

Автореферат Кучаевой А.В. на тему: «Фармакоэпидемиологический анализ применения нейролептиков для лечения больных шизофренией в условиях психиатрического стационара»



29.11.2007

Кучаева Александра Вадимовна

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО  
СТАЦИОНАРА**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

14.00.18 – психиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Казань – 2003

Работа выполнена в Казанской государственной медицинской академии и Казанском государственном медицинском университете.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Лилия Евгеньевна Зиганшина

доктор медицинских наук, профессор. Каусар Камирович Яхин

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Байчурина Африда Загитовна

кандидат медицинских наук Хамитов Рустем Радикович

Ведущее учреждение:

Российский государственный медицинский университет, г. Москва.

Защита состоится \_\_\_\_\_ 2003 года

в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета К.208.034.01 при Казанском государственном медицинском университете. (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного медицинского университета (ул. Бутлерова, 49Б).

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2003 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук,

профессор А.П. Киясов

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

Актуальность проблемы. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (2002 год), в мире насчитывается 45 миллионов больных шизофренией, т.е. приблизительно 1% населения земного шара страдает этим заболеванием (Тиганов А.С., 2000).

Применение психотропных лекарственных средств позволяет достичь контроля над симптомами шизофрении. Прогноз шизофрении во многом зависит от адекватной и своевременно начатой антипсихотической терапии, которая необходима для предотвращения необратимых изменений в структуре личности больного.

Одной из основных проблем психофармакотерапии больных шизофренией является проблема побочных эффектов. Ежегодно у 4-5% пациентов, длительно применяющих нейролептики, развиваются неврологические двигательные реакции, что доставляет массу страданий больным и приводит к социальной или психической инвалидизации (McGrath J.J., Soares K.V., 2000; Ghani S.O., Ahmed W., Marco L.A., 2000; Нисс А. И., Сеид-Рзаев С. М., Трубкович М. Я., 1989). Несмотря на очевидный прогресс в лечении шизофрении, реальная клиническая практика ведения этих больных врачами-психиатрами остается далекой от идеала. В значительной степени это связано со сложившимися стереотипами назначения лекарственных препаратов, страхом перед развитием нежелательных лекарственных реакций, низкой комплаентностью пациентов, высокой стоимостью новых атипичных нейролептиков и др. Важно дифференцированное дозирование нейролептиков пациентам с учетом возраста, пола, индивидуальной чувствительности.

Имеющиеся данные о структуре и длительности назначения лекарственных средств для

лечения психических заболеваний и о развитии побочных эффектов носят разрозненный и противоречивый характер, а качество их часто вызывает сомнение (Прокофьев А.Н., 2001; Almqvist & Wiksell., 1989; Bradley P. B., S. R. Hirsch., 1986). Таким образом, для оптимизации лекарственной терапии психических заболеваний необходимы современные знания о сложившейся модели применения антипсихотических средств в практике психиатрии. В связи с этим возникла необходимость в проведении настоящего исследования.

Цель работы. Разработка фармакоэпидемиологической модели рационального применения нейролептиков для лечения больных шизофренией, в условиях психиатрического стационара.

Задачи исследования:

Изучить частоту и выраженность побочных эффектов при фармакотерапии больных шизофренией в ретроспективном и проспективном исследовании нейролептиков различных групп.

Проанализировать зависимость и выраженность побочных эффектов нейролептиков у больных параноидной шизофренией в зависимости от клинического варианта, суммарной нейролептической нагрузки, пола, возраста больных и стажа приёма нейролептиков.

Провести фармакоэкономический анализ эффективности/безопасности применения нейролептиков различных групп.

Разработать унифицированную карту фармакоэпидемиологического анализа эффективности и рациональности фармакотерапии больных шизофренией нейролептиками. Выработать оптимальные модели назначения нейролептиков в лечении больных шизофренией для формирования протоколов ведения больных и формуляров лекарственных средств.

Научная новизна. Впервые в условиях психиатрического стационара разработана и внедрена фармакоэпидемиологическая модель рациональной фармакотерапии шизофрении. Впервые разработан и внедрен мониторинг безопасности психофармакотерапии, обоснована его эффективность.

Выявлены стереотипы назначения нейролептиков, изучена структура психофармакотерапии шизофрении, варианты недостаточной и избыточной фармакотерапии.

