

**22.04.07. «Фармакоэпидемиологический анализ применения нейролептиков для лечения больных шизофренией в условиях психиатрического стационара». Диссертационная работа (в сокращении) Кучаевой А.В. на тему:**

**1. Фармакоэпидемиологический анализ применения нейролептиков для лечения больных параноидной шизофренией.**

Проанализировано 3845 листов-вкладышей (в истории болезни) по регистрации нейролептических реакций за 12 месяцев 1960, 2000, 2001 и 2002 годов у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная. Изучено 273 (7%) историй болезни пациентов, принимающих нейролептические средства, в которых был зарегистрирован синдром лекарственного паркинсонизма. Для анализа зависимости выраженности этого синдрома от используемых доз нейролептиков рассчитаны их суммарные суточные дозы по хлорпромазиновому (аминазиновому) эквиваленту. Дозирование нейролептиков было проанализировано с использованием суточных доз (DDD), определенных АТС/DDD классификацией. Далее была осуществлена группировка неврологических двигательных реакций по возрасту (моложе 40 лет, 40-60 лет - пациенты среднего возраста и старше 60 лет), степени их выраженности (классификация AIMS, классификация Авруцкого Г.Я.), и использованным препаратами. Результаты обработаны статистически.

Все пациенты были распределены по нозологической принадлежности заболевания. Пациенты с диагнозом шизофрения параноидная составили наиболее значительный и в то же время наиболее курабельный контингент, что согласуется с данными литературы.

Из 385 пациентов в 1960 году у 23 (6 %) развились неврологические двигательные реакции, из 1275 пациентов в 2000 году у 99 (8 %), из 1152 пациентов в 2001 году у 84 (7 %) и из 1033 пациентов в 2002 году у 67 (7 %).

Средние суточные дозы нейролептиков (в пересчёте на хлорпромазин внутрь), вызывающие лёгкие и умеренные неврологические двигательные реакции во все годы изучения были статистически неразличимы. Лёгкие неврологические двигательные реакции развивались при небольшой суммарной нейролептической нагрузке (Приложение 1,3,5,7). Умеренные неврологические двигательные реакции развивались при максимальных средних суточных дозах нейролептиков (в пересчёте на хлорпромазин внутрь) (Таблица 1,3,5). Средние суточные дозы, вызывающие выраженные неврологические двигательные реакции в 2000 и 2001 году различались и развивались при высоких средних суточных дозах нейролептиков (в пересчёте на хлорпромазин внутрь) (Приложение 3, 5). Дозозависимость наблюдалась только в 2000 году, когда с увеличением дозы нейролептиков нарастала выраженность неврологических двигательных реакций (коэффициент корреляции -  $R=0,921541$ ). В 2002 году отмечалась умеренная положительная корреляция ( $R=0,691546$ ). В 2001 году дозозависимость отсутствует, отмечалась сильная отрицательная корреляция ( $R=0,92509$ ). Таким образом, не всегда степень выраженности неврологических двигательных реакций зависела от дозы нейролептика.

Впервые было обнаружено, что все степени выраженности (лёгкие, умеренные, выраженные) неврологические двигательные реакции проявлялись чаще у женщин 163 случая (60%), чем у мужчин 110 случаев (40%). При этом в 2000 году, средняя суточная доза, вызывающая лёгкие неврологические двигательные реакции у мужчин была достоверно выше и составила  $1487 \pm 51$  мг/сутки, а у женщин  $1179 \pm 53$  мг/сутки, что говорит о большей устойчивости мужчин к воздействию нейролептической терапии (Приложение 1). Большая частота проявления неврологических двигательных реакций у женщин, вероятно, связана с половым диморфизмом. Так, эстрогены, вырабатываемые у женщин фолликулами яичников, взаимодействуют с D-рецепторами мезолимбической системы мозга,

возможно, частично блокируя их, что в свою очередь и привело к развитию неврологических двигательных реакций.

Достоверно отличались в 2002 году средние суточные дозы нейролептиков (в пересчёте на хлорпромазин внутрь), вызвавшие умеренные неврологические двигательные реакции у мужчин и женщин (Приложение 5). Подразделение больных по возрастным группам отражало основные представления о различном характере течения заболеваний в разные возрастные периоды и, соответственно разные подходы к их лечению.

