ВПЛИВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ін'єкційними препаратами тривалої дії на статус зайнятості пацієнтів із шизофренією

Метою лікування пацієнтів із шизофренією є не лише контроль симптомів і запобігання рецидивам, але й досягнення та підтримання ремісії для відновлення повноцінного функціонування, зокрема працевлаштування. У дослідженні T. Ohnishi et al. оцінювали вплив терапії ін'єкційними антипсихотиками тривалої дії на статус зайнятості осіб із шизофренією. До вашої уваги представлено огляд результатів цього дослідження «The effects of paliperidone palmitate 1 month on the employment status and social functioning of patients with schizophrenia» у виданні *Innov Clin Neurosci* (2020; 17 (1–3): 36–44).

Шизофренія — хронічне інвалідизувальне захворювання з довгостроковими наслідками для пацієнтів. Воно дебютує зазвичай у період із підліткового до раннього дорослого віку і часто потребує госпіталізацій, що погіршує соціальне функціонування, або зумовлює довготривале амбулаторне лікування. Сучасна фармакотерапія шизофренії сфокусована на зменшенні ознак захворювання та профілактиці рецидивів. Метою лікування антипсихотиками є не лише контроль симптомів та запобігання рецидивам, але й досягнення ремісії та її підтримання (Kane, 2008). На думку дослідників, це лікування має також передбачати відновлення повноцінного функціонування таких пацієнтів, зокрема конкурентної зайнятості. Адже більшість осіб із психічними розладами бажають працювати, хоча частіше зазнають невдач на ринку праці, ніж працівники без подібних проблем (Chow and Cichocki, 2015).

Як зазначають дослідники, зайнятість підвищує самооцінку, формує почуття фізичного благополуччя, забезпечує нормативний контекст, який допомагає розвинути відчуття контролю над своїм життям (Krupa, 2004; Charzyńska et al., 2015).

Однак, за результатами кількох досліджень, рівень зайнятості осіб із шизофренією значно нижчий, ніж для загальної популяції: від 14,5 до 17,2 % у США; 11,5 % у Франції; 12,9 % у Великій Британії; 30,3 % у Німеччині (Rosenheck et al., 2006; Salkever et al., 2007; Marwaha et al., 2007). У Японії рівень зайнятості пацієнтів із тяжкими психічними розладами становить близько 5 %, тобто понад 95 % осіб із шизофренією є безробітними (Sado et al., 2013). Ці результати свідчать, що згадана популяція не користується різноманітними перевагами оплачуваної праці. Тож шизофренія зумовлює значущий економічний тягар як для сімей пацієнтів так і суспільства. Вартість безробіття, зумовленого шизофренією, у Японії становить приблизно 1,85 трлн японських єн (15,8 млрд доларів США) (Sado et al., 2013). Отже, статус зайнятості має бути одним із важливих сфер досягнення результатів для пацієнтів із шизофренією в реальних умовах. Метою таких втручань, як інтенсивне лікування у громаді, працевлаштування осіб з обмеженими можливостями, фармакотерапія, керування патологічним процесом і відновленням, сімейна психоосвіта, є допомога пацієнтам із тяжкими психічними розладами в отриманні повної зайнятості (Latimer, 2005).

За даними метааналізу Y.B. Suijkerbuijk et al. (2017), інтенсивне підтримання зайнятості є ефективним заходом для осіб із тяжкими психічними розладами з погляду отримання та збереження роботи без збільшення ризику несприятливих явищ.

Фармакотерапія сприяє зменшенню проявів психотичних симптомів; однак вважається, що вона має малий вплив на поліпшення соціальних, когнітивних та емоційних аспектів шизофренії, пов'язаних зі статусом зайнятості. Тож у поєднанні з фармакотерапією застосовують нефармакологічну терапію, зокрема інтенсивне лікування в громаді та психосоціальну реабілітацію (Chow and Cichocki, 2015; Carmona et al., 2017).

Антипсихотичні засоби не чинять прямий вплив на соціальні навички та когнітивні функції, тісно пов'язані із працевлаштуванням пацієнтів із шизофренією. Проте їхнє застосування, імовірно, може поліпшувати й підтримувати статус працевлаштування цих осіб завдяки контролю симптомів і профілактики рецидивів.

Ін'єкційні препарати тривалої дії (LAI) були розроблені для поєднання переваг антипсихотичних засобів другого покоління та лікарських форм тривалої дії. Паліперидону пальмітат для застосування раз на місяць – це LAI другого покоління. Його ефективність щодо профілактики рецидивів і підвищення функціональних можливостей пацієнтів було продемонстровано в дослідженнях (Morris and Tarpada, 2017; Zhang et al., 2017).

Даних про вплив такої терапії на статус працевлаштування натепер небагато. Наприклад, в одному дослідженні було підтверджено, що застосування паліперидону пальмітату раз на місяць асоціювалося зі швидким і стійким поліпшенням функціонування та статусу зайнятості осіб із шизофренією (Zhang et al., 2017).