Впервые показана большая уязвимость женщин и пациентов моложе 40 лет к побочному действию нейролептиков.

Установлена частота проявления дозозависимых двигательных реакций.

Впервые проведен сравнительный хронологический анализ эффективности и безопасности фармакотерапии шизофрении и отдельных клинических вариантов в историческом разрезе.

Основные положения, выносимые на защиту

Установлены и количественно описаны особенности развития побочных эффектов нейролептиков у больных шизофренией:

Клиническая форма шизофрении определяет чувствительность/устойчивость пациентов к побочному действию нейролептической терапии.

У пациентов моложе 40 лет с диагнозом шизофрения параноидная с галлюцинаторно-параноидным синдромом при применении галоперидола, клозапина, галоперидола-деканата, хлорпроликсена развитие нейролептических двигательных реакций является дозозависимым.

Женщины более предрасположены к проявлению неврологических двигательных реакций, чем мужчины, при всех изученных формах шизофрении, независимо от используемого нейролептика.

Неврологические двигательные реакции у пациентов старше 60 лет возникают в среднем в 3 раза реже, чем у более молодых пациентов, но при более низкой дозировке нейролептиков.

Внедрение методологии фармакоэпидемиологического анализа эффективности и безопасности фармакотерапии способствует снижению частоты и выраженности нежелательных лекарственных реакций, вызываемых нейролептиками.

Фармакологический мониторинг рациональности фармакотерапии в практике психиатрического стационара позволяет устранить проблемы нерационального использования лекарств, такие как полипрагмазия, злоупотребление антибиотиками и инъекционным введением лекарственных средств.

3. Традиционные нейролептические средства рациональны для купирования острого приступа параноидной шизофрении. Терапия атипичными нейролептиками эффективна в качестве поддерживающего (профилактического) лечения.

Внедрение. Результаты исследований внедрены в лечебно-диагностический процесс Республиканской клинической психиатрической больницы (РКПБ), городской психиатрической больницы.

Разработаны и внедрены в практику РКПБ специальные клинко-эпидемиологические листы-вкладыши (в истории болезни) по регистрации нежелательных лекарственных реакций и оценке рациональности фармакотерапии. Адаптированы и внедрены в практику РКПБ индикаторы назначения лекарственных средств Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в виде листа-вкладыша в историю болезни.

Основные положения работы используются при чтении лекций и проведении занятий на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии, на кафедре психиатрии, психотерапии и наркологии Казанской государственной медицинской академии последипломного образования и на кафедре психиатрии и наркологии Казанского государственного медицинского университета.

Апробация работы. Результаты работы были доложены на конференции «Eurodrug meeting 2001», (Прага, 7–9 июня 2001 г); на внутрибольничной конференции «Нежелательные лекарственные реакции лекарственных средств» (Казань, 2001), научно-практической конференции молодых ученых Казанской государственной медицинской академии (Казань, 2002), X Всероссийском национальном конгрессе «Человек и лекарство», (Москва, 2003). Работа апробирована на совместном заседании кафедры фармакологии, кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии Казанского государственного медицинского университета, кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии Казанской государственной медицинской академии.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ, одна из них в центральной печати.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 4 глав, в которых изложены результаты собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 184 страницах, иллюстрирована 46 таблицами и 19 рисунками. Библиографический список содержит 200 источников, из которых 162 иностранных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Фармакоэпидемиологическое исследование проведено на базе стационара Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ РТ.

1. Фармакоэпидемиологический анализ безопасности применения нейролептиков.

Работа основана на изучении 7475 листов-вкладышей (в истории болезни) по регистрации нежелательных лекарственных реакций за 2000, 2001, 2002 годы у пациентов с диагнозами шизофрения параноидная, шизофрения параноидная, протекающая на фоне

церебрально-органической недостаточности, шизофрения параноидная с галлюцинаторно-параноидным синдромом. Изучено 666 историй болезни пациентов, принимающих нейролептики, в которых были зарегистрированы неврологические двигательные реакции. Для исследования отбирали только те случаи, когда терапия различных форм шизофрении была завершена — в результате лечения была зарегистрирована медикаментозная ремиссия. Возраст больных составил 49 (35 лет (14 - 83)).