Нейролептики у пожилых пациентов были применены чаще: 79 случаев (58%), чем у пациентов молодого возраста 57 случаев (41%). Если в среднем и молодом возрасте нейролептики назначали преимущественно для лечения эндогенных психических заболеваний, таких как шизофрения, то для пожилого контингента этот список расширялся за счет состояний, в которых психотические симптомы являются как бы вторичными по отношению к основному заболеванию. Сочетание факторов физиологического старения с наличием большого числа хронических заболеваний и имеющейся полипрагмазией приводит к изменению стандартной фармакодинамики и фармакокинетики нейролептиков, следствием чего являются часто неожиданные для врача результаты психофармакотерапии - изменение ожидаемого терапевтического профиля известного препарата в сторону как ослабления, так и усиления его лечебного эффекта;

- снижение уровня безопасности применения нейролептиков с увеличением частоты развития острых и хронических осложнений и побочных эффектов.

Так, с увеличением возраста пациентов повышалась чувствительность к нейролептической терапии. В 2000 году лёгкие неврологические двигательные реакции у мужчин младше 40 лет возникали при средней суточной дозе нейролептиков (в пересчёте на хлорпромазин внутрь)  $1936 \pm 129$  мг/сутки, которая была достоверно больше, чем у мужчин старше 60 лет, у которых она составила  $1100 \pm 115$  мг/сутки. Следовательно, неврологические двигательные реакции у пациентов старше 60 лет возникали

при небольших средних суточных дозах нейролептиков (в пересчёте на хлорпромазин внутрь). Изменение процессов всасывания, распределения, метаболизма и выведения нейролептиков у пожилых приводят к увеличению концентрации препаратов в крови и удлинению периода их действия, а значит, для достижения такого же, как и для более молодых больных, терапевтического эффекта у пациентов этой группы требуются более низкие дозы нейролептиков и более редкий режим приема в течение дня.

Интересно отметить, что в 2002 году (Приложение 5) лёгкие неврологические двигательные реакции были выявлены у мужчин младшей возрастной группы при более высокой средней суточной дозе нейролептиков, которая составила -  $2932 \pm 489$  мг/сутки, и была достоверно выше, чем у мужчин в старшей возрастной группе, у которых она составила 976 мг/сутки. Это может быть связано с конкретным возрастным периодом и психофизиологическими особенностями пациентов младшей возрастной группы, которые определяют чувствительность организма к лечению и его переносимость. Чем младше ребёнок, тем более ограничены возможности лекарственной терапии, так как не исключены парадоксальные реакции, в данном случае резистентность к нейролептикам. У пациентов младшей возрастной группы отмечались такие побочные эффекты как коллаптоидные состояния, связанные с присущей подростковому возрасту вегетативной лабильностью, а также с большой двигательной активностью подростков, склонностью резко менять позу.

С увеличением стажа приёма нейролептиков, требуются значительно меньшие дозы нейролептиков для возникновения неврологических двигательных реакций. В 2002 году при стаже приёма нейролептиков более 10 лет, средняя суточная доза нейролептиков, вызывающая умеренные неврологические двигательные реакции, составила  $918 \pm 52$  мг/сутки, при стаже менее 5 лет  $1762 \pm 227$  мг/сутки ( $P < 0,05$ ). (Приложение 5). Эта тенденция прослеживается во все годы и наблюдается при развитии всех степеней выраженности неврологических двигательных реакций, это, вероятно, связано со снижением плотности дофаминовых рецепторов и

изменением характера действия нейролептиков на нейротрансмиттерные системы мозга с увеличением стажа приёма нейролептиков. (Приложение 1,3,5).

По литературным данным, психиатры частных клиник, в среднем, прописывают нейролептики кратность применения которых, составляет 1,3 в сутки, а психиатры стационаров - стабильно 3 раза в сутки. В нашем исследовании кратность приема нейролептиков во все годы изучения и при всех формах шизофрении составляла 3 раза в сутки, что согласуется с данными литературы.

Нейролептические препараты, используемые для лечения шизофрении параноидной, а также частота назначения нейролептиков в процентном отношении от суммарной нейролептической нагрузки представлены в приложении 2,4,6,8. Наиболее часто используемыми нейролептиками были галоперидол, трифлуоперазин, хлорпромазин, клозапин, реже всего использовались тиоридазин и левомепромазин. (Приложение 2,4,6,8).

Монотерапия в лечении шизофрении параноидной использовалась редко: в 3 % случаев при применении галоперидола, в 2% случаев при применении кветиапина, хлорпромазина, клозапина и в 1% случаев при применении тиоридазина. Причём, вероятнее всего, тиоридазин в низкой дозировке  $743 \pm 120$  мг/сутки (в пересчёте на хлорпромазин внутрь), что составляет  $0,16 \pm 0,03$  DDD-УСД - установленная суточная доза) не оказывал и не мог оказывать антипсихотического эффекта, а использовался для получения седативного эффекта. (Приложение 2,4,6,8).