В іншому дослідженні також було зафіксовано покращення статусу працевлаштування завдяки лікуванню ін'єкційним рисперидоном тривалої дії (Mihaljevic-Peles et al., 2016).

Оскільки статус зайнятості є важливим аспектом результатів лікування пацієнтів із тяжкими психічними розладами в реальних умовах, дослідження впливу такого лікування також має відбуватися у звичайних клінічних (реальних) умовах. T. Ohnishi et al. (2020) провели дворічне постмаркетингове дослідження ефективності паліперидону пальмітату для застосування раз на місяць щодо впливу на статус зайнятості, соціальне функціонування, симптоматику та безпеку в реальних клінічних умовах.

Це спостережне дослідження проводили для того щоб:

1) з'ясувати вплив тривалого лікування паліперидону пальмітатом для застосування раз на місяць у реальних клінічних умовах на статус зайнятості у пацієнтів із шизофренією;

2) продемонструвати поліпшення соціального функціонування згідно з:

- показниками за шкалою оцінювання соціального та професійного функціонування (SOFAS);
- коефіцієнтом функціональної ремісії (APA, 2000);
- симптоматикою, яку оцінювали за показниками шкали загального клінічного враження при шизофренії (CGI-SCH) (Haro et al., 2003);
- часом до припинення такого лікування протягом двох років спостереження;

3) з'ясувати взаємозв'язок поліпшення статусу зайнятості та полегшення проявів симптомів, підвищення ступеня соціального функціонування та демографічних змінних (статі й віку);

4) оцінити безпеку вказаного препарату в умовах звичайної клінічної практики.

Матеріали та методи дослідження

Дизайн

До багатоцентрового 12-місячного дослідження ефективності паліперидону пальмітату для застосування раз на місяць (із додатковим продовженням на 12 місяців) були залучені пацієнти з установленим діагнозом шизофренії, яких нещодавно перевели на цей препарат або почали його застосування.

Критеріїв виключення не було; однак пацієнтам, які раніше не отримували лікування паліперидоном або рисперидоном, настійно рекомендували перевірити, чи немає в них алергічних реакцій на ці препарати. Протокол цього спостережного дослідження, зокрема з етичними аспектами, оцінювала внутрішня комісія компанії Janssen Pharmaceutical, а також схвалило Агентство з фармацевтичних препаратів і медичних виробів (PMDA). Виконання цього дослідження спостереження за постмаркетингом було частиною обов'язкових вимог, визначених і переглянутих PMDA.

Оцінювання результатів

Під час кожного візиту після початку дослідження (3, 12 та 24 місяці) оцінювали статус зайнятості пацієнтів, виявляли дату його зміни та категорію зайнятості (із фіксованого вибору за дев'ятьма категоріями) на підставі відповідей пацієнтів: «повна зайнятість», «неповна зайнятість», «тимчасова зайнятість», «захищена робота» (згідно із системою забезпечення робочих місць для осіб із інвалідністю), «безробітний, але шукає роботу», «безробітний і не шукає роботу», «пенсіонер»; «не працюючий поза місцем проживання» та «студент».

У дослідженні учасники, що відповідали категоріям «повна зайнятість», «неповна зайнятість», «тимчасова зайнятість» та «захищена робота», вважалися працевлаштованими.

Рівень зайнятості визначали двома методами:

1) кількість учасників, що відповідають категоріям «повна зайнятість» + «неповна зайнятість» + «тимчасова зайнятість» + «захищена робота» / кількість учасників, що відповідають усім дев'яти категоріям;

2) кількість учасників, що відповідають категоріям «повна зайнятість» + «неповна зайнятість» + «тимчасова зайнятість» + «захищена робота» / кількість учасників, що відповідають категоріям «повна зайнятість» + «неповна зайнятість» + «тимчасова зайнятість» + «захищена робота» + «безробітний, але шукає роботу».

За даними Бюро статистики працевлаштування США (BLS), пенсіонерів, осіб, які не працюють і не шукають роботу, студентів та тих, що не працюють поза місцем проживання, виключали з працездатного населення (оскільки вони не є частиною потенційно працездатного населення); тому знаменник другого методу розрахунку зайнятості відповідав представникам працездатного населення, що брали участь у дослідженні (US BLS, 2018).

Соціальне функціонування визначали за шкалою SOFAS, яку розробила Американська психіатрична асоціація (APA) для Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів, четверте видання (DSM-IV), для залучення функціонування, що уможливило вдосконалення оцінювання за шкалою загальної оцінки функціонального статусу (GAF) завдяки включенню впливу психологічних і загальних медичних симптомів на функціонування пацієнта (APA, 2000).

