

## تخصيص علاج الفُصَام بمضادات الذهان حسب حالة المرضى

مراقبة مستويات البلازما من أجل اتخاذ قرارات علاج مُحسنة

مارسيلا هورفيتز لينون (Marcela Horvitz-Lennon)، زاكاري بريدemor (Zachary Predmore)، سورين ماتكي (Soeren Mattke)

وقيمة أفضل لمنظومة الرعاية الصحية. وفي حين كانت اختبارات مستويات بلازما مضادات الذهان متاحة لفترة طويلة خلال مختبرات متخصصة، إلا أنه لا يتم استخدامها بشكلٍ منتظم، ويرجع السبب في ذلك - جزئيًا - إلى التأخيرات في الحصول على النتائج. وقد يؤدي الحصول على معلومات عن مستويات بلازما مضادات الذهان عند نقطة الرعاية إلى تسهيل استخدام العقاقير المتاحة حاليًا بشكل أفضل، والحد من نطاق الشك المرتبط بمعالجة الأعراض المعقدة من خلال توفير أداة للأطباء الواسفين من أجل "تخصيص" العلاج حسب خصائص المرضى؛ ويشمل ذلك الاستجابة إلى أدوية محددة، والإستقلاب (الأيض)، وسلوك الالتزام بتناول الأدوية.

### معضلة اختيار العلاج بمضادات الذهان لعلاج الفُصَام

لطالما كانت العقاقير القوية المضادة للذهان متاحة لأكثر من 60 عامًا، لكن يظل تحسين استخدامها يشكل تحديًا؛ لأن الأطباء الواسفين يفتقدون إلى مؤشرات موضوعية توجههم في اتخاذ قرارات العلاج. عند اختيار المضادات الحيوية أو عقاقير السرطان المستهدفة، يستطيع الأطباء الواسفون الاعتماد على المؤشرات الحيوية لاتخاذ القرارات الصحيحة، لكن

**يظل** تدبير العلاج الدوائي لمرضى الفُصَام أحد التحديات، وهو يتبع - إلى حد كبير - نموذجًا قائمًا على التجربة والخطأ، وذلك رغم توافر عقاقير فعّالة مضادة للذهان. ينتاب الأطباء الواسفين - عادةً - الشك حول كون قلة الاستجابة للعلاج ترجع إلى ضعف الالتزام أم بسبب قلة التأثير الحقيقي، وهو ما يكون ببساطة انعكاسًا لوجود تركيز بلازما غير كافي في العقار. وذلك في ظل زيادة معدلات ضعف الالتزام بتناول العقاقير المضادة للذهان، ومحدودية الوسائل لاكتشافه بشكل واضح. بالإضافة إلى ذلك، عند وجود مريض يعاني من آثار جانبية لا يمكن تحملها، لا يعرف الأطباء الواسفون ما إذا كان يتعين الانتقال إلى استخدام عقار آخر أم الاكتفاء فحسب بتقليل الجرعة. تؤدي هذه الحالة من الشك إلى ارتفاع غير ضروري في معدلات تغيير العلاج غير المضمونة وتعدد الأدوية المضادة للذهان. وقلة الالتزام بتناول الدواء والسيطرة على المرض، وتؤدي في نهاية المطاف إلى نتائج ضعيفة على المستوى الاجتماعي ومستوى المريض نفسه. ونحن نرى - في هذا المنظور التحليلي - أن المعلومات المتاحة من خلال نقاط تقديم الرعاية بشأن مستويات بلازما مضادات الذهان - أي مقدار العقار المنتشر في دم المريض - سينتج عنها رعاية أفضل للمرضى، والتي ستؤدي بدورها إلى صحة أفضل

لا يوجد مثل هذه المؤشرات لتوجيه اختيار أحد الأدوية المضادة للذهان من بين عقاقير الجيل الأول أو العقاقير المضادة للذهان من الجيل الثاني الأكثر استخدامًا. عند معالجة مرض السكري أو ارتفاع ضغط الدم، يستطيع الأطباء الواصفون مراقبة مستويات HbA1c (اختبار الهيموغلوبين الغليكوزيلاتي) وضغط الدم لتحسين إدارة الدواء. لكن عند معالجة الفُصام يعتمد الأطباء الواصفون في المقام الأول على الملاحظة السريرية والتبليغ الذاتي من المرضى. وكلاهما عرضة للخطأ. ولذلك، فإن عملية صناعة القرار من جانب الواصف الطبي في مواجهة تأثير علاج غير كافٍ أو ظهور آثار جانبية لا يمكن تحملها هي عملية يشوبها عدم اليقين.

تؤدي قلة الالتزام<sup>a</sup> بتناول العقاقير المضادة للذهان بين المرضى المصابين بالفُصام - وتكون نسبته أسوأ من قلة الالتزام المرصود لدى المرضى المصابين بالأمراض المزمنة الأخرى<sup>1,2</sup> - إلى مضاعفة التحدي<sup>3-4</sup>. يتناول أربعة من بين عشرة مرضى مصابين بالفُصام في الولايات المتحدة قدرًا ضئيلاً من العلاج المضاد للذهان الموصوف لهم أو لا يتناولونه.<sup>6-4</sup>

لقد حددت مراكز خدمات ميديكير وميديكيد الالتزام بتناول مضادات الذهان بين المستفيدين المصابين بالفُصام على أنه أحد مقاييس الجودة الأساسية<sup>7-10</sup> وأوردت - على سبيل المثال - أنه في عام 2013 لم يلتزم بالقدر الكافي سوى 58.5 بالمئة من مرضى برنامج ميديكيد.<sup>11</sup> مرة أخرى، يعتمد الأطباء الواصفون للعلاج اعتمادًا كبيرًا على مدخلات عرضة للخطأ (ملاحظاتهم الشخصية والتقرير الذاتي للمريض) للتعرف على المشكلات المرتبطة بالالتزام؛ حيث إن جمع معلومات بأساليب أكثر دقة - مثل أجهزة مراقبة الأدوية الإلكترونية - يستهلك الكثير من الموارد.<sup>12-14</sup>

ومن ثم، فإنه عند مواجهة مريض تبدو عليه أعراض مرض ذهان لم يتم التحكم بها على الرغم من استمرار العلاج، يعجز الأطباء الواصفون عادةً عن التعرف على السبب الحقيقي. هل الجرعة الحالية لا تؤدي التأثير العلاجي المطلوب (أي أن حركية الدواء أو العوامل الأخرى تؤدي إلى سرعة الاستقلاب

<sup>a</sup> نستخدم مصطلح الالتزام على نطاق واسع للإشارة إلى النسبة المئوية للفترة التي يتناول فيها المريض عقاقير مضادة للذهان (عادةً ما يتم تقييمها بتدابير مثل نسبة امتلاك الدواء) وإلى المدة الزمنية منذ البدء في تناول مضاد ذهان معين وحتى التوقف عن تناوله، ويُشار إليها أيضًا باسم/المداومة.

(الأبيض) للعقار). ومن ثم فإن إعطاء جرعة أعلى قد يكون فعالاً؟ هل المريض لا يتناول العقار على النحو الموصوف له؟ أم أن العلاج فشل حقًا في تأديته تأثيره (أي أن المريض ملتزم بتناول العقار والجرعة كافية بيد أن العقار غير فعال)؟

تظهر معضلة مماثلة لدى المرضى الذين لديهم استجابة كافية للعلاج. لكن تظهر آثار جانبية لا يمكن تحملها. هل الآثار الجانبية مرتبطة بالاستقلاب (الأبيض) البطني للعقار لدى المريض. مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات البلازما، وهو الأمر الذي يشير إلى أن تقليل الجرعة هو الإجراء الأفضل؟ أم أن المريض لا يتحمل ببساطة العقار عند تناوله بالجرعة اللازمة للحصول على تأثير سريري؟

تم وصف النموذج السائد لصناعة القرار من جانب الطبيب الواصف على أنه نموذج قائم على "التجربة والخطأ"<sup>15</sup> لأن الإجراء الأفضل واضح فقط لمجموعتين فرعيتين من المرضى: المرضى في الجزء العلوي الأيسر والمرضى في الجزء الأيمن السفلي بالشكل 1. بالنسبة لبقية المرضى - الذين تُقدَّر نسبتهم بـ 40 بالمئة - فإن الحالة السريرية وحدها لا توفر أساسًا قويًا لصناعة القرار (انظر الشكل 1).