В большинстве случаев использования нейролептиков имела место политерапия, при этом суммарная нейролептическая нагрузка была велика. (Приложение 2,4,6,8). Среднее число нейролептиков на одного больного с неврологическими двигательными реакциями составило 3.2 нейролептика. Нейролептики: галоперидол, хлорпромазин, трифлуоперазин, флупентиксол, левомепромазин использовали в дозах в два раза превышающих DDD-УСД.

Также применяли нейролептики в дозах меньших, чем DDD-УСД: тиоридазин, клозапин, хлорпротиксен, сульпирид.

Наиболее частые комбинации нейролептиков при лечении шизофрении параноидной, с усреднёнными за все годы суточными дозами в единицах DDD (приведёнными в скобках): галоперидол (2 DDD) + клозапин (0,75 DDD) + хлорпромазин (1,5 DDD); галоперидол (2 DDD) + трифтазин (2 DDD) + азалептин (0,75 DDD); хлорпромазин (1,5 DDD) + клозапин (0,75 DDD); трифлуоперазин (2 DDD) + клозапин (0,75 DDD); (Таблицы 2,4,6,8). Одновременное назначение нескольких нейролептических средств привело к увеличению риска возникновения осложнений и побочных явлений, и не позволило подобрать наиболее эффективный для данного больного препарат. Взаимодействие некоторых нейролептиков неблагоприятно влияет на их действие: возможно, хлорпромазин и некоторые другие нейролептики, воздействуя на ферменты цитохром Р-450, изменяют метаболизм клозапина, и приводят к снижению его концентрации в крови. Нейролептик клозапин был назначен в дозе меньшей, чем DDD-УСД (0,75 DDD), а в комбинации с другими нейролептиками эффект его ещё больше уменьшился. Таким образом, назначение нескольких нейролептиков часто бывает необходимым, однако, присоединять следующий нейролептик следует, лишь четко обосновав необходимость комбинированной терапии.

Наблюдаемые у больных неврологические побочные эффекты терапии имели легкие, средние и выраженные степени, стабильно проявляясь в течение 4-х дней и более. Чаще всего проявлялись умеренные неврологические двигательные реакции (AIMS-24) в средней возрастной группе (Приложение 1,3,5,7,8). Неврологическими реакциями в данном случае страдали 59 (54%) женщин и 50 (46%) мужчин.

Сопутствующими побочными эффектами, которые чаще всего возникали на фоне нейролептической терапии были: акатизия (35%), тремор верхних и нижних конечностей (22%), гипомимия «маскообразное лицо» (14%), гиперсаливация (10%), гипертонус мышц (8%), скованность общая (мышц

лица) (5%), орофасциальные движения (3%), сальность кожных покровов (3%),.

В 1960 году для лечения шизофрении параноидной применяли один нейролептик - хлорпромазин; умеренных и выраженных неврологических двигательных реакций не было, а лёгкие неврологические двигательные реакции возникали при средней суточной дозе нейролептиков (в пересчёте на хлорпромазин внутрь)  $1005 \pm 486$  мг/сутки.

У большинства больных 212 (87%) с шизофренией параноидной нейролептики применялись на фоне тригексифенидила (циклодола) (4мг/сутки). В большинстве случаев нейролептик, вызвавший нейролепсию легкой (AIMS-8) и средней (AIMS-24) степени тяжести не отменяли, а увеличивали дозу циклодола. Если нейролептик вызывал неврологические двигательные реакции выраженной (AIMS-32) степени тяжести, назначали высокие дозы тригексифенидила в сочетании с ноотропами, уменьшали дозу принимаемых нейролептиков, назначали препараты с минимальной экстрапирамидной активностью (атипичные нейролептики: кветиапин, рисперидон), либо отменяли нейролептик.

Данная тактика лечения, возможно, связана с незнанием механизма действия данного препарата и возможностями развития побочных эффектов. Дозы циклодола, необходимые для купирования неврологических двигательных реакции, возникающих при одних и тех же дозах нейролептика, значительно отличаются за счет разной чувствительности больных к побочным эффектам нейролептиков. Тригексифенидил может усилить возбуждение или бессонницу, вызвать ряд других побочных явлений, а в больших дозах, привести к возникновению лекарственного делирия («артановый делирий»). Поэтому встречающаяся практика назначения в Республиканской клинической психиатрической больнице стандартной дозы тригексифенидила (циклодола) одновременно с началом и на протяжении всего периода приема нейролептика не всегда оправдана.