Зокрема, стан пацієнта за SOFAS оцінювали за 10 пунктами (по 10 балів на кожний) від 1 до 100 балів (1 —постійні проблеми з гігієною; 10 — чудове функціонування) за поточний період на початку дослідження, через 3, 6, 12 та 24 місяці. Соціально-функціональну ремісію визначали як збереження оцінки за SOFAS ≥ 61 бал упродовж більш ніж шести місяців. Що стосується рівня ремісії на початку дослідження, то пацієнти, які відповідали вимогам, мали показник SOFAS ≥ 61 бал незалежно від періоду підтримувальної терапії.

Як відомо, ступінь тяжкості симптомів оцінювали за шкалою CGI-SCH на початковому рівні, через 1, 3, 6 та 12 місяців від 1 бала («нормальний стан») до 7 балів («найтяжчий стан») для кожного домену симптомів — загальні, позитивні, негативні, прояви депресії, когнітивні (Haro et al., 2003).

Це було однорічне спостережне дослідження з додатковим однорічним періодом моніторингу для оцінювання довгострокових наслідків впливу лікування паліперидону пальмітатом для застосування раз на місяць на соціальне функціонування та статус зайнятості, зокрема ступінь тяжкості симптомів вивчали лише протягом першого року.

На додаток до наведених вище пунктів дослідники також відстежували всі побічні явища.

Статистичний аналіз

Оскільки понад 40 % пацієнтів отримували інші антипсихотичні засоби у поєднанні з паліперидону пальмітатом для застосування раз на місяць, дослідники проводили ретроспективний аналіз для оцінювання відмінностей між монотерапією та групами поліфармації, щоб визначити, чи не пов'язані спостережувані результати з ефектами інших антипсихотиків, а не з лікуванням вказаним препаратом. Реєстраційні дослідження проводили з початковим режимом навантаження, а також здійснювали додатковий аналіз соціального функціонування та статусу зайнятості у підгрупі пацієнтів, які отримували препарат у режимі початкового навантаження (Gopal et al., 2010).

Частоту припинення лікування розраховували за методом Каплана–Мейєра, а порівняння монотерапії та поліфармації щодо швидкості припинення — за допомогою лог-рангового критерію. Категорії зайнятості на початковому рівні та на момент кожного візиту об'єднали з використанням частоти та відсотків. Зміни в межах категорій від базового рівня до кожного візиту перевіряли за допомогою парного тесту Фішера (метод Холма). Вплив часу на показники за SOFAS і CGI-SCH аналізували за допомогою узагальнених лінійних змішаних моделей (GLMM). Зокрема, було змодельовано показники часу, віку, статі, балів за SOFAS і CGI-SCH на базовому рівні, а також взаємодії «час–монотерапія» та «час–поліфармація».

Модель також містила ідентифікаційні номери пацієнтів як випадкові величини. Як зазначають дослідники, вони використовували підхід із перенесенням даних останнього спостереження наперед (LOCF). Ретроспективні порівняння для кожного часового моменту з вихідним рівнем також здійснювали за допомогою тесту Даннета.

Частку функціональної ремісії (≥ 61 бала за SOFAS упродовж двох послідовних шестимісячних періодів) визначали в кожний момент часу. Пацієнтів із показником ≥ 70 балів за SOFAS на початковому рівні розглядали як таких, що досягли функціональної ремісії на вихідному рівні.

Для виявлення змінних, що пояснювали поліпшений статус зайнятості, проводили логістичний регресійний аналіз. Чинники, пов'язані з поліпшенням статусу зайнятості, регресували через зміни (за місяць мінус значення на базовому рівні) оцінок за CGI-SCH і SOFAS (на момент останнього спостереження мінус значення на базовому рівні) та демографічні характеристики пацієнта (стать, вік і монотерапія) порівняно з поліфармацією. Зміну протягом першого місяця оцінок за CGI-SCH використовували як змінну для ранніх симптомів, оскільки в попередніх дослідженнях науковці припустили, що раннє поліпшення симптомів шизофренії пов'язане з пізнішою функціональною ремісією. Це також є ефективним засобом уникнення природної мультиколінеарності часових змін оцінок за CGI-SCH.

Установлено дві категорії змін статусу зайнятості:

1) поліпшення зайнятості або підтримання конкурентоздатності (неповна або повна зайнятість на початковому рівні та впродовж двох років);

2) погіршення або відсутність зміни статусу зайнятості протягом двох років.