وفي ظل حالة الشك أو بعد الاستنتاج الخاطئ بأن هناك عدم فعالية، قد يلجأ الأطباء الواصفون إلى وصف مضادات ذهان لا تتوافق مع الإرشادات. مثل الإفراط في الأدوية أو إعطاء جرعات عالية.<sup>21-22</sup> وقد يلجأ غيرهم إلى تغيير العقاقير مبكرًا؛ أي بدون الاعتماد على تدخلات الالتزام بتناول الدواء مثل مضادات الذهان القابلة للحقن طويلة المفعول أو تغييرات الجرعة التي من شأنها تحسين العلاج أو جعله قابلاً للتحمل بشكل أكبر.<sup>23-24</sup> أو إذا كان هناك ما يبرر التغيير بسبب فشل العلاج الأصلي. فقلما ينتقل الأطباء الواصفون إلى وصف الكلوزابين (clozapine)؛ وهو عقار عالي المفعول من المستوى الثاني أو الثالث، لكنه لا يُستخدم إلى حد كبير.<sup>17-21</sup>

وعلى الرغم من أن العقاقير الجديدة المضادة للذهان قد زادت من الإمكانيات العلاجية للفصام، فإنه لم تكن هناك طفرات تضمن الاستجابة للعلاج والقدرة على التحمل لدى جميع المرضى. أو على الأقل إمكانية توقع الاستجابة والقدرة على التحمل.

## الشكل 1

النسبة المئوية للمرضى في كل فئة من فئات القدرة على التحمل والاستجابة المحتملة، بالإجراء الأنسب



### الآثار الجانبية

**المصدر:** تستند تقديرات المؤلفين إلى دراسة "التجارب السريرية لمضادات الذهان من حيث فاعلية التدخل" وما ورد فيها من معدلات التوقف عن تناول العلاج بسبب عدم الفاعلية (متوسط 25 بالمئة على مستوى عقاقير الدراسة) والآثار الجانبية (متوسط 15 بالمئة)<sup>16</sup> بالإضافة إلى دراسات عن مدى انتشار مرض الفصام المقاوم للعلاج، بمعدلات تتراوح بين 20 إلى 48 بالمئة ومتوسط ما يقرب من 33 بالمئة.<sup>17-20</sup>

RAND PE174-1

في النوبة الأولى من الفصام يمكن أن يؤثر طول مدة الذهان غير المعالج تأثيراً بالغاً على التشخيص على المدى القصير والطويل.<sup>27-31</sup> وفي حالة الفصام المزمن، تؤدي كل انتكاسة إلى إعاقة أخرى مرتبطة بالمرض، وتُعقد من الجهود العلاجية التالية.<sup>32,33</sup> ويمكن تلخيص الآثار التراكمية للتأخيرات في تقديم العلاج الأمثل أثناء رعاية مرضى الفصام في عبارة "الوقت هو العامل الحاسم في الفعالية" وهي عبارة مُعاد صياغتها من عبارة "الوقت

### نهج التجربة والخطأ يؤدي إلى آثار سيئة

يؤدي التدبير العلاجي غير الكافي الذين لا يستجيبون للعلاج بشكل جيد إلى مضاعفات سلبية خطيرة، كما هو الحال في العديد من الأمراض المزمنة. وعلى النقيض من ذلك، تساعد السيطرة على الأعراض الذهانية بشكل سريع وحاسم على تقصير النوبات الذهانية الحادة، وعلى تلافى المعاناة الشديدة للمريض والعائلة.<sup>25,26</sup>

هو العامل الحاسم في إنقاذ عضلة القلب" التي تُستخدم شعاعًا في طب أمراض القلب لتلخيص العلاج الفوري لحالات احتشاء عضلة القلب الحادة.

إن المرضى المصابين بالذهان الذي لا يمكن السيطرة عليه من المرجح بشكل أكبر أن يكونوا عرضة لضعف الالتزام بتناول الدواء وتعاطي مواد الإدمان والسلوك الانتحاري. فضلاً عن آثار صحية بدنية أسوأ (مثل نوفيك (Novick) وهارو (Haro) وسواريز (Suarez) وآخرين. [2010]<sup>34</sup>). أما الآثار الاجتماعية السيئة فتتضمن تراجع الإنتاجية لدى المرضى ومقدمي الرعاية المباشرين والتشرد والوقوع ضحية، والتورط في الجريمة ونظام العدالة الجنائية.<sup>42</sup> وتؤدي هذه الآثار السيئة إلى خسائر اقتصادية بالغة يتكبدها الأفراد الدافعون والمجتمع. فعلى سبيل المثال. يتحمل المرضى الذين يعانون من تفاقم ذهاني حاد تكاليف رعاية صحية أعلى مرتين إلى ست مرات مقارنةً بالمرضى الذين يعانون من ذهان يمكن السيطرة عليه.<sup>35-37</sup>

يمثل ضعف الالتزام بتناول مضادات الذهان عامل إسهام مهمًا في ارتفاع تكاليف الرعاية الصحية؛ إن احتمالية الاضطرار إلى دخول المشفى لتلقي العلاج النفسي عند المرضى غير الملتزمين بتناول الدواء تبلغ ثلاثة أضعاف الاحتمالية نفسها عند المرضى الملتزمين بتناول الدواء (34.9 بالمائة مقابل 13.5 بالمائة).<sup>5</sup> وتشير تقديرات دراسة أجريت في عام 2008 إلى أن الالتزام الأفضل بتناول الدواء يمكن أن يوفر 106 مليون دولار (بالدولار الأمريكي في عام 2005) عن طريق الحد من حالات الدخول إلى المشافي النفسية بنسبة 12.3 بالمائة.<sup>38</sup> إضافةً إلى ذلك، فإن معظم التكاليف المباشرة المرتبطة بالخدمات الاجتماعية ونظام العدالة الجنائية يتحمل مسؤوليتها المرضى الذين ليسوا بحالة جيدة أو تأتي بالنيابة عنهم.<sup>39,40</sup> وفي الولايات المتحدة - حيث تتحمل حكومات الولايات المتحدة

عادةً تكاليف نظام العدالة الجنائي - سيكون بمقدور الولايات توفير ما يزيد عن 320 دولارًا لكل مريض سنويًا في شكل تكاليف رعاية غير صحية مباشرة إذا كان المرضى بالفصام قادرين على السيطرة بشكل أفضل على العرض.<sup>23</sup> (لمزيد من المعلومات عن تكاليف مرض الفصام، انظر المربع النصي 1).

### دعم اتخاذ قرارات أفضل أمر لا غنى عنه لسد الفجوة

لتحسين نموذج المعالجة بالتجربة والخطأ، يحتاج الأطباء الواصفون للعلاج إلى معلومات قابلة للتنفيذ لتساعدهم على معالجة المرضى ذوي الاستجابة الضعيفة أو القدرة الضعيفة على تحمل العلاج المضاد للذهان. إن معرفة مستويات البلازما المضادة للذهان لدى المرضى من شأنها أن تحدد من نطاق الشك حول السبب الجذري لدورات العلاج المعقّدة، مما يوفر للأطباء الواضفين أدلة موضوعية يستندون إليها عند صنع قراراتهم السريرية.

تُستخدم مستويات البلازما عادةً في توجيه العلاج في مجالات أخرى من الطب، وخاصةً في العقاقير التي تتسم بمؤشر علاجي أو مجال علاجي محدود (مثل مضادات التخثر ومنبطات المناعة). ومن أمثلة العقاقير النفسية التي تندرج تحت تلك الفئات في الطب النفسي الليثيوم - مثبت للمزاج - والنورتريبتيلين (nortriptyline) وهو مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقات. ورغم توافر المقاييس لمضادات الذهان، فإن مراقبة مستوى البلازما نادرًا ما تُستخدم في إطلاع إدارة المرضى بالفصام بدورة علاج معقّدة.<sup>58,59</sup> على الرغم من وجود التوصيات المنشورة<sup>60,61</sup> والدعم من كبار الباحثين (انظر المربع النصي 2).

وتشمل أسباب انخفاض الاعتماد على مراقبة مستوى البلازما القيود اللوجستية والشكوك حول قوة الدليل على فائدتها.