Диагнозы заболеваний формулировали в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (Класс 5 МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации) на основе детального изучения медицинской документации и личного обследования проблематичных в отношении диагностической оценки пациентов. Группировка неврологических двигательных реакций проведена по степени их выраженности (классификация AIMS, классификация Авруцкого Г.Я, 1974). К неврологическим двигательным реакциям легкой степени (8 баллов по шкале AIMS) относили: незначительную мышечную скованность и неусидчивость (акатизия); средней степени выраженности или умеренным (24 балла по шкале AIMS) — гипомимию, тремор конечностей, значительную мышечную скованность, тасикинезию с брадикинезией и с монотонной затухающей речью; выраженным неврологическим двигательным реакциям (32 балла по шкале AIMS) — гипотонически-гиперкинетический синдром (экстрапирамидные гиперкинезы, торсионный спазм, хореоформный гиперкинез, тремор, лицевой параспазм), окуломоторные кризы и все вышеперечисленные в их максимальном проявлении.

Для анализа зависимости выраженности неврологических двигательных реакций от используемых доз нейролептиков рассчитаны их суммарные суточные дозы по хлорпромазиновому (аминазиновому) эквиваленту. В соответствии с хлорпромазиновым (аминазиновым) эквивалентом, эффективность всех нейролептиков практически одинакова при применении адекватных доз, уровень которых определяется индивидуальной мощностью антипсихотического действия препарата. В этой связи все нейролептики считаются взаимозаменяемыми. (100 мг хлорпромазина = 1 у.е. аминазинового эквивалента (внутри); (Stephen Bazire Psychotropic Drug Directory: The professionals' pocket handbook & aid memoire.- Quay Books.- 1997., British National Formulary.- 2003.- British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain). Проведён анализ выраженности неврологических двигательных реакций у пациентов с различными формами шизофрении в зависимости от пола, возраста (младше 40 лет, 40-60 лет и старше 60 лет), стажа приёма нейролептиков ((5 лет; 5-10 лет; (10 лет) и использованных препаратов. Изучена структура назначения нейролептиков при различных формах параноидной шизофрении. Дозирование нейролептиков проанализировано с использованием установленных суточных доз (DDD-УСД), определенных АТХ классификацией. Классификация АТХ (Анатомическая/терапевтиче

ская/химическая — Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)), специально разработана для проведения исследований по лекарственной статистике в 1996 г., ежегодно обновляется и используется в качестве принятого стандарта в мировой фармакоэпидемиологической практике. Классификация имеет 5 уровней и предусматривает кодирование терапевтических, фармакологических, химических групп и индивидуальных лекарственных средств (ATC classification index with DDDs, January 2002, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 3rd edition, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway, 2002). Рассмотрены наиболее частые комбинации нейролептиков при лечении различных форм шизофрении, с расчётом суточных доз в единицах DDD, а также варианты монотерапии.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием компьютерной программы Excel 2002. Фармакоэпидемиологический анализ проводили расчётом и

сопоставлением доверительных интервалов для значений усредненных величин, получаемых для различных категорий больных. Вычисляли частоты назначения нейролептических средств различных химических групп в различных суточных дозировках, отдельно по различным категориям больных. Затем вычисляли погрешности усредненных величин и оценивали для них доверительные интервалы, что позволило выявить ранее незамеченные факты, касающиеся возникновения неврологических двигательных реакций у больных различного возраста и пола.

Тем же методом проводили определение доли нейролептических средств различных групп в общей структуре нейролептических препаратов, назначаемых в различных отделениях стационара.

Для оценки степени достоверности различий усредненных показателей за годы наблюдений, был определен уровень статистической значимости —  $p$ , путем вычисления ошибок относительных величин, аналог коэффициента Стьюдента. Достоверными считали различия при уровне статистической значимости 95% ( $p < 0,05$ ).

2. Исследование практики назначения лекарственных средств врачами отделений РКПБ с помощью индикаторов назначения лекарственных средств ВОЗ. Индикаторы назначения лекарственных средств ВОЗ (Smith P.G., and Morrow R. H., 1991) адаптированы и апробированы в виде листов-вкладышей в историю болезни. Истории болезни были отобраны методом случайной выборки из общего числа использованных больных (каждая четная история каждого месяца): 745 листов - вкладышей за 2001 год и 1281 лист-вкладыш за 2002 год.