Для аналізу використовували спостережувані випадки та виключали осіб, що належали до категорії пенсіонерів. Статистичний аналіз проводили з використанням програм R версії 3.5.0 (Фонд статистичних обчислень, Австрія). Двосторонні значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати дослідження

Демографічні показники та клінічні характеристики

Загалом до спостережного дослідження залучили 1 тис. 319 пацієнтів, зокрема дані щодо 1 тис. 306 брали до аналізу безпеки, і дані щодо 1 тис. 279 — до аналізу ефективності. Характеристики вихідних показників виявилися подібними в обох аналізованих групах. Середній вік — 46,8 ± 13,5 року; 48,8 % пацієнтів — жінки; 42,4 % — госпіталізовані до залучення в дослідження. Середня підтримувальна доза паліперидону пальмітату для застосування раз на місяць — 101,6 ± 32,6 мг; 42 % пацієнтів групи оцінювання безпеки приймали інші антипсихотичні засоби в поєднанні зі згаданим препаратом (крім рисперидону [n = 74] та паліперидону з пролонгованим вивільненням (PAL-ER) [n = 33]) (поліфармація). Серед інших антипсихотичних засобів були: оланзапін (n = 192), кветіапін (n = 118), арипіпразол (n = 95), блонансерин (n = 64), пероспірон (n = 7) та типові антипсихотики (n = 278).

Підгрупа режиму початкового навантаження налічувала 759 пацієнтів для аналізу безпеки і 750 пацієнтів для аналізу ефективності.

Частота припинення лікування

Частка пацієнтів, які продовжили лікування протягом усього періоду спостереження, становила 49,4 % (монотерапія — 50,1 %; поліфармація — 48,5 %). Припинення лікування відбувалося за вибором пацієнта (30,6 %), через несприятливі явища (15,9 %, зокрема 10 випадків смерті), брак ефективності (15,9 %), зміну лікарні (20,4 %) та через інші причини (17,3 %). Результати ретроспективного порівняльного аналізу монотерапії та поліфармації не продемонстрували суттєвої різниці щодо рівня тих, хто припинив лікування, між групами монотерапії та поліфармації (лог-ранговий критерій: p = 1,0). У підгрупі початкового режиму навантаження частка пацієнтів, які продовжили лікування протягом усього періоду спостереження, становила 47,0 %.

Зміни статусу зайнятості протягом періоду спостереження

Загалом упродовж періоду спостереження частка пацієнтів, які повідомляли про працевлаштування, збільшилася, а тих, хто був безробітним, зменшився (таблиця).

При застосуванні обмежувального визначення (конкурентна зайнятість: повна і неповна зайнятість) частка працюючих пацієнтів за два роки дещо (однак статистично незначуще) зросла (із 9,4 до 10,2 %). Однак статистичної різниці не виявлено. За гнучкого визначення (будь-який вид зайнятості: «повна» + «неповна» + «тимчасова» + «захищена робота») частка пацієнтів, що були працевлаштовані певною мірою, становила: на початковому рівні — 24,3 %; через рік — 32,5 %; через 2 роки — 34,6 %.

Частка працевлаштованих пацієнтів (будь-який вид зайнятості) суттєво збільшилася як за рік ($p < 0,001$), так і за два роки ($p < 0,001$). Коли пенсіонерів, безробітних, що не шукають роботи, осіб, які не працюють поза місцем проживання та студентів виключали з групи працездатних (вони не є частиною потенційно працездатного населення), частка пацієнтів із будь-яким видом зайнятості (рівень

зайнятості для працездатних) становила: на початковому рівні 87,1 % (зайняті/працездатні — 311/357); через рік — 87,9 % (416/473); через 2 роки — 87,9 % (442/503).

Кількість пацієнтів, які відповідали критеріям працездатності, суттєво зросла: із 357 (27,9 %) на початковому рівні до 473 (37 %) упродовж року ($p < 0,001$) та до 503 (39,32 %) через два роки ($p < 0,001$). Частка пацієнтів категорії безробітних, які не шукають роботу, зменшилася з 45,3 % на початковому рівні до 33,9 % протягом двох років.

За даними ретроспективного аналізу змін щодо статусу зайнятості серед пацієнтів, які отримували монотерапію та лікування декількома препаратами, серед тих, хто отримував монотерапію, на початковому рівні були зайняті 28,1 %, через рік працевлаштовані — 38,3 %, а через два роки — 40,3 %. Відсоток зайнятих пацієнтів (будь-який вид зайнятості) суттєво збільшився як за рік ($p < 0,001$), так і за два роки ($p < 0,001$).

Що стосується рівня зайнятості в групі працездатних, то серед них частка пацієнтів із будь-яким видом зайнятості на початковому рівні становила 85,2 % (зайняті/працездатні — 208/244), через рік — 87,6 % (283/323) і через два роки – 87,3 % (298/341).

Тож кількість пацієнтів, які відповідали критеріям працездатності, суттєво зросла з 244 (33,0 %) на початковому рівні до 323 (43,7 %) протягом року ($p < 0,001$) та до 341 (46,1 %) за два роки ($p < 0,001$). Частка осіб категорії безробітних та тих, що не шукали роботу, зменшилася з 40,1 % на початковому рівні до 26,9 % через два роки. На початковому рівні серед пацієнтів, які отримували терапію декількома препаратами, були зайняті 19,1 %, через рік — 24,6 %, а через два роки — 26,7 %. Значуще частка зайнятих пацієнтів (будь-який вид зайнятості) збільшилася через два роки ($p = 0,022$).