### انخفاض معدل الاعتماد على مراقبة مستوى البلازما: القيود اللوجستية

يُشير دليل الدراسة الاستقصائية من المملكة المتحدة إلى أن ضعف الوصول يحدُّ من الاعتماد على مراقبة مستوى البلازما، في دراسة استقصائية طُلب فيها من 181 طبيبًا نفسيًا يتمتعون بمتوسط خبرة يبلغ 17.6 سنة تقديم رأيهم في مراقبة العقار العلاجي - وهو مصطلح يُستخدم في كثير

لتحسين نموذج المعالجة بالتجربة والخطأ. يحتاج الأطباء الواصفون للعلاج إلى معلومات قابلة للتنفيذ لتساعدهم على معالجة المرضى ذوي الاستجابة الضعيفة أو القدرة الضعيفة على تحمل العلاج المضاد للذهان.

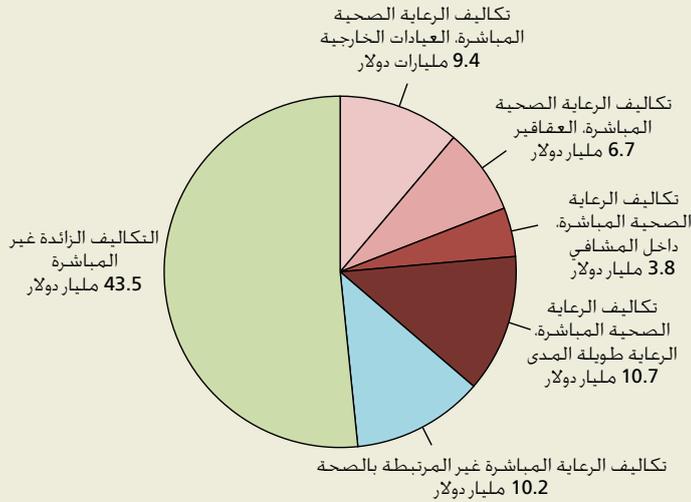
## المربع النصي 1: العبء الناجم عن مرض الفصام

رغم معدل الانتشار المنخفض نسبياً لمرض الفصام (سبع حالات من بين كل 1,000 شخص تقريباً)<sup>41</sup> يرتبط مرض الفصام بعبء كبير ناجم عن المرض نتيجة للمرحلة المبكرة في البداية، والفترة المزمنة، والإعاقة الكبيرة، والوفاة المبكرة التي تحدث بسبب المرض.<sup>42-45</sup> وهو مرض عقلي خطير يتم الكشف عنه في جميع فئات البشر والثقافات<sup>46</sup> ويتصف باضطرابات شديدة في الأفكار والتصورات.<sup>47</sup> أُجريت دراسة أمريكية في أوائل العقد الأول من القرن الحالي وخلصت إلى أن المرضى المصابين بمرض الفصام يتوفون قبل نظرائهم في الجنس والعمر بحوالي 25 عامًا.<sup>48</sup> رغم أن الانتحار والحوادث يؤديان دوراً مهماً، فإن نسبة تبلغ حوالي 60 بالمئة من معدل الوفيات الزائد ترجع إلى الحالات المرضية المزمنة، حيث تمثل أمراض القلب والأوعية الدموية أكثر من نصف هذه الخطورة الزائدة.<sup>49,50</sup>

تكون التكلفة الناتجة عن مرض الفصام - ويشمل ذلك التكاليف المباشرة للخدمات الطبية والاجتماعية والتكلفة غير المباشرة للعبء الاقتصادي - كبيرة حينما تم تقييمها.<sup>51,52</sup> ففي الولايات المتحدة، قُدِّرَت التكلفة السنوية الناتجة عن المرض بما يقرب من 85 مليار دولار في عام 2015 (انظر الشكل 2).<sup>56,57</sup>

في حين يكون نصف هذا المبلغ تقريباً بسبب التكاليف غير المباشرة، حيث قُدِّرَ متوسط التكاليف لكل مريض بمبلغ 29,589 دولاراً في عام 2015؛ وتُمثل تكاليف الرعاية الصحية المباشرة ثلث هذا المتوسط، حيث قُدِّرَ متوسط التكاليف لكل مريض بمبلغ 20,768 دولاراً في عام 2015. وتُمثل تكاليف الخدمات الاجتماعية بقية التكاليف.<sup>56,57</sup> تشمل نفقات الرعاية الصحية المباشرة كلاً من المبالغ التأمينية وإنفاق

## الشكل 2 إجمالي التكاليف السنوية للفصام في الولايات المتحدة



المصدر: بيانات من وو (Wu) وبيرنباوم (Birnbaum) وشي (Shi) (2006) وهافهيل (Halfhill) (2015).<sup>57, 56</sup>

ملاحظة: تعرض سعر الدولار في عام 2002 إلى التضخم حتى 2015 باستخدام مؤشر أسعار المستهلك.

RAND PE174-2

المرضى من أولاهم الخاصة.<sup>56</sup> وتشمل تكاليف الرعاية غير الصحية المباشرة إنفاق "جهات إنفاذ القانون وملاجئ المشردين والبحث والتدريب المتعلق بالفصام".<sup>56</sup> تنقسم التكاليف غير المباشرة من الخسائر في الإنتاجية إلى أربع فئات هي: وجود احتمالية أكبر للبطالة، وانخفاض الإنتاجية في العمل، والموت المبكر نتيجة الانتحار، والوقت الإضافي الذي يقضيه أفراد العائلة في تقديم الرعاية.<sup>56</sup>

دراسة استقصائية أخرى - هذه النتيجة المستخلصة، حيث تُظهر دعم 85 بالمئة للعبارة ذاتها.<sup>69</sup> ويجب إرسال العينات عادةً إلى مختبرات متخصصة، وتكون النتائج بعد ذلك متاحة غالباً بعد عدة أيام فقط، إن لم تستغرق

من الأحيان بالتبادل مع مراقبة مستوى البلازما - أشار 83 بالمئة من العينة إلى الموافقة على عبارة "في حال كانت [مراقبة مستوى البلازما] لمضادات الذهان متاحة بسهولة، سأستخدمها".<sup>68,69</sup> ويؤكد 105 طبيب نفسي - في

## المربع النصي 2: آراء الخبراء بشأن مراقبة مستوى البلازما

لقد أجرينا حوارات مع أربعة خبراء رائدين في إدارة العقاقير المضادة للذهان عن آرائهم بشأن مراقبة مستوى البلازما. وهم: دكتور كريستوف هايمك (Christoph Hiemke)، وهو أستاذ جامعي متخصص في الكيمياء العصبية ومؤلف المبادئ التوجيهية السريرية المتفق عليها في ألمانيا عام 2011 بشأن استخدام وسائل قياس مستوى البلازما في الطب النفسي؛<sup>60</sup> والدكتور أوليفر هوز (Oliver Howes)، وهو طبيب نفساني في معهد الطب النفسي بكلية كينجز كوليج لندن. حيث يدير خدمة مرض الذهان المنيع، ويركز بحثه على أسباب الذهان وعلاجه؛<sup>62</sup> والدكتور جون كين (John Kane)، وهو باحث في الطب النفسي يتمتع بخبرة كبيرة في أبحاث الفصام السريرية، وشارك في تأليف مراجعة دراسات مستويات بلازما مضاد الذهان من الجيل الثاني (SGA) التي لا تنتمي لأدوية كلوزابين (clozapine) المنشورة حتى عام 2012؛<sup>58</sup> والدكتور بول بيرى (Paul Perry)، وهو باحث صيدلي يتمتع بخبرة في أبحاث علم النفس الدوائي السريرية ومؤلف للعديد من الدراسات في مستويات بلازما الأدوية المضادة للذهان.<sup>63</sup> وفي وجهة نظر الخبراء الأربعة، يجب استخدام مستويات البلازما على نطاق

واسع في تقييم الالتزام بتناول الدواء والسُميّة، وأيضًا تقييم احتمالية التأثير السريري لدى المرضى الذين يُعالجون بالأدوية المضادة للذهان التي يوجد لها أدلة كافية.<sup>64-67</sup> يعتمد الدكتور هوز دومًا على مراقبة قياس البلازما في علاج المرضى الذين يعتبرون مقاومين للعلاج، بناءً على وجهة النظر التي عبر عنها الخبراء الثلاثة الآخرون، والتي تُفيد بأن مستويات البلازما مفيدة جدًا باعتبارها وسائل موثوقة في تقييم الالتزام بتناول الدواء.<sup>64-67</sup> وقد ذكر "إنه من المثير للدهشة وجود أبحاث قليلة نسبيًا في هذا الشأن. لقد استخدم الناس الكثير من الأساليب في التعامل مع مسألة الالتزام، أساليب يتمثل معظمها في الاستبيانات وأدوات عد الحبوب (pill counts)، والتي نعرف أنها غير موثوقة تمامًا، ومع ذلك، لدينا وسيلة تتمثل في إخبارك حقيقةً بما سيحدث بدقة متناهية، وأنه لا يزال يوجد بعض الأمور التي تحتاج إلى أخذها في الاعتبار، وهي وسيلة لن نخبرك بأكاذيب، إلا أننا لم نستخدمها سوى بقدر ضئيل للغاية، وأنا محظوظ في جهة الخدمة التي أعمل بها بأننا نُعد لقياس هذه المستويات، وأنا أعرف أن هذا الأمر ليس سهلًا في الكثير من البيئات السريرية، وهذا أحد الأسباب في عزوف الناس عنه".<sup>66</sup>