Отмечается возрастание суммарной нейролептической нагрузки у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная в 2000 - 2002 годах по сравнению с 1960 годом. Превышение высших средних суточных доз нейролептиков (в пересчёте на хлорпромазин внутрь) говорит о нерациональном использовании лекарственных средств. В лечении шизофрении параноидной доминирует политерапия.

Таким образом, зависимость эффективности и безопасности нейролептиков от используемых доз - вопрос, до сих пор нерешенный. Для многих нейролептических препаратов отсутствует линейная зависимость между используемой дозой и антипсихотическим эффектом, в то время как гипотензия и гипотермия являются дозозависимыми побочными эффектами (на этом основано динамическое измерение температуры и артериального давления в клинике у психически больных пациентов).

Большая чувствительность к нейролептической терапии при шизофрении параноидной выявлена у женщин.

Чем старше пациент, тем меньшая средняя суточная доза нейролептиков (в пересчёте на хлорпромазин внутрь) требуется для достижения терапевтического эффекта и возникновения неврологических двигательных реакции различной степени выраженности.

С увеличением стажа приёма нейролептических препаратов, требуются меньшие дозы нейролептиков для возникновения неврологических двигательных реакций и достижения терапевтического эффекта.



**Средние суточные дозы нейролептиков / в пересчете на хлорпромазин внутрь/, вызывающие экстрапирамидные лекарственные реакции разной степени выраженности у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная в зависимости от пола, возраста и стажа приёма нейролептиков. 2000 год.**

	Лёгкие нейролептические реакции AIMS-8						Умеренные нейролептические реакции AIMS-24						Выраженные нейролептические реакции AIMS-32					
С/с доза	1700 ± 312 ( 32 чел)						1934 ± 172 ( 41 чел)						2439 ± 181* ( 26 чел)					
пол	М (10)			Ж (23)			М (18)			Ж (23)			М (7)			Ж (19)		
С/с доза	1487 ± 51 *			1179 ± 53 *			2664 ± 268			1893 ± 89			2757 ± 476			2484 ± 358		
Возраст	<40 (3)	40-60 (4)	≥60 (3)	<40 (7)	40-60 (11)	≥60 (5)	<40 (5)	40-60 (8)	≥60 (6)	<40 (3)	40-60 (17)	≥60 (3)	<40 (1)	40-60 (3)	≥60 (3)	<40 (5)	40-60 (8)	≥60 (6)
С/с доза	1936 ± 129*	1597 ± 223	1100 ± 115*	1390 ± 209	1281 ± 115	1078 ± 167	1979 ± 143	2829 ± 68	1509 ± 193	2103 ± 208	2072 ± 113	1371 ± 156	1367	1267 ± 257	567 ± 286	735 ± 78	1148 ± 153	665 ± 127
Стаж приёма НЛ	<5 лет (8)		5-10 лет (13)		≥10 лет (11)		<5 лет (13)		5-10 лет (18)		≥10 лет (10)		<5 лет (7)		5-10 лет (12)		≥10 лет (7)	
С/с доза	2321 ± 211		1994 ± 189		921 ± 57		1899 ± 490		1265 ± 335		1007 ± 181		2687 ± 371		1141 ± 304		980 ± 68	

- - P < 0,05- при сравнении показателей в группе пациентов различного пола, возраста, различной степени выраженности неврологических двигательных реакции

Таблица 2.

**Использование суточных доз DDD-УСД, определенных АТС/DDD классификацией, с определением средних суточных доз нейролептиков / в пересчете на хлорпромазин внутрь/, вызывающих экстрапирамидные лекарственные реакции разной степени выраженности у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная (2000 год)**