На початковому рівні частка пацієнтів із будь-яким видом зайнятості становила 91,2 % (зайняті/працездатні — 103/113), через рік — 88,7 % (133/150) і через два роки — 88,9 % (144/162). Однак кількість пацієнтів, які відповідали критеріям працездатності, значуще збільшилася з 113 (20,9 %) на початковому рівні до 150 (27,8 %) упродовж року ($p < 0,001$) і 162 (30 %) через два роки ($p < 0,001$). Частка пацієнтів категорії безробітних і таких, що не шукали роботу, зменшилася з 52,4 % на початковому рівні до 43,3 % за два роки. Щодо статусу зайнятості в підгрупі початкового режиму навантаження, то результати були подібними до таких для всіх суб'єктів.

Зміни соціального функціонування та зменшення проявів симптомів

Було проаналізовано зміни показників за SOFAS із часом відповідно до лікування у 1 тис. 264 пацієнтів. Показник за SOFAS зріс на 0,8 ± 1,7 бала за два роки проти початкового рівня. За даними послідовного тесту Даннета, відбулося значуще поліпшення бальної оцінки за SOFAS між початковим рівнем і всіма подальшими точками (усі $p < 0,001$). Поліфармацію (проти монотерапії) та взаємодію додали до моделі із часом, що підтвердило значущий основний ефект поліфармації (проти монотерапії: $\beta = -0,05$; $p = 0,004$), але виразної кореляції між чинником часу та монотерапією (проти поліфармації) не виявлено ($p = 0,239$).

Щодо соціально-функціональної ремісії, то на початковому рівні її досягли 119 (9,4 %) пацієнтів, через шість місяців цей показник збільшився на 80 (6,3 %) пацієнтів і тенденція до зростання зберігалася як через рік (n = 252 пацієнти; 19,9 %) так і через два роки (n = 253 пацієнти; 20,0 %). Дані соціально-функціональних змін у підгрупі початкового режиму навантаження були подібними до результатів для всіх суб'єктів.

Поліпшення показників за CGI-SCH упродовж року проти вихідного рівня становило:

- загалом -0,8 ± 1,3; $p < 0,001$;
- для позитивних симптомів -0,9 ± 1,4; $p < 0,001$;
- для негативних симптомів -0,6 ± 1,1; $p < 0,001$;
- для симптомів депресії -0,3 ± 1,1; $p < 0,001$;
- для когнітивних симптомів -0,4 ± 1,2; $p < 0,001$.

Чинники, асоційовані з поліпшенням статусу зайнятості

Як зазначили дослідники, для аналізу чинників, асоційованих із поліпшенням статусу зайнятості використовували спостережувані випадки, виключаючи вибулих, проаналізували дані 535 суб'єктів. Із них 195 мали поліпшення цього статусу протягом періоду спостереження. За даними логістичного регресійного аналізу, суттєво пов'язаними зі зміною статусу зайнятості були чинники статі ($p = 0,019$; чоловіча стать сприяла працевлаштуванню) та поліпшення соціального функціонування, за SOFAS ($p < 0,001$), а поліфармація мала несприятливий вплив на статус зайнятості ($p = 0,005$). Вік і зменшення проявів шизофренії не мали значного впливу на статус зайнятості.

Безпека

Відомо, що 29,26 % пацієнтів зазнали щонайменше одного несприятливого ефекту (383 події) і 9,93 % і — принаймні одного серйозного несприятливого ефекту (150 подій). Найчастіше повідомляли про гіперпролактинемію (5,65 %), збільшення маси тіла (3,51 %), акатизію (2,06 %), безсоння (1,76 %) та біль у місці ін'єкції (1,76 %). Про пізню дискінезію немає даних, але зафіксовано три випадки злоякісного нейролептичного синдрому як значущі негативні події.

За два роки спостереження трапилося 13 смертей. Їхніми причинами були: серцево-судинні події (n = 4); самогубство (n = 3; 0,14 %); асфіксія (n = 2); мозкові крововиливи (n = 1); печінкова недостатність (n = 1); дорожньо-транспортна пригода (n = 1) та раптова смерть (n = 1). Дані про безпеку в підгрупі початкового режиму навантаження були подібними до результатів для всіх суб'єктів.

Обговорення

Автори зазначають, що в цьому дворічному спостережному дослідженні виявлено поліпшення соціального функціонування та статусу зайнятості, що супроводжувалися зменшенням ознак шизофренії у пацієнтів, які отримували терапію паліперидону пальмітатом для застосування раз на місяць. Досягнення ремісії є необхідною умовою підвищення рівня загального функціонування осіб із шизофренією (Kozma et al., 2011).