أسابيع. ويمثل ذلك عائقًا كبيرًا، لأن التأخر في تعديل الحمية الغذائية المضادة للذهان غير الفعالة أو ضعيفة التحمل يمكن أن يؤثر بدوره تأثيرًا كبيرًا على الالتزام بتناول الدواء ودورة العلاج والتنبؤات بسير المرض. وعلاوة على ذلك - بالنسبة إلى المرضى غير الملتزمين بتناول الدواء - قد يتحول التأخر في التعرف على أحد المستويات غير الملحوظة إلى عدم القدرة على الحيلولة دون حدوث تدهور أكبر والحاجة إلى الرعاية المكثفة (الوجيزة). ولو توافرت وسائل مراقبة مستوى البلازما في نقطة الرعاية، لكان بإمكان الأطباء الواضفين الاستجابة بسرعة وتقليل احتمالية النتائج السيئة.

## انخفاض معدل الاعتماد على مراقبة مستوى البلازما: الشكوك بشأن الجدوى

قد ينبع إحجام الأطباء الواضفين عن الاعتماد على قياس مستوى البلازما كذلك من مخاوفهم بشأن جدوى مستويات البلازما في تقييم الالتزام بتناول

الدواء وخطر التسمم واحتمالية التأثير العلاجي. تُلخّص بإيجاز الدليل الذي يبني هذه المخاوف.

*استخدام وسائل مراقبة مستوى البلازما لتقييم الالتزام بتناول الدواء.*  
ثمة دليل قوي بأن جرعة الدواء المضاد للذهان ترتبط بمستويات البلازما، كما أن التفسير القائل بأن مستوى البلازما غير الملحوظ ينطوي على عدم الالتزام بتناول الدواء - على الأقل في الأيام القليلة قبل الاختبار - هو أمر لا يقبل الجدل. وتُعزّز الدراسات المنشورة حديثًا مجموعة من الأبحاث المنشورة حتى عام 2012.<sup>58</sup> وتستكشف إحدى المراجعات المنهجية المنشورة في عام 2013 - والتي تشمل 10 دراسات نُشرت في الفترة من 1997 إلى 2009 - أن المرضى الذين يتناولون جرعات فموية يومية مرتفعة من أولانزابين (olanzapine) - وهو مضاد ذهان من الجيل الثاني يُوصف طبيًا بشكل شائع - يعانون من تركيزات بلازما أكثر ارتفاعًا من العقار.<sup>70</sup> وبالمثل، استكشفت دراسة منشورة

في 2014 - والتي استعانت بقياس الطيف الكتلي لقياس مستويات البلازما لدواء البليبيريدون (paliperidone) - وهو مضاد ذهان آخر من الجيل الثاني - أن الجرعة اليومية المرتفعة كانت مرتبطة بتركيز البلازما المرتفع للعقار. مع أن مستويات البلازما تعكس سلوك الالتزام بتناول الدواء في الفترة الأخيرة فقط. فهي تمثل أداة أكثر موضوعية لتقييم الالتزام بتناول الدواء مقارنة بالوسائل التي تشتهر بكونها غير موثوقة، وتستخدم عادة في الرعاية الروتينية (مثل سؤال المريض، واستخدام أداة عد الحبوب (pill counts)<sup>14</sup>).

*استخدام وسائل مراقبة مستوى البلازما لتقييم خطر التسمم.* في دراستين من المملكة المتحدة، ذكر ثمانية أطباء نفسانيين من أصل عشرة خضعوا للدراسة الاستقصائية أن مراقبة البلازما ستساعد في "تقليل خطر التسمم"<sup>68,69</sup>. قد تكون مستويات البلازما مفيدة على وجه الخصوص لمضادات الذهان مع المخاطر المعتمدة على الجرعات - وبخاصة كلوزابين (clozapine) - بالنظر إلى خطر العقار للنوبات عند الزيادة عن مستوى بلازما محدد.<sup>71,72</sup>

*استخدام وسائل مراقبة مستوى البلازما للتعقب بالتأثير العلاجي.* الدليل العلمي الداعم لاستخدام مراقبة مستوى البلازما لتقييم احتمالية التأثير العلاجي ويصفته دليلاً لمعايرة الجرعة غير راسخ بالقدر الكافي. ثمة دليل قوي على العلاقة بين مستويات البلازما والتأثير السريري لهالوبيريديول (haloperidol).<sup>73</sup> وبيرفينازين (perphenazine).<sup>74</sup> وكلوزابين (clozapine).<sup>75</sup> حيث تحتوي جميع الأدوية الثلاثة على دليل تجريبي يدعم وجود مجموعة علاجية.<sup>67,73-75</sup> إلا أنه - ومع الاستبعاد المحتمل لهالوبيريديول (haloperidol) - فإن تلك العقاقير تُستخدم بشكل نادر في العالم المتقدم.<sup>76,77</sup> ويوجد دليل ضعيف لمضادات الذهان من الجيل الثاني شائعة الاستخدام. توصلت مراجعة مكونة من 11 دراسة ذات جودة منهجية متنوعة توالى نشرها حتى نيسان (إبريل) 2012 - والتي درست الارتباط بين مستويات بلازما مضادات الذهان من الجيل الثاني بخلاف الكلوزابين (clozapine) والاستجابة السريرية في الذهان الحاد - إلى أن الأدلة كانت متفاوتة بالنسبة لهذا الارتباط.<sup>58</sup> ومع ذلك لاحظ المؤلفون أن الدراسة ذات التصميم المنهجي الأفضل أشارت إلى أن الارتباط بين مستوى البلازما والاستجابة يوجد في أولانزابين (olanzapine).<sup>58</sup> وتُعزّز دراسات حديثة قاعدة الأدلة. وأوضحت

مراجعة بعام 2013 مكونة من عشر دراسات نُشرت في الفترة من 1997 إلى 2009 وجود توافق على أن مستوى البلازما الأدنى من أولانزابين (olanzapine) - البالغ 20 نانوجرام لكل ملليمتر - ضروري لإحداث التأثير العلاجي. ومع ذلك، تفاوتت الدراسات في نتائجها المستخلصة بالنسبة إلى المستوى العلاجي الآمن الأقصى (بين 40 و80 نانوجرام/مليلتر).<sup>70</sup> واستكشفت دراسة في عام 2014 أن مستويات البلازما المرتفعة لبليبيريدون (paliperidone) كانت مرتبطة بدرجات أعراض أفضل. بحسب التقييم على مقياس متلازمة الإيجابية والسلبية؛ ومع ذلك، تشير حقيقة سوء الدرجات عند الارتفاع المفرط في مستويات البلازما إلى وجود مجال علاجي.<sup>78</sup>

وقد أثر عدم الاكتمال النسبي لهذا الدليل على آراء الأطباء الواسفين بشأن مراقبة مستويات البلازما، وتشير الدراسات الاستقصائية التي سبقت الإشارة إليها بالفعل إلى أن 66 بالمئة و63 بالمئة من الأطباء النفسانيين يعتبرون أن الدليل العلمي على العلاقة بين التأثير العلاجي ومستويات البلازما لريسبيريدون (risperidone) وأولانزابين (olanzapine) - على التوالي - هو دليل ضعيف.<sup>68</sup>

توافق الخبراء الأربعة (انظر المربع النصي 2) على أن كلوزابين (clozapine) كان مضاد الذهان من الدرجة الثانية ذا الدليل الأقوى في دعم استخدام مستويات البلازما لتقييم احتمالية التأثير العلاجي، وأنه يلزم المزيد من البحث لزيادة عمق الدليل ونطاقه بشأن العلاقة بين مستويات البلازما والأثار السريرية.<sup>64-67</sup>