Степень выраженности		Лёгкие		Умеренные		Выраженные	
политерапия	Нейролептические препараты	DDD	С/с дозы нл в пересчёте на хлорпромазин	DDD	С/с дозы нл в пересчёте на хлорпромазин	DDD	С/с дозы нл в пересчёте на хлорпромазин
	Галоперидол (24,7%)	2,13 ± 0,54	1245 ± 379	3,03 ± 0,14	3250 ± 238	3,39 ± 0,15	2754 ± 249
	Хлорпромазин (19,6%)	1,04 ± 0,22	1117 ± 229	2,03 ± 0,22	2053 ± 399	1,04 ± 0,72	1638 ± 520
	Тиоридазин (1,4%)	0,22 ± 0,05	353 ± 101	0,23 ± 0,03	847 ± 107	0,13 ± 0,07	644 ± 121
	Трифлуоперази (21,5%)	1,74 ± 0,4	1357 ± 376	3,01 ± 0,8	3169 ± 294	2,02 ± 0,3	2365 ± 179
	Клозапин (17,6%)	0,58 ± 0,05	947 ± 280	1,03 ± 0,48	1183 ± 396	0,94 ± 0,29	1969 ± 437
	Флупентиксол (3,4%)	3,05 ± 0,69	2712 ± 412	3,19 ± 0,79	2928 ± 412	1,2 ± 0,6	1531 ± 141
	Хлорпротиксен (2,7%)	0,62 ± 0,03	805 ± 69	0,60 ± 0,01	853 ± 181	0,32 ± 0,03	937 ± 96
	Сульпирид (1,6%)	0,58 ± 0,07	912 ± 64	0,52 ± 0,17	958 ± 49	0,27 ± 0,03	895 ± 292
	Тиопроперазин (1,6%)	1,03	1280	1,46	1033 ± 187	0,89 ± 0,18	1049 ± 102
	Зуклопентксол (1,7%)	1	1156 ± 152	1,2	1043 ± 234	1,1 ± 0,23	1267 ± 321
	Левомепромазин (1,3%)	1,45 ± 0,04	1290 ± 520	2,34 ± 0,43	2659 ± 278	1,09 ± 0,21	1465 ± 420
монотерапия	НЛ препараты						
	Галоперидол (3%)	2,03 ± 0,03	2521 ± 361				
	Хлорпротиксен (2%)					0,21 ± 0,01	632 ± 102

Таблица 3.

**Средние суточные дозы нейролептиков / в пересчете на хлорпромазин внутрь/, вызывающие экстрапирамидные лекарственные реакции разной степени**

	Лёгкие нейролептические реакции AIMS-8		Умеренные нейролептические реакции AIMS-24		Выраженные нейролептические реакции	
С/с доза	2002 ± 190 ( 28 чел)		1859 ± 390 ( 37 чел)		1562 ± 182* ( 19 чел)	
пол	М (11)	Ж (17)	М (19)	Ж (18)	М (7)	Ж (12)
С/с доза	1328 ± 506	1273 ± 231	2217 ± 241	1983 ± 207	2321 ± 412	2178 ± 237

**выраженности у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная в зависимости от пола, возраста и стажа приёма нейролептиков. 2001 год**

Возраст	<40 (3)	40-60 (4)	≥60 (4)	<40 (4)	40-60 (6)	≥60 (7)	<40 (4)	40-60 (9)	≥60 (6)	<40 (3)	40-60 (9)	≥60 (6)	<40 (3)	40-60 (3)	≥60 (1)	<40 -	40-60 (8)	≥60 (5)									
С/с доза	1936*	1300	1100*±	1271	1207	1006	2742	3051	1843	1943	1482 ±	1275	1493	1365	486		2570±2	1178									
	129	± 301	115	± 56	± 364	± 280	± 397	± 89	± 274	± 571	249	± 74	± 640	± 589		-	08	± 344									
	Степень выраженности			Лёгкие			Умеренные			Выраженные																	
политерапия	Нейролептические препараты			DDD			С/с дозы нл в			DDD			С/с дозы нл в														
Стаж приема НЛ	<5 лет			5-10 лет			≥10 лет			<5 лет			5-10 лет			≥10 лет											
	(7)			(9)			(12)			(11)			(5)			(8)			(6)								
	Галоперидол (24,7%)			2,13 ± 0,54			1245 ± 379			3,03 ± 0,14			3250 ± 238			3,39 ± 0,15			2754 ± 249								
С/с доза	2158 ± 352			1760 ± 216			841 ± 66			1665 ± 358			1003 ± 236			914 ± 79			2530 ± 286			1034 ± 3368			743 ± 195		

\* - P < 0,05 при сравнении показателей в группе пациентов различного возраста, различной степени выраженности неврологических двигательных реакций.

Таблица 4  
Использование суточных доз (DDD), определенных АТС/DDD системой с определением средних суточных доз нейролептиков / в пересчете на хлорпромазин внутрь/, вызывающих экстрапирамидные лекарственные реакции разной степени выраженности у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная (2001 год)