Вплив на статус зайнятості та соціальне функціонування є серйозним наслідком тяжких психічних захворювань, зокрема шизофренії (Chow and Cichocki, 2015; Charzyńska et al., 2015; Kozma et al., 2011). Отримані дані свідчать, що терапія паліперидону пальмітатом для застосування раз на місяць не тільки сприяла зменшенню проявів шизофренії, але й поліпшувала функціональні результати, зокрема статус працевлаштування, сприяючи одужанню пацієнтів.

Таблиця. Зміни статусу зайнятості учасників дослідження

Категорія працевлаштування	Початковий рівень, кількість (%)	Один рік, кількість (%)	Значення p порівняно з початковим рівнем	Два роки, кількість (%)	Значення p порівняно з початковим рівнем
Усі учасники					
Працівники з повною зайнятістю	65 (5,1)	59 (4,6)		58 (4,5)	
Працівники з неповною зайнятістю	55 (4,3)	66 (5,2)		73 (5,7)	
Повна зайнятість + неповна зайнятість	120 (9,4)	125 (9,8)	1,000	131 (10,2)	1,000
Працівники з тимчасовою зайнятістю	12 (0,9)	24 (1,9)		25 (2,0)	
Працівники з захищеною роботою	179 (14,0)	267 (20,9)		286 (22,4)	
Працівники з будь-якою зайнятістю	311 (24,3)	416 (32,5)	< 0,001	442 (34,6)	< 0,001
Безробітні, але шукають роботу	46 (3,6)	57 (4,5)		61 (4,8)	< 0,001
Безробітні й не шукають роботу	579 (45,3)	487 (38,1)		433 (33,9)	4 (0,3)
Пенсіонери	181 (14,2)	187 (14,6)		199 (15,6)	59 (4,6)
Такі, що не працюють поза місцем проживання	138 (10,8)	117 (9,1)		130 (10,2)	16 (1,3)
Студенти	24 (1,9)	15 (1,2)		14 (1,1)	4 (0,3)
Пацієнти, що приймали монотерапію					
Працівники з повною зайнятістю	43 (5,8)	44 (6,0)		41 (5,5)	
Працівники з неповною зайнятістю	44 (6,0)	51 (6,9)		49 (6,6)	
Повна зайнятість + неповна зайнятість	87 (11,8)	95 (12,9	1,000	90 (12,2)	1,000
Працівники з тимчасовою зайнятістю	10 (1,4)	21 (2,8)		23 (3,1)	
Працівники із захищеною роботою	111 (15,0)	167 (22,6)		185 (25,0)	
Працівники з будь-якою зайнятістю	208 (28,1)	283 (38,3)	0,163	298 (40,3)	0,022
Безробітні, але шукають роботу	36 (4,9)	40 (5,4)		43 (5,8)	
Безробітні й не шукають роботу	296 (40,1)	233 (31,5)		199 (26,9)	
Пенсіонери	101 (13,7)	107 (14,5)		110 (14,9)	
Такі, що не працюють поза місцем проживання	84 (11,4)	68 (9,2)		80 (10,8)	
Студенти	14 (1,9)	8 (1,1)		9 (1,2)	
Пацієнти, що приймали терапію кількома препаратами					
Працівники з повною зайнятістю	22 (4,1)	15 (2,8)		17 (3,1)	
Працівники з неповною зайнятістю	11 (2,0)	15 (2,8)		24 (4,4)	
Повна зайнятість + неповна зайнятість	33 (6,1)	30 (5,6)	1,000	41 (7,6)	1,000
Працівники з тимчасовою зайнятістю	2 (0,4)	3 (0,6)		2 (0,4)	
Працівники з захищеною роботою	68 (12,6)	100 (18,5)		101 (18,7)	
Працівники з будь-якою зайнятістю	103 (19,1)	133 (24,6)	< 0,001	144 (26,7)	< 0,001
Безробітні, але шукають роботу	10 (1,9)	17 (3,1)		18 (3,3)	
Безробітні й не шукають роботу	283 (52,4)	254 (47,0)		234 (43,3)	
Пенсіонери	80 (14,8)	80 (14,8)		89 (16,5)	
Такі, що не працюють поза місцем проживання	54 (10,0)	49 (9,1)		50 (9,3)	
Студенти	10 (1,9)	7 (1,3)		5 (0,9)	
Початковий режим навантаження					
Працівники з повною зайнятістю	40 (5,3)	30 (4,0)		34 (4,5)	
Працівники з неповною зайнятістю	27 (3,6)	33 (4,4)		35 (4,7)	
Повна зайнятість + неповна зайнятість	67 (8,9)	63 (8,4)	1,000	69 (9,2)	1,000
Працівники з тимчасовою зайнятістю	8 (1,1)	17 (2,3)		16 (2,1)	
Працівники із захищеною роботою	80 (10,7)	146 (19,5)		154 (20,5)	

Адаптовано згідно з Ohnishi T. et al. «The effects of paliperidone palmitate 1 month on the employment status and social functioning of patients with schizophrenia». *Innov Clin Neurosci*. 2020. Vol. 17, № 1–3. P. 36–44.