3. Фармакоэпидемиологическое исследование эффективности/безопасности нейролептиков. Разработана карта фармакоэпидемиологического мониторинга - индивидуальная регистрационная карта, в которой в унифицированной форме регистрировали основные демографические, клинические сведения о больных, а также все назначаемые препараты, их дозировки, кратность приёма, пути введения и длительности лечения, данные о побочных лекарственных реакциях

4. Фармакоэкономическое исследование. Исследование 2002 г. включало элементы экономического анализа. Рассчитана стоимость лечения 100 больных параноидной шизофренией: острого периода, методом минимизации затрат (М.В. Авксентьева., П.А. Воробьев., В.Б. Герасимов., С.Г. Горохова., С.А. Кобина., 2000) по материалам фармакоэпидемиологического исследования, проведенного с помощью разработанных карт-вкладышей в истории болезни. При учете только прямых медицинских затрат, показатель разности затрат СМА (Cost Minimization Analysis) представляет собой разность затрат при использовании традиционной нейролептической терапии и в случае терапии атипичными нейролептиками,  $SMA = DC 1 - DC 2$ , где DC 1 и DC 2 – прямые медицинские затраты при использовании первого и второго метода лечения. Затраты на антидепрессанты, транквилизаторы, витаминные, антигистаминные, ноотропные, сосудистые, антибактериальные, антипаркинсонические средства не учитывали в связи с одинаковой частотой их назначения в обоих случаях. С целью анализа стоимости лечения традиционными нейролептиками и терапией атипичными нейролептиками были вычислены суммарные дозы препаратов на каждый случай, потребовавшиеся для купирования острого приступа параноидной шизофрении. Источником информации о ценах на лекарственные средства служил «Фармацевтический Бюллетень» (справочное приложение к информационно-аналитической газете, № 22., 2002).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Фармакоэпидемиологический анализ безопасности применения нейролептиков. Все пациенты были распределены по нозологической принадлежности заболевания. Таблица 1. Проявление неврологических двигательных реакций у пациентов с

различными формами шизофрении.

Клинический вариант

1960 год

2000 год

2001 год

2002 год

Шизофрения параноидная

6%

8%

7%

6%

n/N

23/385

99/1275

84/1152

67/1033

Шизофрения параноидная на фоне церебрально-органической недостаточности

11%

14%

12%

12%

n/N

19/167

42/306

46/372

54/448

Шизофрения параноидная, с галлюцинаторно-параноидным синдромом

6%

12%

11%

10%

n/N

25/427

77/641

64/609

66/660

Итого за все годы наблюдения

7475 пациентов

\* n - число пациентов, \*\* N - Общее число пациентов

В 2002 году неврологические двигательные реакции при шизофрении параноидной возникали в 6% случаев, при шизофрении параноидной на фоне церебрально-органической недостаточности в 2 раза чаще, в 12% случаев. При шизофрении

параноидной с галлюцинаторно-параноидным синдромом неврологические двигательные реакции в 1960 году, по сравнению с 2000 годом были выявлены в 2 раза реже.

Вне зависимости от используемых нейролептиков, неврологические двигательные реакции всех степеней выраженности, при изученных формах шизофрении, были выявлены чаще у женщин - 385 случаев (58 ( 8%), чем у мужчин - 280 случаев (42 ( 6%). Данная количественная закономерность была выявлена впервые (рис.1).

EMBED Excel.Chart.8 \s \* -  $p < 0,05$  - уровень статистической значимости отклонений от усредненных значений.

Рис. 1. Соотношение случаев проявления неврологических двигательных реакций по полу при различных формах шизофрении (2000-2002гг).

Большая частота проявления неврологических двигательных реакций у женщин, вероятно, связана с половым диморфизмом (D.Yonkers et al., 1992). Так, известно, что эстрогены, вырабатываемые у женщин фолликулами яичников, взаимодействуют с дофаминовыми рецепторами мезолимбической системы мозга (Jacobsen LK, Giedd JN, Berquin PC et al., 1997), возможно, частично блокируя их, что и может приводить к более частому развитию неврологических двигательных реакций.

Так, при всех изученных формах шизофрении, во все годы изучения, средняя суточная доза, вызывающая лёгкие неврологические двигательные реакции, у мужчин была выше и составила 1487 ( 51 мг/сутки (в пересчёте на хлорпромазин внутрь), а у женщин 1179 ( 53 мг/сутки (в пересчёте на хлорпромазин внутрь), что свидетельствует о большей устойчивости мужчин к воздействию нейролептической терапии (рис.2).