	Хлорпромазин (19,6%)	1,04 ± 0,22	1117 ± 229	2,03 ± 0,22	2053 ± 399	1,04 ± 0,72	1638 ± 520
	Тиоридазин (1,4)	0,22 ± 0,05	353 ± 101	0,23 ± 0,03	847 ± 107	0,13 ± 0,07	644 ± 121
	Трифлуоперази (21,5%)	1,74 ± 0,4	1357 ± 376	3,01 ± 0,8	3169 ± 294	2,02 ± 0,3	2365 ± 179
	Клозапин (17,6%)	0,58 ± 0,05	947 ± 280	1,03 ± 0,48	1183 ± 396	0,94 ± 0,29	1969 ± 437
	Лёгкие нейролептические реакции AIMS-8	3,05 ± 0,69	2712 ± 412	Умеренные нейролептические реакции AIMS-8	3,19 ± 0,79	Выраженные нейролептические реакции AIMS-32	1,2 ± 0,6
	Флупентиксол (3,4%)						
	Хлорпротиксен (2,7%)	0,62 ± 0,03	805 ± 69	0,60 ± 0,01	853 ± 181	0,32 ± 0,03	937 ± 96
	Сульпирид (1,6%)	0,58 ± 0,07	912 ± 64	0,52 ± 0,17	958 ± 49	0,27 ± 0,03	895 ± 292
	Тиопроперазин (1,6%)	1,03	1280	1,46	1033 ± 187	0,89 ± 0,18	1049 ± 102
	Зуклопентксол (1,7%)	1	1156 ± 152	1,2	1043 ± 234	1,1 ± 0,23	1267 ± 321
	Левомепромазин (1,3%)	1,45 ± 0,04	1290 ± 520	2,34 ± 0,43	2659 ± 278	1,09 ± 0,21	1465 ± 420
монотерапия	НЛ препараты						
	Галоперидол (3%)	2,03 ± 0,03	2521 ± 361				
	Хлорпротиксен (2%)					0,21 ± 0,01	632 ± 102

Таблица 5.

**Средние суточные дозы нейролептиков /в пересчете на хлорпромазин внутрь/, вызывающие экстрапирамидные лекарственные реакции разной степени выраженности у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная в зависимости от пола, возраста и стажа приёма нейролептиков. 2002 год**

С/с доза	1368 ± 219 ( 19 чел)						1946 ± 100 ( 31 чел)						1682 ± 76 ( 17 чел)					
пол	М (11)			Ж (8)			М (13)			Ж (18)			М (7)			Ж (10)		
С/с доза	2146 ± 305			1057 ± 479			2283 ± 622*			758 ± 341*			2132 ± 217			1153 ± 164		
Возраст	<40 (3)	40-60 (6)	≥60 (2)	<40	40-60 (5)	≥60 (3)	<40 (6)	40-60	≥60 (6)	<40 (4)	40-60 (9)	≥60 (6)	<40 (2)	40-60 (3)	≥60 (2)	<40 (1)	40-60 (4)	≥60 (5)
Степень выраженности				Умеренные						Выраженные								
С/с доза	2932 ± 489	1054 ± 347	976*	-	1143 ± 274	918 ± 595	1368 ± 369	-	1174 ± 476	1743 ± 546	2275 ± 69	962 ± 226	1493	942 ± 380	756	1128	1103 ± 412	950 ± 354
Стаж приема НЛ	<5 лет (6)		5-10 лет (5)		≥10 лет (8)		<5 лет (12)		5-10 лет (11)		≥10 лет (8)		<5 лет (7)		5-10 лет (6)		≥10 лет (4)	
С/с доза	1974 ± 251		1620 ± 414		810 ± 109		1762 ± 227*		937 ± 213		918 ± 52*		2004 ± 274		1583 ± 364		959 ± 126	

\* - P < 0,05 при сравнении показателей в группе пациентов различного пола, возраста, различного стажа приёма нейролептиков.

Таблица 6.

**Использование суточных доз (DDD), определенных АТС/DDD системой с определением средних суточных доз нейролептиков / в пересчете на хлорпромазин внутрь/, вызывающих экстрапирамидные лекарственные реакции разной степени выраженности у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная (2002 год)**

