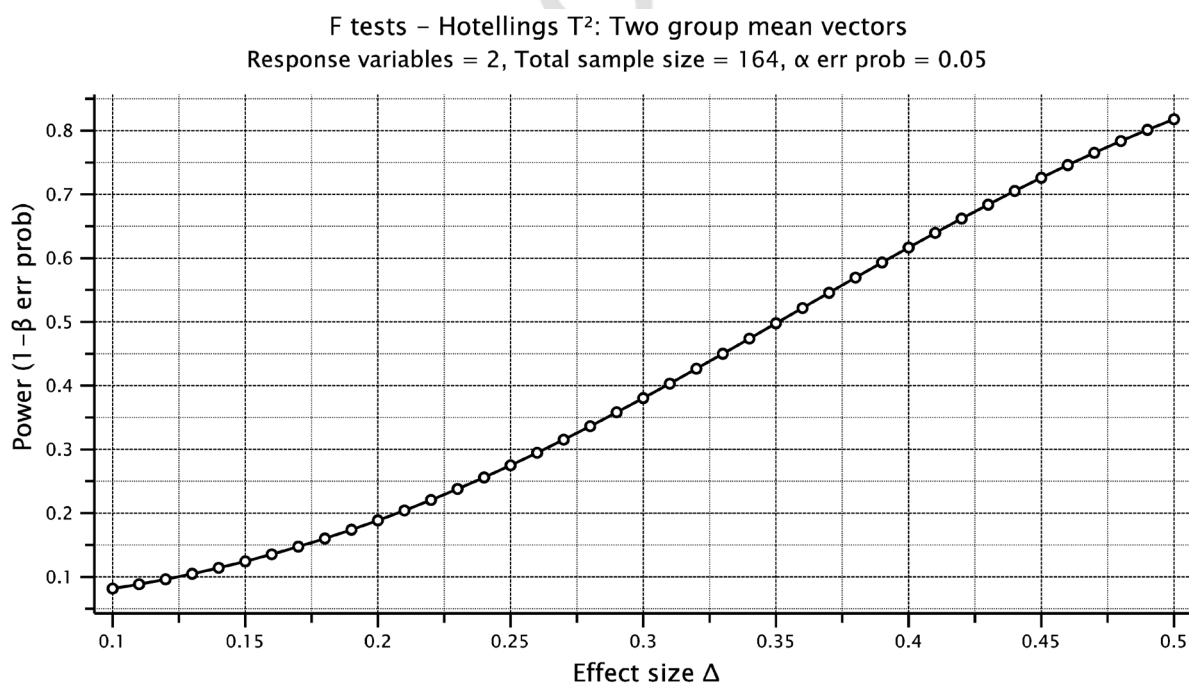


Рис. 2. График расчетов достигнутой мощности метода коррекции режима дозирования лекарственных средств из группы антипсихотиков при терапии параноидной шизофрении тестированием типа метаболизма пациентов страдающих шизофренией для негативной симптоматики при фиксированных значениях размера эффекта  $\Delta$  суммы баллов глобальных оценок = 0,236 и ошибки первого рода  $\alpha = 0,05$  в программе G\*Power

циента с целью выявить наиболее важную с точки зрения популяционной распространенности мутацию, представляющую собой замену G > A в положении 1846 в гене CYP2D6 (номер нуклеотидного полиморфизма по номенклатуре nSNP – rs3892097). Данная мутация, являющаяся неполной делецией, оценивалась по результатам наших исследований в пользу низкой эффективности терапии пациентов с шизофренией с генотипом *mtm CYP2D6\*4* при назначении ЛС из группы антипсихотиков, метаболический путь которых контролируется семейством CYP2D6. При наличии данной мутации в гене CYP2D6 прогнозировали более высокую эффективность ЛС с широкой субстратной специфичностью и низкую для ЛС с метаболизмом, контролируемым только ферментами семейства CYP2D6 системы ферментов CYP 450.

Проводили терапию в двух группах пациентов (N1 = 61, N2 = 152) с тяжелым исходом шизофрении: основной, где следовали алгоритму, описанному в способе прогноза ответа на терапию при назначении лекарственных средств (ЛС) из группы антипсихотиков у пациентов с шизофренией и контрольной, где соответствие субстратной специфичности АП полиморфизму системы цитохрома 450 пациентов не учитывалось. Полученные результаты были подвергнуты бинарному регрессионному анализу.