EMBED Excel.Chart.8 \s \* -  $p < 0,05$  — уровень статистической значимости отклонений от усредненных значений.

Рис. 2. Средняя суммарная нейролептическая нагрузка, вызвавшая проявление неврологических двигательных реакций, лёгкой степени выраженности у мужчин и женщин, больных параноидной шизофренией (2000-2002гг).

Выявлено, что чем старше пациент, тем меньшая средняя суточная доза нейролептика (в пересчёте на хлорпромазин внутрь) необходима для проявления неврологических двигательных реакций различной степени выраженности.

EMBED Excel.Chart.8 \s

\* -  $p < 0,05$  — уровень статистической значимости отклонений от усредненных значений.

Рис. 3. Средняя суммарная нейролептическая нагрузка, вызвавшая неврологические двигательные реакции у пациентов с параноидной шизофренией в различных возрастных группах.

Изменение фармакокинетики нейролептиков у пожилых, приводящее к увеличению концентрации нейролептиков в крови и тканях, и удлинению их действия, вероятно, могут объяснить установленную количественную закономерность (Jeste D.V., Lacro J.P., 1999). Неврологические двигательные реакции возникали вне зависимости от возраста пациента, анамнез у которых был отягощён экзогенно-органическими вредностями, а также у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная с галлюцинаторно-параноидным синдромом.

При шизофрении параноидной, с увеличением стажа приёма нейролептиков, были необходимы 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 ( 52 мг/сутки (в пересчёте на хлорпромазин внутрь), при стаже менее 5 лет – 1762 ( 227 мг/сутки (в пересчёте на хлорпромазин внутрь) (P ( 0,05).

EMBED Excel.Chart.8 \s \* – p<0,05 — уровень статистической значимости отклонений от усредненных значений.

Рис. 4. Средняя суммарная нейролептическая нагрузка, вызвавшая неврологические двигательные реакции, у пациентов с параноидной шизофренией с различным стажем приёма нейролептиков (2000-2002гг).

Рис. 5. Зависимость степени выраженности неврологических двигательных реакций от суммарной нейролептической нагрузки у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная, галлюцинаторно-параноидный синдром.

Наблюдаемая тенденция, вероятно, связана с изменением плотности дофаминовых рецепторов и, соответственно, изменением характера действия нейролептиков на нейротрансмиттерные системы при увеличении стажа приёма нейролептиков (Gross G., Huber G., 1986). Однако, при наличии у пациента церебрально-органической недостаточности, а также у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная с галлюцинаторно-параноидным синдромом неврологические двигательные реакции возникали вне зависимости от стажа приёма нейролептиков.

При изученных формах шизофрении, для большинства нейролептиков отсутствовала линейная зависимость между суммарной нейролептической нагрузкой и антипсихотическим эффектом. Дозозависимость в большей степени была выявлена у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная с галлюцинаторно-параноидным синдромом, чем при других изученных формах шизофрении (Рисунок 5).

Как свидетельствуют результаты изучения эффективности лечения шизофрении рядом исследователей, что при длительном и бесконтрольном применении нейролептических средств клиническая картина различных форм шизофрении претерпевает ные изменения и становится более резистентной к нейролептической терапии, что и определено авторами как отрицательный психотропный патоморфоз шизофрении. (Еникеев Д., 1977; Munk-Jorgensen P., Mortensen P. B. Brit J Psychiat 1992).

В 2000, 2001, 2002 годах суммарная нейролептическая нагрузка у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная с галлюцинаторно-параноидным синдромом была чрезмерной и в среднем составила 216 мг/сутки (в пересчёте на хлорпромазин внутрь). При параноидной форме шизофрении с ведущим параноидным синдромом суммарная нейролептическая нагрузка была несколько меньше и составила 2547 ( 157 мг/сутки (в пересчёте на хлорпромазин внутрь). При наличии церебрально-органической недостаточности в анамнезе пациентов с шизофренией параноидной суммарная нейролептическая нагрузка составила - 1653 ( 143 мг/сутки (в пересчёте на хлорпромазин внутрь). Использование высоких доз нейролептиков врачами-психиатрами при лечении пациентов с диагнозом шизофрения параноидная с галлюцинаторно-параноидным синдромом связано с резистентностью психотической симптоматики при данной форме шизофрении, а также с использованием нейролептиков в политерапии. (Снежневский А.В., 1962; Weeke A., Stromgren E. Acta Psychiat Scand 1978).