политерапия	НЛ препараты	DDD	С/с дозы нл в пер. на ам.	DDD	С/с дозы нл в пер. на ам.	DDD	С/с дозы нл в пер. на ам.
	Галоперидол (24,7%)	2,03 ± 0,38	1289 ± 285	3 ± 0,48	2118 ± 379	2,49 ± 0,64	2642 ± 490
	Хлорпромазин (19,6%)	1 ± 0,43	1007 ± 379	2,06 ± 0,98	2004 ± 375	1,03 ± 0,30	1279 ± 259
	Тиоридазин (1,4)	0,35 ± 0,02	479 ± 78	0,73 ± 0,12	578 ± 85	0,67 ± 0,12	665 ± 116
	Трифлуоперази (21,5%)	1,84 ± 0,4	1246 ± 264	2,62 ± 0,54	2354 ± 354	2 ± 0,21	2004 ± 241
	Клозапин (17,6%)	0,43 ± 0,12	713 ± 145	1 ± 0,14	1056 ± 267	0,75 ± 0,3	966 ± 146
	Флупентиксол (3,4%)	2,06 ± 0,53	2542 ± 385	3,05 ± 0,63	2759 ± 218	1,5 ± 0,4	1289 ± 168
	Хлорпротиксен (2,7%)	0,54 ± 0,13	950 ± 64	0,84 ± 0,01	617 ± 184	0,49 ± 0,17	580 ± 85
	Сульпирид (1,6%)	0,42 ± 0,15	589 ± 74	0,68 ± 0,18	927 ± 69	0,86 ± 0,18	857 ± 180
	Тиопроперазин (1,6%)	1	1168	1,46	964 ± 97	0,74 ± 0,14	968 ± 95
	Зуклопентиксол (1,7%)	1	978 ± 154	1	1178 ± 179	1,1 ± 0,43	1174 ± 268
	Левомепромазин (1,3%)	1,57 ± 0,15	1047 ± 428	2 ± 0,13	2128 ± 164	2,09 ± 0,31	1264 ± 365
монотерапия	НЛ препараты						
	Галоперидол (3%)	1,75 ± 0,17	1743 ± 265				
	Клозапин (2%)			0,64 ± 0,31	746 ± 94		

Таблица 7.

**Средние суточные дозы нейролептиков /в пересчете на хлорпромазин внутрь/, вызывающие экстрапирамидные лекарственные реакции разной степени выраженности у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная в зависимости от пола, возраста и стажа приёма нейролептиков. 1960 год**

	Лёгкие нейролептические реакции AIMS-8						Умеренные нейролептические реакции						Выраженные нейролептические реакции								
С/с доза	916 ± 286 ( 23 чел)						-						-								
пол	М (9)			Ж (14)			М-			Ж-			М-			Ж-					
С/с доза	963 ± 348			868 ± 286																	
Возраст	<40 (2)	40-60 (4)	≥60 (3)	<40 (1)	40-60 (7)	≥60 (3)	<40 -	40-60 -	≥60 -	<40 -	40-60 -	≥60 -	<40 -	40-60 -	≥60 -	<40 -	40-60 -	≥60 -			
С/с доза	935	1137 ± 523	856 ± 217	1390	1865 ± 415	475 ± 209															
Стаж приема НЛ	<5 лет (6)		5-10 лет (10)		≥10 лет (7)		<5 лет		5-10 лет		≥10 лет		<5 лет		5-10 лет		≥10 лет				
С/с доза	1010 ± 537		731 ± 164		417 ± 58		-		-		-		-		-		-				
	Лёгкие нейролептические реакции						Умеренные нейролептические реакции						Выраженные нейролептические реакции								
	НЛ препараты			DDD			С/с дозы нл в пер. на ам.			DDD			С/с дозы нл в пер.			DDD			С/с дозы нл в пер. на ам		
политерапия	-			-			-			-			-			-			-		
монотерапия	Хлорпромазин			0,73± 0,12			957± 295			-			-			-			-		



Таблица 8.

Средние суточные дозы нейролептиков / в пересчете на хлорпромазин внутрь/, вызывающие экстрапирамидные лекарственные реакции разной степени выраженности у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная на фоне церебрально-органической недостаточности в зависимости от пола, возраста и стажа приёма нейролептиков 2000 год

	Лёгкие нейролептические реакции AIMS-8						Умеренные нейролептические реакции AIMS-24						Выраженные нейролептические реакции AIMS-32					
С/с доза	<b>1020 ± 84*</b> ( 17 чел)						1134 ± 312 ( 25 чел)						-					
пол	М (6)			Ж (11)			М (11)			Ж (14)			-			-		
С/с доза	<b>1739 ± 168*</b>			<b>917 ± 82*</b>			2362 ± 127			1123 ± 412			-			-		
Возраст	<40 (3)	40-60 (3)	≥60 -	<40 (3)	40-60 (6)	≥60 (2)	<40 (2)	40-60 (6)	≥60 (3)	<40 (3)	40-60 (7)	≥60 (4)	<40 -	40-60 -	≥60 -	<40 -	40-60 -	≥60 -
С/с доза	1123 ± 457	1058 ± 389	-	1157 ± 409	1021 ± 63	967	1289	1035 ± 368	609 ± 283	1119 ± 548	2943 ± 92	596 ± 256	-	-	-	-	-	-
Стаж приёма НЛ	<5 лет (6)		5-10 лет (8)		≥10 лет (3)		<5 лет (9)		5-10 лет (9)		≥10 лет (7)		<5 лет		5-10 лет		≥10 лет	
С/с доза	1035 ± 312		984 ± 289		649 ± 283		<b>1562 ± 182*</b>		847 ± 231		<b>2102 ± 190*</b>		-		-		-	

\* - P < 0,05 при сравнении показателей в группе пациентов различного пола, различного стажа приёма нейролептиков, различной степени выраженности неврологических двигательных реакций.