**مع أن مستويات البلازما تعكس سلوك الالتزام بتناول الدواء في الفترة الأخيرة فقط، فهي تمثل أداة أكثر موضوعية لتقييم الالتزام بتناول الدواء مقارنة بالوسائل التي تشتهر بكونها غير موثوقة، وتستخدم عادة في الرعاية الروتينية (مثل سؤال المريض، واستخدام أداة عد الحبوب (pill counts)).**

## مستقبل العلاج المضاد للذهان

اتفق خبراءنا الأربعة على أن تقنية التقييم والإبلاغ السريع لمستويات البلازما في نقطة الرعاية ستكون تطوراً محموداً.<sup>64-67</sup> وستعمل هذه الأداة على توسيع نطاق الوصول إلى مراقبة مستوى البلازما للممارسات التي تفتقر إلى الخدمات المخبرية، وعلى زيادة فعالية النتائج. وكما يُشير الدكتور كين، فإن إطلاق أداة لمراقبة مستوى البلازما بنقاط الرعاية سيحتاج إلى الاقتران بجهد معزز يستهدف توعية الأطباء الواسفين بشأن استخدامات الأداة ومنافعها لتحسين وصولها وتأثيرها النهائي.<sup>64</sup>

ومع توافر أداة مراقبة لمستوى البلازما بنظام نقاط الرعاية، فإن نموذج علاج الفُصام سيتحول من التجربة والخطأ إلى العلاج الشخصي لنسبة 40 بالمئة تقريباً من المرضى بدورات علاج معقدة (انظر الشكل 1).<sup>62,64</sup> ستسمح الأداة القائمة على نقاط الرعاية للأطباء الواسفين بتحديد جرعات العلاج المضاد للذهان وتحويل القرارات لصالح هذه المجموعة الكبيرة من المرضى استناداً إلى الاستجابة للأدوية المحددة والإستقلاب (الأبيض). وسلوكيات الالتزام بتناول الدواء، والسمات الفردية الأخرى.

وأعرب دكتور كين عن ثقته بأن "مجالى المستحضرات الصيدلانية الأكاديمي والصناعي سيسجيبان عبر إجراء مزيد من الدراسات وإيجاد مزيد من المعلومات اللازمة" بمجرد أن يتمتع الأطباء الواسفون بسهولة الوصول إلى التحقق من مستويات البلازما لدى مرضاهم.<sup>64</sup>

**مع توافر أداة مراقبة مستوى البلازما بنقطة الرعاية، فإن نموذج علاج الفُصام سيتحول من مرحلة التجربة والخطأ إلى دواء شخصي لنسبة 40 بالمئة تقريباً من المرضى الذين يحصلون على دورات علاجية معقدة.**

## استجابة غير كافية مع وجود آثار جانبية يمكن تحملها

ستتيح المعلومات بشأن مستويات البلازما للأطباء الواسفين تحديد ما إذا كان المرضى الذين تبلغ نسبتهم 25 بالمئة تقريباً - في الفئة المظللة بالجزء السفلي الأيسر من الشكل 3 - لديهم استجابة ضعيفة بسبب حركية الدواء وعوامل أخرى تُقلل من مستويات البلازما، أو عدم الالتزام بتناول الدواء، أو فشل العلاج الأصلي.<sup>62</sup> ومع عدم إمكانية استخدام مستويات البلازما للتفريق بين المرضى الملتزمين جزئياً وأولئك المرضى ذوي المستويات المنخفضة نتيجة لعوامل حركية الدواء، فإن هذه المستويات تمثل إضافة ذات قيمة إلى الدليل الآخر الذي قد يُستخدم لتحديد الآلية السببية الصحيحة.

لا تقدم الدراسات السابقة مزيداً من التوجيه بشأن الأهمية النسبية لكل من تلك الآليات، لكن تقديرات انتشار فشل العلاج (بحد أدنى يبلغ تقريباً 10 بالمئة<sup>17-20</sup>) والالتزام الضعيف بتناول الدواء (بحد أدنى يبلغ تقريباً 20 بالمئة<sup>2</sup>) هي أمور تشير جميعها إلى أن تلك الآليات تمثل أكبر العوامل المساهمة.<sup>b</sup>

## مستويات البلازما المنخفضة

في هذا السيناريو، تتسبب عوامل حركية الدواء (التفاعلات بين العقاقير) أو سرعة إستقلاب (أبيض) المريض في أن تكون مستويات البلازما أقل من المستوى الطبيعي أو أن تكون دون التأثير العلاجي المطلوب حتى عندما تكون جرعة الدواء المضاد للذهان والتزام المريض بتناوله مناسبين.<sup>79,80</sup> وما دامت لا تظهر على المريض آثار جانبية لا يمكن تحملها، يُستحسن أن يزيد الطبيب الواسف الجرعة زيادة تدريجية إلى نطاق تزيد فيه احتمالية الاستجابة للعلاج.<sup>81</sup>

<sup>b</sup> نلاحظ في الدراسات السابقة أن تقديرات فشل العلاج في مرض الفُصام المقاوم للعلاج تنطبق على المرضى بالمربعين السفليين بالشكل 3 سواء خلية "أثار لا يمكن معالجتها" أو خلية "أثار لا يمكن تحملها". بينما تنطبق تقديرات ضعف الالتزام بتناول الدواء فقط على المربع السفلي "أثار يمكن تحملها" (المظلل باللون الأصفر).

**الشكل 3**  
المرضى الذين يكون تأثير العلاج معهم غير كافٍ مع آثار جانبية يمكن تحملها



**الآثار الجانبية**

**ضعف الالتزام بتناول الدواء**

في هذا السيناريو، يتسبب ضعف الالتزام بتناول الدواء في أن تكون مستويات البلازما دون التأثير العلاجي أو غير ملحوظة (انظر المربع النصي 3 للاطلاع على نموذج سيناريو). بمجرد أن يكون الطبيب الواصف قادرًا على الفصل في الأمر - بأن ذلك ليس نتيجة حركية الدواء أو غيرها من العوامل - ستمثل الأولوية للطبيب الواصف في الدخول في مناقشة مع المريض بشأن أسباب ضعف الالتزام بتناول الدواء ومخاطره. يليها تطبيق التدخلات الأساسية المُعززة للالتزام بتناول الدواء (على سبيل المثال، دمج الجرعات، واستخدام وسائل تذكيرية). قد يضع الطبيب الواصف في الاعتبار كذلك تدخلات أكثر

تعقيديًا قائمة على الأدلة، مثل الأدوية طويلة المفعول المضادة للذهان القابلة للحقن.<sup>82</sup> وبرامج إدارة العلاج التي تستخدم التكنولوجيا لتذكير المرضى بتناول أدويتهم،<sup>83</sup> والحوافز المالية.<sup>84</sup>

**فشل العلاج الأصلي**

في هذا السيناريو، يكون المريض قد تناول الدواء المضاد للذهان لمدة لا تقل عن أربعة إلى ستة أسابيع، وتكون الجرعة مناسبة أو حتى مرتفعة، وتكون مستويات البلازما عادية مرتفعة أو أعلى من التأثير العلاجي.<sup>18,85</sup> يتمثل الإجراء المناسب في وصف علاج آخر مضاد للذهان للمريض. ووفقًا للمبادئ

### المربع النصي 3: مريض مصاب بالذهان الحاد يحضر إلى قسم الطوارئ

المريض رجل كبير السن يبلغ من العمر 50 عامًا ويعاني من فصام مزمن. وقد تم إحضاره إلى قسم الطوارئ وهو يعاني من تفاقم حاد للذهان. وهو عرض أصبح الآن مألوفًا لطاقم قسم الطوارئ لأن هذه هي الزيارة الثالثة في السنة الماضية. يشير السجل الصحي الإلكتروني إلى أن المريض يتردد كثيرًا على إحدى عيادات المرضى الخارجيين التابعة. حيث لوحظ عليه زيادة نوبات الذهان في الشهر الماضي. يشير السجل إلى زيادة

التوجيهية، إذا لم تستجب حالة المريض لدوائين أو أكثر. فإنه ينبغي أن يفكر الطبيب الواصف في التحوُّل إلى استخدام الكلوزابين (clozapine) (ما لم يُمنع استعماله).

#### الاستجابة للعلاج مع وجود آثار جانبية لا يمكن تحملها

ستتيح المعلومات المتوفرة عن مستويات البلازما للأطباء الواصفين تحديد ما إذا كانت النسبة التي تبلغ 15 بالمئة تقريبًا من المرضى في الفئة المظلمة في أعلى يمين الشكل 4 تعاني من آثار جانبية بسبب حركية الدواء وغيرها من العوامل التي تزيد مستويات البلازما، أو نظرًا إلى عدم التحمل المطلق للعقار. لا توجد إرشادات كافية في الدراسات السابقة تقدم تقديرات تقريبية للمساهمات النسبية لهذه الآليات.