В результате бинарного регрессионного анализа полученных данных была получена уравнение регрессии:

$$Uspex = -0,710 + 44,311 \times X_1 - 12,311 \times X_2 - 0,214 \times X_3 - 0,311 \times X_4,$$

где *Uspex* – результативность лекарственной терапии пациентов с тяжелым исходом шизофрении;

$X_1$  – следовали ли при назначении АП соответствию субстратной специфичности ЛС аллельному полиморфизму гена CYP2D6 (да – «1», нет – «0»);

$X_2$  – пол (мужской – «1», женский – «0»);

$X_3$  – длительность болезни;

$X_4$  – возраст пациентов.

$R^2 = 89,2\%$ , Фишера  $F = 7,14$  ( $p = 0,001$ ).

Наиболее значимым предиктором переменной «*Uspex*» являлся  $X_1$  – следовали ли при назначении АП соответствию субстратной специфичности ЛС аллельному полиморфизму гена CYP2D6 (beta коэффициент = 0,712). Переменные пол (beta коэффициент = 0,212), длительность болезни (beta коэффициент = 0,144) и возраст пациентов имели отрицательную и более низкую связь с зависимой переменной *Uspex*. Высокая достоверность уравнения регрессии ( $p < 0,001$ ) и значение коэффициента детерминации ( $R^2 = 89,2\%$ ), а так же коэффициент Фишера, указывающий на незначительное

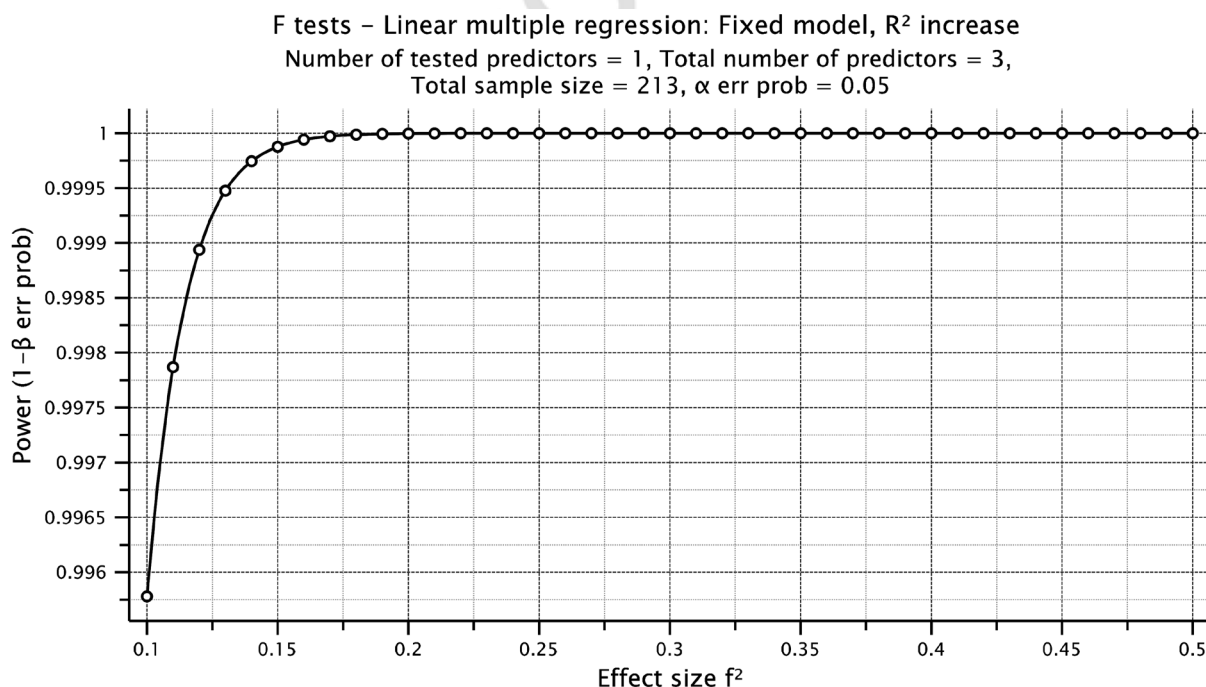


Рис. 3. График расчетов достигнутой мощности способа выбора лекарственных средств из группы антипсихотиков, основанного на их субстратной специфичности для купирующей терапии шизофрении пациентов страдающих шизофренией по результатам анализа регрессионной модели (размер эффекта  $\Delta R^2 = 89,2\%$  и ошибки первого рода  $\alpha = 0,05$ ) в программе G\*Power

влияние остатков, показывают на высокое качество модели.