Таблица 9.

**Использование суточных доз (DDD), определенных АТС/DDD системой с определением средних суточных доз нейролептиков / в пересчете на хлорпромазин внутрь/, вызывающих экстрапирамидные лекарственные реакции разной степени выраженности у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная на фоне церебрально-органической недостаточности 2000 год**

Степень выраженности		Лёгкие		Умеренные		Выраженные	
политерапия	НЛ препараты	DDD	С/с дозы нл в пер. на ам.	DDD	С/с дозы нл в пер.	DDD	С/с дозы нл в пер. на ам
	Галоперидол (21.7 %)	1,21 ± 0,12	1121 ± 420	2,02 ± 0,13	1851 ± 372		
	Хлорпромазин (20.4%)	1,03 ± 0,23	1241 ± 351	1,14 ± 0,02	1187 ± 341		
	Тиоридазин (3.4%)	0,17 ± 0,03	153 ± 57	1,03 ± 0,09	451 ± 136		
	Трифлуоперази (19.8%)	1,03 ± 0,7	1247 ± 574	1,02 ± 0,2	1158 ± 473		
	Клозапин (20.1%)	1,02 ± 0,04	1421 ± 488	1,63 ± 0,01	1352 ± 362		
	Флупентиксол (5.6%)	1,5 ± 0,5	1003 ± 461	1,3 ± 0,2	927 ± 316		
	Левомепромазин (2.5%)	1,21 ± 0,23	1412 ± 478	1,36 ± 0,25	1565 ± 421		
	Сульпирид (2.8%)	0,25 ± 0,05	816 ± 89	0,98 ± 0,10	1269 ± 371		
	Тиопроперазин (1.7%)	0,72 ± 0,20	1002 ± 456	0,97 ± 0,41	1290 ± 472		
монотерапия	НЛ препараты						
	Галоперидол (1%)	1,14 ± 0,21	1007 ± 451				
	Клозапин (1%)			0,13 ± 0,02	691 ± 212		

Таблица 10.

Средние суточные дозы нейролептиков / в пересчете на хлорпромазин внутрь/, вызывающие экстрапирамидные лекарственные реакции разной степени выраженности у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная фоне церебрально-органической недостаточности в зависимости от пола, возраста и стажа приёма нейролептиков 2001 год

	Лёгкие нейролептические реакции AIMS-8						Умеренные нейролептические реакции AIMS-24						Выраженные нейролептические реакции AIMS-32					
С/с доза	1178 ± 212* (10 чел)						1358 ± 212 (17 чел)						2283 ± 361* (19 чел)					
пол	М (4)			Ж (6)			М (9)			Ж (8)			М (7)			Ж (12)		
С/с доза	887 ± 151*			2069 ± 218*			2442 ± 362			1998 ± 349			1027 ± 431			925 ± 382		
Возраст	<40 -	40-60	≥60	<40	40-60	≥60	<40	40-60	≥60	<40	40-60	≥60	<40	40-60	≥60	<40	40-60	≥60
		(3)	(1)	(1)	(3)	(2)	(3)	(4)	(2)	(2)	(4)	(2)	(2)	(3)	(2)	(4)	(4)	(4)
С/с доза	-	997 ± 124	647	890	1081 ± 541	941 ± 259	1246 ± 375	2159 ± 451	2009	1049	981 ± 518	388	1267 ± 689	853 ± 386	1639	1157 ± 93*	964 ± 287	425 ± 71*
Стаж приема НЛ	<5 лет (3)		5-10 лет (3)		≥10 лет (4)		<5 лет (6)		5-10 лет (8)		≥10 лет (3)		<5 лет (4)		5-10 лет (10)		≥10 лет (5)	
С/с доза	1074 ± 352		894 ± 254		428 ± 106		1275 ± 490		1065 ± 63		1794 ± 126		1687 ± 439		941 ± 304		317 ± 64	

\* - P < 0,05 при сравнении показателей в группе пациентов различного пола, возраста, различной степени выраженности неврологических двигательных реакций.