#### مستويات البلازما المرتفعة

في هذا السيناريو، تتسبب التفاعلات بين العقاقير أو بطء استقلاب (أيض) المريض في ارتفاع مستويات البلازما للغاية حتى عندما تكون الجرعة مناسبة.<sup>88-86</sup> في هذا الوضع، سيكون للطبيب الواصف سبب منطقي واضح لخفض جرعة الدواء المضاد للذهان تدريجيًا مع تقييم الحالة العقلية والآثار الجانبية للمريض. وهي استراتيجية قد تحسّن القدرة على التحمل وتسمح بتجربة لمدة مناسبة. (انظر المربع النصي 4 للاطلاع على نموذج السيناريو).

جرعة ريسبيريدون (risperidone) مؤخرًا. وأعقب ذلك إضافة أريببازول (aripiprazole) بعد مرور أسبوعين آخرين. ويشير السجل أيضًا إلى أن المريض يخبر بأنه ملتزم بتناول هذين الدواءين. وفي قسم الطوارئ، تُسجل أداة نقطة الرعاية مستوى بلازما غير مكتشف لكلا الدواءين. يتم قبول المريض، ويستجيب جيدًا لدواء ريسبيريدون الفموي، ويبدأ في تلقي إصدار قابل للحقن من العقار طويل المفعول قبل خروجه. يخرج من المستشفى بعد أن تم الإقرار بأنه يتحمل العقار القابل للحقن طويل المفعول بشكل جيد.

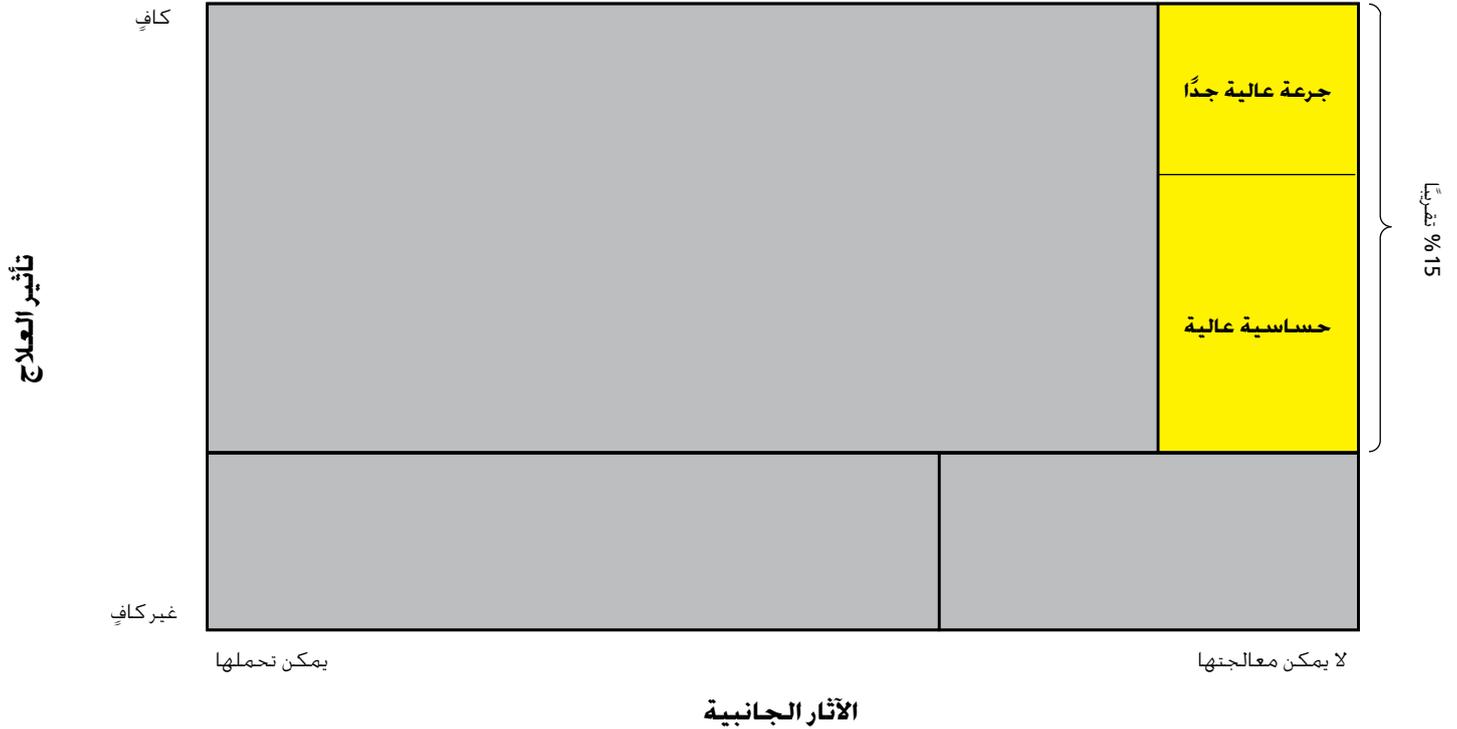
#### الحساسية الشديدة ضد العقار

في هذا السيناريو، تظهر على المرضى آثار جانبية لا يمكن تحملها نتيجة للحساسية ضد العقار المضاد للذهان حتى عندما تكون مستويات البلازما لديهم داخل النطاق أو أقل منه.<sup>58</sup> في هذا الوضع، يتمثل القرار السريري المناسب في وصف عقار مختلف مضاد للذهان للمريض.

#### الملخص: المعالجة المخصصة بمضادات الذهان حسب حالة المرضى

تلخيصًا لما سبق، فإن وصول نقاط الرعاية إلى معلومات مستوى البلازما يمكن أن يحسّن كثيرًا قرارات إدارة المرض وجودة الرعاية المقدمة إلى المرضى المصابين بالفصام، وذلك بناءً على التطبيق المدعوم جيدًا لمراقبة مستوى البلازما من أجل تقييم الالتزام بتناول الدواء والسُمّية، وتطبيقه الأضيق نطاقًا والقيّم في الوقت ذاته لتقييم احتمالية التأثير العلاجي. مع أن المرضى الذين من الواضح أنهم سيحققون أكبر قدر من الاستفادة من هذا المصدر هم أولئك الذين يظهر عليهم سوء السيطرة على الأعراض أو الآثار الجانبية التي لا يمكن تحملها. قد تصبح مثل هذه الأداة مفيدة أيضًا للسيناريوهات الأخرى. على سبيل المثال، ستتيح للأطباء الواصفين إجراء تعديلات لخفض الجرعة للمستجيبين للعلاج ممن لا تتسبب مستويات البلازما المرتفعة لديهم في آثار جانبية لا يمكن تحملها رغم ذلك.

**الشكل 4**  
المرضى الذين يكون تأثير العلاج معهم كافيًا مع آثار جانبية لا يمكن معالجتها



RAND PE174-4

الموصوف، وأن هناك مجالاً لتخفيض الجرعة دون الإخلال باستجابة المريض. بعد أن تُسجّل أداة نقطة الرعاية مستوى بلازما مرتفع للعقار، يؤكد الطبيب الواصف للمريض أن الأعراض مرتبطة على الأرجح بتخلص الكبد من الدواء ببطء شديد، مما يؤدي إلى تجمع الدواء في جسمه. يقلل الطبيب الواصف الجرعة، ويراقب عن كثب الأثر الجانبي والحالة الذهنية للمريض.

#### المريض النصي 4: مريض يتم التحكم بحالته جيداً يحضر إلى العيادة وهو يعاني من آثار جانبية مقلقة

المريض ذكر يبلغ من العمر 25 عاماً، ويعاني من زهان حديث في بدايته، وقد أبدى تحسناً جيداً منذ بدء العلاج بالدواء المضاد للذهان. ومع ذلك، يحضر إلى القسم وهو يشكو من التملل. يُريد الطبيب الواصف للعلاج التأكد من أن التملل هو في الحقيقة أثر جانبي للدواء المضاد للذهان

العلاج. ومعرفة مستويات بلازما مضادات الذهان للمرضى الذين يحصلون على دورات علاجية معقدة في الوقت المناسب تتيح للأطباء الواسفين اتخاذ قرارات عالية التبعية بناءً على البيانات وليس التخمين. ورغم الحاجة إلى إجراء مزيد من البحث لتوسيع نطاق الأدلة العلمية في العلاقة بين مستويات بلازما مضادات الذهان والتأثير السريري، فإن الاستخدام الأوسع نطاقاً لمستويات البلازما في الرعاية الروتينية سيُحَقِّز هذا البحث بلا شك. يلزم إجراء البحث كذلك لتحديد ما إذا كانت أداة مراقبة مستويات البلازما بنقاط الرعاية قد حسَّنت - كما هو متوقع - من نتائج المرضى وقيمة الرعاية الصحية لهذه الفئة.