Результати, отримані протягом періоду відносно тривалого спостереження (2 роки) за мінімальних критеріїв виключення та в реальних клінічних умовах, переконливо демонструють клінічну корисність застосування антипсихотичних засобів.

Подібно до даних попереднього дослідження H. Zhang et al. (2017) щодо швидкого й стійкого поліпшення функціонування та статусу зайнятості серед пацієнтів із шизофренією завдяки лікуванню паліперидону пальмітатом для застосування раз на місяць. T. Ohnishi et al. встановили значуще поліпшення рівня зайнятості протягом періоду спостереження.

Сприятливі ефекти терапії паліперидоном на статус працевлаштування також підтверджують дані попереднього дослідження P.J. Weiden et al. (1995). Відповідно до них рівень зайнятості (будь-якої) зріс із 24,3 % на початковому етапі до 32,5 % через рік і до 34,6 % через два роки (у попередньому дослідженні — із 10,0 % на початку лікування до 18,8 % через рік). Початкові рівні зайнятості у двох дослідженнях мали різні значення, однак збільшення цього показника було однаковим. На думку авторів, отримані результати підтвердили, що поліпшення статусу зайнятості може тривати до двох років. Крім того, частка безробітних, які не шукали роботу, зменшилася з 45,3 % на початковому рівні до 38,1 % за рік і до 33,9 % за два роки, що встановлено і в попередньому дослідженні (Weiden et al., 1995).

Збільшення обсягу групи працездатних осіб може стати гідним результатом як для суспільства, так і для пацієнтів — завдяки підвищенню їхньої самооцінки. Для з'ясування причинно-наслідкового зв'язку між зміною статусу зайнятості та фармакотерапією важливими є подальші дослідження з контрольною групою. Попри обмеження спостережного дослідження, накопичені доказові дані щодо сприятливих наслідків фармакотерапії в реальних умовах теж є цінними. Ретроспективні аналізи щодо порівняння змін у статусі зайнятості осіб, які отримували монотерапію, та пацієнтів із поліфармацією дають змогу припустити, що монотерапія сприяє кращому статусу зайнятості.

Через циклічну природу шизофренії можливе твердження, що поліпшення статусу зайнятості пояснюється явищем «регресії до середнього». Тобто значна частка пацієнтів на момент залучення до дослідження могла перебувати у гіршій фазі захворювання, а до його завершення повернутися до «більш нормального» стану. Це було б можливо, проте, за даними попереднього дослідження, середньомісячна частота рецидивів у пацієнтів із шизофренією становить 3,5–11 % на місяць (Wu et al., 2015).

В іншому дослідженні виявлено, що рівень рецидивів через один, два і три роки після виписки з лікарні становив 33,0, 29,8 і 16,4 % відповідно (Nakagawa et al., 2015). За гіпотезою «регресії до середнього», зважаючи на ризики рецидиву протягом двох років спостереження, можна очікувати частоту пацієнтів із рецидивом до 30 %. Оскільки рецидив серйозно порушує функціональні результати, зокрема статус зайнятості, автори вважають, що ефект «регресії до середнього» навряд чи мав вплив на величину ефекту в цьому спостереженні.

Результати продемонстрували, що поліпшення статусу зайнятості має бути пов'язаним із підвищенням рівня соціального функціонування, а не зі зменшенням ознак шизофренії. Автори вважають, що клінічне поліпшення завдяки терапії антипсихотичними препаратами може сприяти підвищенню зайнятості через покращення соціального функціонування, а не прямого впливу на статус зайнятості. За даними попередніх публікацій, антипсихотичні засоби не мають прямого впливу на соціальні навички та когнітивні функції, які тісно пов'язані з працевлаштуванням у пацієнтів із шизофренію (Chow and Cichocki, 2015; Carmona et al., 2017). Деякі дослідники допускають, що поліпшення та стабільність стану можуть сприяти підтримці працездатності та працевлаштуванню (Kozma et al., 2011). Продемонстровано, що раннє зменшення проявів позитивних симптомів було пов'язане з подальшою функціональною ремісією. Ці дані підтверджують, що контроль симптомів і стабільність стану мають сприяти (навіть опосередковано) кращим функціональним результатам і статусу зайнятості. Щодо стабільності симптомів, то профілактика рецидивів має найбільшу вагомість, а погана прихильність до фармакотерапії є найважливішим чинником ризику рецидиву (Nakagawa et al., 2015; Wu et al., 2017).