Монотерапия в лечении всех изученных форм шизофрении была использована только в 1-3% случаев. В монотерапии применяли галоперидол, кветиапин, хлорпромазин, клозапин, тиоридазин. Нейролептики, применяемые в монотерапии, в соответствующей эффективной дозе, вызывали меньшее число неврологических двигательных реакций. В политерапии суммарная нейролептическая нагрузка была велика и составила в среднем 2975 ( 201 мг/сутки (в пересчёте на хлорпромазин внутрь). Одновременное назначение нескольких нейролептиков приводило к увеличению риска возникновения нежелательных лекарственных реакций, и не позволяло подобрать наиболее эффективный для данного

больного препарат.

В 1960 году в изученных историях болезни шизофрению по формам не классифицировали. Для лечения шизофрении применяли единственный нейролептик – хлорпромазин. Врачи-психиатры с осторожностью назначали нейролептики, в результате чего умеренных и выраженных неврологических двигательных реакций в 1960 году у пациентов не наблюдали, а лёгкие неврологические двигательные реакции возникали при средней суточной дозе нейролептика хлорпромазина 1005 ( 386 мг/сутки).

2. Исследование практики назначения лекарственных средств врачами отделений РКПБ с помощью индикаторов назначения лекарственных средств ВОЗ.

Индикаторы использования лекарственных средств ВОЗ являются унифицированными объективными и простыми параметрами для измерения использования лекарств и качества предоставления медицинской помощи. Этот метод исследования прост и широко используется в мировой практике для сравнительного анализа рациональности фармакотерапии в различных учреждениях здравоохранения, в различные годы. (Smith P.G., and Morrow R. H; 1991).

Анализ рациональности фармакотерапии проведён в 2001 и 2002 гг. Для сравнения ретроспективно было проанализировано 300 историй болезни за 1960 год.

Основной индикатор назначения лекарственных средств – число лекарств на одного больного в 2001 году составил в среднем 8.3 ( 0,5 препарата на одного больного, в 2002 году этот показатель составил 5.8 ( 0,6 препаратов, в 1960 году 3,2 ( 0,7 препарата).

Индикатор 2 – процент лекарственных средств, назначенных под генерическими наименованиями, в 2001 году составил 56.7%, в 2002 году - 69.1%. В 1960 году все препараты применяли под генерическими наименованиями. Индикатор 3 – процент назначения антибактериальных средств: в 2001 году составил 32.2 %, в 2002 году – 10.6%. В 1960 году антибактериальные средства применяли в 5% случаев. Индикатор 4 – частота случаев парентерального введения препаратов в 2001 году составила 38.8%, в 2002 году 40.8%. В 1960 году парентерально препараты применяли в 31% случаев. Индикатор 5 – процент лекарств, принадлежащих формулярному списку, в 2001 году составил 63.5%. В 2002 году этот показатель был выше - 99.9%. В 1960 году формулярного списка не было. Индикатор 6 – лечение без лекарств – в 2001 году равен 0, в 2002 году без лекарственных средств обошлись 3% пациентов. В 1960 году – 21% пациентов.

В 2000, 2001 и 2002 годах при лечении пациентов с различными формами шизофрении чаще всего прибегали к политерапии нейролептиками, что в результате приводило к большему риску проявления неврологических двигательных реакций. В среднем на одного пациента приходилось 4,7 нейролептика. Монотерапию применяли только в 1 – 3% случаев. При сравнении монотерапии и комбинированного использования нейролептических средств для лечения шизофрении установлено, что монотерапия является более простым и безопасным методом. (Linden M., Shussler G. 1985 цит. по Незнамов Г.Г., 1995; Lee M.S., Kim Y.K., Lee S.K. et al. J Clin Psychopharmacol 1998). Таким образом, внедрение системы мониторинга рациональности фармакотерапии в практику Республиканской клинической психиатрической больницы способствовало уменьшению таких проблем фармакотерапии, как применение нейролептиков в политерапии, полипрагмазия, злоупотребление антибиотиками и инъекционным введением лекарственных средств.

Опубликованных результатов исследований использования лекарственных средств с применением индикаторов ВОЗ в отечественной психиатрической практике до настоящего времени не было.