## في ضوء العواقب الوخيمة للعلاج غير الناجح، لا يمكن المبالغة في قيمة الوصول السريع إلى المعلومات التي يمكن استخدامها لإعادة توجيه العلاج.

في ضوء العواقب الوخيمة للعلاج غير الناجح، لا يمكن المبالغة في قيمة الوصول السريع إلى المعلومات التي يمكن استخدامها لإعادة توجيه

6. Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, et al. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: Medication and patient factors. *Schizophr Bull.* 2004;30(2):255–264.

7. Centers for Medicare & Medicaid Services. 2015 core set of adult health care quality measures for Medicaid (adult core set). <http://www.medicare.gov/medicaid-chip-program-information/by-topics/quality-of-care/downloads/2015-adult-core-set.pdf>. Published 2015. Accessed October 8, 2015.

8. Centers for Medicare & Medicaid Services. Adult health care quality measures. <http://medicaid.gov/Medicaid-CHIP-Program-Information/By-Topics/Quality-of-Care/Adult-Health-Care-Quality-Measures.html>. Published 2015. Accessed October 8, 2015.

9. Centers for Medicare & Medicaid Services. Quality measures. <https://www.cms.gov/Medicare/Quality-Initiatives-Patient-Assessment-Instruments/QualityMeasures/index.html>. Published 2015. Accessed October 8, 2015.

10. Healthmonix. 2015 CMS PQRS individual measures. <https://www.pqrspro.com/education/measures/2015-pqrs-individual-measures/>. Published 2015. Accessed October 8, 2015.

## المراجع

1. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv.* 1998;49(2):196–201.
2. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: Epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry.* 2013;12(3):216–226.
3. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granstrom O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: Factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013;3(4):200–218.
4. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: A comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(10):892–909.
5. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161(4):692–699.

23. Predmore Z, Mattke S, Horvitz-Lennon M. Improving antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: Savings for states. *Psychiatr Serv*. 2015;66(4):343–345.
24. Faries DE, Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Kinon BJ. Clinical and economic ramifications of switching antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2009;9:54.
25. Lin I, Muser E, Munsell M, Benson C, Menzin J. Economic impact of psychiatric relapse and recidivism among adults with schizophrenia recently released from incarceration: A Markov model analysis. *J Med Econ*. 2015;18(3):219–229.
26. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1995;21(3):419–429.
27. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: A critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1785–1804.
28. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: A systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):975–983.
29. Crumlish N, Whitty P, Clarke M, et al. Beyond the critical period: Longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009;194(1):18–24.
30. Harris MG, Henry LP, Harrigan SM, et al. The relationship between duration of untreated psychosis and outcome: An eight-year prospective study. *Schizophr Res*. 2005;79(1):85–93.
31. Addington J. The promise of early intervention. *Early Interv Psychiatry*. 2007;1(4):294–307.
32. Van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: A 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(10):2057–2066.
33. Stahl SM. Long-acting injectable antipsychotics: Shall the last be first? *CNS Spectrums*. 2014;19(01):3–5.
34. Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;176(2–3):109–113.
35. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, et al. The cost of relapse and the predictors of relapse in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2010;10:2.
11. Department of Health and Human Services. 2014 annual report on the quality of health care for adults enrolled in Medicaid. <http://medicaid.gov/medicaid-chip-program-information/by-topics/quality-of-care/downloads/2014-adult-sec-rept.pdf>. Published 2014. Accessed October 8, 2015.
12. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. Assessment of adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the Expert Consensus Guidelines. *J Psychiatr Pract*. 2010;16(1):34–45.
13. Byerly M, Fisher R, Whatley K, et al. A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2005;133(2):133–129(3-).
14. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487–497.
15. Arango C, Kapur S, Kahn RS. Going beyond “trial-and-error” in psychiatric treatments: OPTiMiSE-ing the treatment of first episode of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):546–548.
16. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209–1223.
17. Mortimer A, Singh P, Shepherd C, Puthirayackal J. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010;4(1):49–55.
18. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789–796.
19. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: A systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(2):63–76.
20. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;50(11):898–911.
21. Gören JL, Meterko M, Williams S, et al. Antipsychotic prescribing pathways, polypharmacy, and clozapine use in treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2013;64(6):527–533.
22. Briesacher BA, Limcangco MR, Simoni-Wastila L, et al. The quality of antipsychotic drug prescribing in nursing homes. *Arch Intern Med*. 2005;165(11):1280–1285.

50. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm County, Sweden: Cohort study. *BMJ (International Edition)*. 2000;321(7259):483.
51. Blomqvist AG, Leger PT, Hoch JS. The cost of schizophrenia: Lessons from an international comparison. *J Ment Health Policy Econ*. 2006;9(4):177–183.
52. Salize HJ, McCabe R, Bullenkamp J, et al. Cost of treatment of schizophrenia in six European countries. *Schizophr Res*. 2009;111(177–70):(3-.
53. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):279–293.
54. Grover SGS, Avasthi A, Subho Chakrabarti P, Chakrabarti S. Cost of illness of schizophrenia. *J Pak Psychiatr Soc*. 2006;3(1):12–20.
55. Goeree R, Farahati F, Burke N, et al. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(12):2017–2028.
56. Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry*. 2006;66(9):1122–1129.
57. Halfhill TR. Tom's inflation calculator. JavaScript (Version 2.04). [http://www.halfhill.com/inflation\\_js.html](http://www.halfhill.com/inflation_js.html). Accessed October 21, 2015. Published 2015.
58. Lopez LV, Kane JM. Plasma levels of second-generation antipsychotics and clinical response in acute psychosis: A review of the literature. *Schizophr Res*. 2013;147(2–3):368–374.
59. Conca A, Schmidt E, Pastore M, Hiemke C, Duffy D, Giupponi G. Therapeutic drug monitoring in Italian psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(6):259–262.
60. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(6):195–235.
61. Lopez LV, Kane JM. Recommendations for the monitoring of serum concentrations of antipsychotic drugs in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(9):1249–1250.
62. McCutcheon R, Beck K, Bloomfield MA, Marques TR, Rogdaki M, Howes OD. Treatment resistant or resistant to treatment? Antipsychotic plasma levels in patients with poorly controlled psychotic symptoms. *J Psychopharmacol*. 2015.
63. Perry PJ, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(6):472–477.
36. Hong J, Windmeijer F, Novick D, Haro JM, Brown J. The cost of relapse in patients with schizophrenia in the European SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcomes) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(5):835–841.
37. Lafeuille MH, Gravel J, Lefebvre P, et al. Patterns of relapse and associated cost burden in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics. *J Med Econ*. 2013;16(11):1290–1299.
38. Marcus SC, Olfson M. Outpatient antipsychotic treatment and inpatient costs of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008;34(1):173–180.
39. Fazel S, Wolf A, Palm C, Lichtenstein P. Violent crime, suicide, and premature mortality in patients with schizophrenia and related disorders: A 38-year total population study in Sweden. *The Lancet Psychiatry*. 2014;1(1):44–54.
40. Mangalore R, Knapp M. Cost of schizophrenia in England. *J Ment Health Policy Econ*. 2007;10(1):23.
41. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30(1):67–76.
42. Murray CJ, Lopez AD, eds. *The global burden of disease*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
43. Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis*. [http://www.cdc.gov/pcd/issues/2006/apr/05\\_0180.htm](http://www.cdc.gov/pcd/issues/2006/apr/05_0180.htm). Published 2006.
44. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000;177:212–217.
45. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2013;382(9904):1575–1586.
46. Murphy JM. Psychiatric labeling in cross-cultural perspective. *Science*. 1976;191(4231):1019–1028.
47. Weinberger DR, Harrison PJ. *Schizophrenia*. Third ed. Oxford, U.K.: Wiley-Blackwell; 2011.
48. Maj M. Physical health care in persons with severe mental illness: A public health and ethical priority. *World Psychiatry*. 2009;8(1):1–2.
49. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry*. 1998;173:11–53.