Як зазначають дослідники, ін'єкційні препарати тривалої дії є одним із варіантів досягнення належного комплаєнсу та корисним методом профілактики рецидивів (Morris and Tarpada, 2017). Автори вважають, що терапія паліперидону пальмітатом для застосування раз на місяць має сприятливий вплив на функціональні результати, зокрема на статус працевлаштування, через поліпшення соціального функціонування та стабільність стану. Соціальне функціонування, за шкалою SOFAS, також поліпшилося протягом періоду спостереження, причому значуще впродовж перших трьох місяців. Частка пацієнтів із ремісією за показниками соціального функціонування (≥ 61 бала за SOFAS упродовж понад 6 місяців) становила 19,9 % через рік та 20,0 % через два роки. Ці дані підтверджують, що терапія паліперидону пальмітатом для застосування раз на місяць, імовірно, сприяє поліпшенню та збереженню соціального функціонування. Зменшення ознак шизофренії фіксували протягом першого місяця лікування, що зберігалося упродовж першого року. Це узгоджується з результатами попередніх досліджень щодо застосування паліперидону пальмітату раз на місяць (Morris et al., Tarpada, 2017). Причинний зв'язок між поліфармацією та гіршими результатами ефективності нині лишається нез'ясованим. Можливо, він зумовлений тим, що декілька антипсихотиків призначають пацієнтам із тяжчими формами шизофренії. Це пояснювало б несприятливий ефект поліфармації на статус працевлаштування. Дані безпеки паліперидону пальмітату для застосування раз на місяць узгоджуються з отриманими раніше, зокрема щодо тривалого лікування і рівня смертності.

Висновки

За даними спостереження, застосування паліперидону пальмітат раз на місяць сприяло не лише зменшенню ознак шизофренії, але й поліпшенню функціональних результатів, зокрема статусу працевлаштування. Через розширення можливостей соціального функціонування таке лікування сприяло одужанню осіб із шизофренією. Поліпшення функціональних можливостей завдяки терапії паліперидону пальмітатом для застосування раз на місяць підтверджує її клінічну цінність, яку слід брати до уваги при виборі антипсихотичного засобу для пацієнтів із шизофренією.

Підготувала ***Наталія Купко***

CP-225201

1 РАЗ НА МІСЯЦЬ суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії

КСЕПЛІОН®

паліперидону пальмітат

Від досягнень науки до здоров'я пацієнтів

PHJA/LEP/1117/0003

Коротка інструкція для медичного застосування препарату КСЕПЛІОН® (XEPLION®)

Склад: *діюча речовина:* paliperidone palmitate; 1 мл суспензії містить паліперидону пальмітату у кількості, що відповідає 100 мг паліперидону. **Лікарська форма.** Суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Антипсихотичний засіб. Код АТХ N05A X13. **Показання.** Підтримуюча терапія симптомів шизофренії у дорослих, стан яких стабілізовано паліперидоном або рисперидоном. У окремих випадках дорослим пацієнтам з шизофренією, які раніше ефективно лікувалися паліперидоном або рисперидоном, Ксепліон® можна застосовувати без попередньої стабілізації пероральними препаратами даної групи, якщо психотичні симптоми хворого варіюють від легкого до помірного ступеня і якщо показано лікування ін'єкційними лікарськими формами пролонгованої дії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, або до рисперидону. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована початкова доза Ксепліону® становить 150 мг у перший день лікування та 100 мг через 1 тиждень (восьмий день лікування). З метою швидкого досягнення терапевтичної концентрації обидві ін'єкції слід вводити в дельтоподібний м'яз. Третю дозу слід вводити через місяць після другої початкової дози. Рекомендована щомісячна підтримуюча доза – 75 мг; залежно від індивідуальної переносимості та/або ефективності дозу можна збільшити або зменшити в діапазоні 25 – 150 мг. Пацієнтам, які мають надлишкову масу тіла або ожиріння, може бути потрібне підвищення дози. Після другої початкової дози наступні підтримуючі ін'єкції можна вводити в дельтоподібний або сідничний м'яз. Підтримуючу дозу можна коригувати щомісячно. Однак при цьому слід враховувати тривале вивільнення діючої речовини, оскільки ефект корекції дозування може повністю проявитися через кілька місяців. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Діти.** Безпека та ефективність застосування Ксепліону® дітям не встановлені. Немає доступних даних. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями під час клінічних досліджень були безсоння, головний біль, тривожність, інфекції верхніх дихальних шляхів, реакції у місці ін'єкції, паркінсонізм, збільшення маси тіла, акатизія, ажитація, седація/сонливість, нудота, запор, запаморочення, м'язово-скелетний біль, тахікардія, тремор, біль у животі, блювання, діарея, слабкість та дистонія. З них акатизія та седація/сонливість виявилися дозозалежними побічними реакціями. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13547/01/01 від 26.04.2019 року видане на безстроково.
Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 26.04.2019 року.

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

За додатковою інформацією звертайтесь за адресою:
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.
CP-194222