Используя коэффициент детерминации  $R^2$  в качестве величины эффекта, рассчитали мощность способа выбора лекарственных средств из группы антипсихотиков, основанного на их субстратной специфичности для купирующей терапии шизофрении. Результаты расчетов графически представлены на рисунке 3 и равны 98%, что говорит о чрезвычайно высокой мощности способа.

Таким образом, эффективность лекарственной терапии пациентов с тяжелым исходом шизофрении обеспечивается соответствием субстратной специфичности назначаемых ЛС генетическому полиморфизму системы монооксигеназ Цитохром P-450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19) (beta коэффициент = 0,712,  $R^2 = 89,2\%$ , Фишера  $F = 7,14$  ( $p = 0,001$ ),  $1-\beta = 98\%$ ) [9]. Доля экономии от сокращения периода пребывания больного в стационаре (ЭХ) в результате внедрения метода коррекции режима дозирования лекарственных средств из группы антипсихотиков при терапии параноидной шизофрении тестированием типа метаболизма оказалась равной  $19 \text{ у.е.} \times (96 \text{ к.дн.} - 36 \text{ к.дн.}) = 1140 \text{ у.е.}$  в расчете на одного пациента.

### Литература

1. *Объедков, В. Г.* Факторы, влияющие на исходы (результативность терапии) шизофрении. Клинико-биологическое исследование / В. Г. Объедков. – Минск: БНИИТ, 2015. – 320 с.
2. *Объедков, В. Г.* Метод нейрокогнитивной реабилитации пациентов, страдающих шизофренией / В. Г. Объедков, А. П. Гелда, О. А. Скугаревский // Мед. журнал. – 2011. – № 1. – С. 75–80.
3. *Скугаревский, О. А.* Когнитивные расстройства при шизофрении / О. А. Скугаревский, В. Г. Объедков //

Азербайджан. психиатрический журнал. – 2012. – № 1 (22). – С.44–59.

4. *Объедков, В. Г.* Пакет программ «Нейродиagnosticum»: новые возможности изучения внимания // Материалы республиканской научно-практической конференции «Организация здорового образа жизни в зависимости от профессиональной деятельности», Приказ МВД РБ, Минск, Тезисы докладов, 2009 г.

5. *Прогноз* экстрапирамидных расстройств (ЭПР) при терапии шизофрении лекарственными средствами галоперидол (Haloperidol) и флуфеназин (Fluphenazine) по результатам генотипирования полиморфного локуса CYP2D6\*4 системы цитохрома P-450 / В. Г. Объедков, И. М. Голоенко // Мед. журнал. – 2014. – № 3. – С. 29–36.

6. *Halayenka, I. M.* Extrapyrarnidal Disorders while Schizophrenia Therapy / I. M. Halayenka, V. G. Objedkov, N. G. Danilenko // Eur. J. Human Gen.-2014. – Vol. 22, № 1. – P. 298. [Abstracts Eur. Human Gen. Conf. in conjunction with the Eur. Meeting on Psychosocial aspects of Gen. 2014, Milan, 31May–3June, 2014

7. *Объедков, В. Г.* Перспектива лекарственной терапии шизофрении, основанная на фармакогенетических технологиях / В. Г. Объедков // Социально-психологические аспекты психических и поведенческих расстройств: материалы респ. науч.-практ. конф. /отв. ред. О. А. Скугаревский. – Минск, 2012. – С. 33–36.

8. *Объедков, В. Г.* Динамика плазменной концентрации амитриптилина у пациентов с шизофренией с разной эффективностью терапии антипсихотиками: прикладные аспекты / В. Г. Объедков, О. М. Вергун, А. В. Хаплюк // Военная медицина. – 2014. – № 4. – С. 124–131.

9. *Объедков, В. Г.* Способ прогноза ответа на терапию при назначении лекарственных средств из группы антипсихотиков у пациентов с шизофренией / В. Г. Объедков, О. А. Скугаревский, И. М. Голоенко // Военная медицина. – 2015. – № 1. – С. 91–94.