78. Suzuki H, Gen K, Otomo M, et al. Relationship between the plasma concentration of paliperidone and the clinical and drug-induced extrapyramidal symptoms in elderly patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(3):244–250.
79. Patel MX, Bowskill S, Couchman L, et al. Plasma olanzapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 19992009-. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(4):411–417.
80. Nikisch G, Baumann P, Oneda B, et al. Cytochrome P450 and ABCB1 genetics: Association with quetiapine and norquetiapine plasma and cerebrospinal fluid concentrations and with clinical response in patients suffering from schizophrenia. A pilot study. *J Psychopharmacol.* 2011;25(7):896–907.
81. Tsutsumi C, Uchida H, Suzuki T, et al. The evolution of antipsychotic switch and polypharmacy in natural practice—A longitudinal perspective. *Schizophr Res.* 2011;130(1–3):40–46.
82. Lin J, Wong B, Offord S, Mirski D. Healthcare cost reductions associated with the use of LAI formulations of antipsychotic medications versus oral among patients with schizophrenia. *J Behav Health Serv Res.* 2013;40(3):355–366.
83. Velligan D, Mintz J, Maples N, et al. A randomized trial comparing in person and electronic interventions for improving adherence to oral medications in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013;39(5):999–1007.
84. Priebe S, Yeeles K, Bremner S, et al. Effectiveness of financial incentives to improve adherence to maintenance treatment with antipsychotics: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2013;347:f5847.
85. Remington G, Foussias G, Agid O. Progress in defining optimal treatment outcome in schizophrenia. *CNS Drugs.* 2010;24(1):9–20.
86. Löffler W, Kilian R, Toumi M, Angermeyer M. Schizophrenic patients' subjective reasons for compliance and noncompliance with neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry.* 2003;36(3):105–112.
87. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. The expert consensus guideline series: Adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(Suppl 4):1–46.
88. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: Update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 1996.
64. Kane J. Personal communication with John Kane. 2015.
65. Hiemke C. Personal communication with Christoph Hiemke. 2015.
66. Howes O. Personal communication with Oliver Howes. 2015.
67. Perry P. Personal communication with Paul Perry. 2015.
68. Law S, Haddad PM, Chaudhry IB, et al. Antipsychotic therapeutic drug monitoring: psychiatrists' attitudes and factors predicting likely future use. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2015:1–10.
69. Best-Shaw L, Gudbrandsen M, Nagar J, Rose D, David AS, Patel MX. Psychiatrists' perspectives on antipsychotic dose and the role of plasma concentration therapeutic drug monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2014;36(4):486–493.
70. Bishara D, Olofinjana O, Sparshatt A, Kapur S, Taylor D, Patel MX. Olanzapine: A systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(3):329–335.
71. Stark A, Scott J. A review of the use of clozapine levels to guide treatment and determine cause of death. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012;46(9):816–825.
72. Varma S, Bishara D, Besag FMC, Taylor D. Clozapine-related EEG changes and seizures: Dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2011;1(2):47–66.
73. Ulrich S, Wurthmann C, Brosz M, Meyer F. The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34(3):227–263.
74. Hansen L, Larsen N-E, Vestergård P. Plasma levels of perphenazine (Trilafon) related to development of extrapyramidal side effects. *Psychopharmacology (Berl).* 1981;74(4):306–309.
75. Spina E, Avenoso A, Facciola G, et al. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl).* 2000;148(1):83–89.
76. Donohue JM, O'Malley JD, Horvitz-Lennon M, Taub AL, Berndt ER, Huskamp HA. Changes in physician antipsychotic prescribing preferences, 2002–2007. *Psychiatr Serv.* 2014;65(3):315–322.
77. Gallini A, Gardette V, Oumouhou N, Andrieu S, Donohue JM. Evolution of general practitioners' preferences for antipsychotics in France, 2003–2010. *Psychiatr Services.* 2015.

## حول هذا المنظور التحليلي

يصف هذا المنظور التحليلي الأساس المنطقي وفرصة استخدام تقنية تشخيصية بنظام نقاط تقديم الرعاية لتحسين تدبير العلاج لمرضى الفصام. نحن نرى أن المعلومات المتاحة من خلال نقاط تقديم الرعاية بشأن مستويات بلازما مضادات الذهان – أي مقدار العقار المنتشر في دم المريض – سينتج عنها رعاية أفضل للمرضى، والتي ستؤدي بدورها إلى صحة أفضل وقيمة أفضل لمنظومة الرعاية الصحية.

نتقدم بجزيل الشكر إلى الأطباء كريستوف هيميكي، وأوليفر هوز، وجون كين، وبول بيرى نظير ما قدموه من مساهمة، وإلى الطبيبين ستيفن ماردر (Stephen Marder)، وأليكساندر يونج (Alexander Young) نظير مراجعتهم لنسخة أولية من هذا البحث. تولى مركز التشخيص Janssen Diagnostics رعاية هذا البحث الذي تم إجراؤه داخل مركز الخدمات الاستشارية الصحية في RAND، وهو الجهة الاستشارية لدى قسم الصحة بمؤسسة RAND. يمكن الاطلاع على ملف تعريفى عن مركز الخدمات الاستشارية الصحية في RAND على الموقع الإلكتروني [www.rand.org/rhas](http://www.rand.org/rhas).

## نبذة عن المؤلفين

**مارسيلا هورفيتز لينون** طبيبة عالمية في مؤسسة RAND وأستاذ جامعي في كلية Pardee RAND للدراسات العليا. وهي عضو كذلك من أفراد الطاقم الطبي في مُرَوِّد الرعاية الصحية Cambridge Health Alliance. وقد أجرت بحثاً في خدمات الصحة العقلية وسياساتها حول جودة الرعاية للبالغين المصابين بأمراض عقلية وكيفية الانتفاع من هذه الرعاية.

**زاكاري بريدemor** هو باحث مساعد في مؤسسة RAND، وتلقى تدريباً في مجالات الكيمياء والصحة العالمية وسياسات الصحة. وقد أجرى بحثاً عن جودة الرعاية لمصابي الفصام وتكليفها.

**سورين ماتكي** عالم أول في مؤسسة RAND، وأستاذ جامعي في كلية Pardee RAND للدراسات العليا، والمدير الإداري لمركز الخدمات الاستشارية الصحية في RAND. يحظى السيد ماتكي بخبرة في تقييم المنتجات والتقنيات الجديدة، وكذلك في النُهُج المبتكرة الخاصة بتنظيم خدمات الرعاية الصحية وتقديمها، خاصةً فيما يتعلق بالرعاية المزمّنة.

## حقوق الطبع والنشر الإلكتروني محدود

هذه الوثيقة والعلامة (العلامات) التجارية الواردة فيها محمية بموجب القانون. يتوفر هذا التمثيل للملكية الفكرية الخاصة بمؤسسة RAND للاستخدام لأغراض غير تجارية حصرياً. يحظر النشر غير المصرّح به لهذا المنشور عبر الإنترنت، يُصرح بنسخ هذه الوثيقة للاستخدام الشخصي فقط. شريطة أن تظل مكمّلة دون إجراء أي تعديل عليها. يلزم الحصول على تصريح من مؤسسة RAND: لإعادة إنتاج أو إعادة استخدام أي من الوثائق البحثية الخاصة بنا – بأي شكل كان – لأغراض تجارية. للمزيد من المعلومات حول تصاريح إعادة الطباعة والربط على المواقع الإلكترونية، الرجاء زيارة صفحة التصاريح في موقعنا الإلكتروني [www.rand.org/pubs/permissions.html](http://www.rand.org/pubs/permissions.html)

مؤسسة RAND هي منظمة بحثية تُعدّ حلواً لتحديات السياسات العامة للمساهمة في جعل المجتمعات حول العالم أكثر أماناً وسلامة وصحة وازدهاراً. مؤسسة RAND هي مؤسسة غير ربحية، حيادية، وملتزمة بالصالح العام.

لا تعكس منشورات مؤسسة RAND بالضرورة آراء عملاء ورعاة الأبحاث الذين يتعاملون معها. RAND® علامة تجارية مسجلة.

للحصول على مزيد من المعلومات حول هذا المنشور، الرجاء زيارة الموقع الإلكتروني [www.rand.org/t/PE174](http://www.rand.org/t/PE174).

[www.rand.org](http://www.rand.org)



© حقوق الطبع والنشر لعام 2017 محفوظة لصالح مؤسسة RAND