3. АТХ классификация – в фармакоэпидемиологическом исследовании лечения больных шизофренией нейролептиками.

АТХ классификация принята ВОЗ в качестве основы международной методологии для проведения статистических исследований в области потребления лекарственных средств. Поскольку для получения достоверной информации о потреблении лекарственных

средств следует применять строгие методологические стандарты, возникла необходимость в универсальной единице измерения потребления лекарств. Разработана единица, получившая название «установленная суточная доза (Defined Daily Dose, DDD)»  
Таблица 3. Средние суточные дозы нейролептиков в единицах DDD-УСД, применяемые в политерапии и вызывающие неврологические двигательные реакции различной степени выраженности (2000-2002гг).

Нейролептики

> DDD-УСД (M(m))

Нейролептики

< DDD-УСД (M(m))

галоперидол

3,39 ( 0,56

перфеназин

0,66 ( 0,01

трифлуоперазин

1,8 ( 0,1

клозапин

0,44 ( 0,03

клопиксол акуфаз

1,7 ( 0,3

хлорпротиксен

0,5 ( 0,01

флупентиксол

1,5 ( 0,3

тиоридазин

0,47 ( 0,03

галоперидол-деканоат

1,52 ( 0,3

тизерцин

0,4 ( 0,06

флюфеназин

2,33 ( 0,96

сульпирид

0,21( 0,05

тиопроперазин

2,95 ( 1,24

рисперидон

1,5 ( 0,4

кветиапин

1,33 ( 0,6

хлорпромазин

1,30 ( определению ВОЗ, DDD является «расчетной средней поддерживающей суточной дозой лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых». DDD не аналогична рекомендуемой суточной дозе, которая может существенно зависеть от степени тяжести и характера течения заболевания, массы тела пациента, его этнического происхождения, рекомендаций национальных руководств по медикаментозной терапии и других факторов. (ATC classification index with DDDs, January 2002, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 3 rd edition, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway, 2002).

Все изученные нейролептики в 98% случаев применяли в комбинированной терапии с другими нейролептиками. В 2000-2002 годы изучения, нейролептиком, который наиболее часто вызывал неврологические двигательные реакции, и применялся в дозах в 2-3 раза превышающих DDD-УСД (3.3 DDD), был галоперидол.

В 1960 году применяли единственный нейролептик хлорпромазин (аминазин) в дозе, равной установленной средней суточной DDD-УСД 0,97(0,12. Отмечали проявление только лёгких неврологических двигательных реакций.

EMBED Excel.Chart.8 \s

Рис. 6. Частота проявления неврологических двигательных реакций в зависимости от нейролептика, использованного в политерапии, в% (2000 - 2002 гг).

Чаще всего, неврологические двигательные реакции возникали у пациентов, получавших производное бутирофенона (галоперидол N05AD01 – 534 случая (49%)) и алифатических фенотиазинов (хлорпромазина N05AA01 – 300 случаев (44%)). При применении алифатических фенотиазинов – левомепромазина N05AA02 – только в 15 случаях (26%).

Пиперазиновые производные фенотиазина вызывали неврологические двигательные реакции при применении (трифлуоперазин N05AB06 – 297 случаев (43%), флюфеназин N05AB02 – вызывал неврологические двигательные реакции в 23 случаях (29%), тиопроперазин N05AB08 – 5 случаев (13%), перфеназин N05AB03 – 1 случай (9%)).

Клозапин применяли в дозе меньшей DDD-УСД 0,64 ( 0,11, однако он вызвал 282 (42%) случая развития неврологических двигательных реакций. Химическая группа

тиоксантенов представлена тремя нейролептиками, вызвавшими неврологические двигательные реакции – зуклопентиксолом N05AF05 – 56 случаев (40%), хлорпротиксеном N05AF03 – 48 случаев (36%), флупентиксолом N05AF01 – 47 случаев (34%) (Рис.6). Галоперидол и хлорпромазин чаще других нейролептиков применяют в стационаре для лечения различных форм шизофрении, несмотря на то, что они с наибольшей частотой вызывают неврологические двигательные реакции.

Дозозависимость наблюдали только при приёме галоперидола, клозапина, клопиксола акуфаза, хлорпротиксена, галоперидол-деканата, причём при применении галоперидола, галоперидол-деканата, хлорпротиксена и клозапина дозозависимость была обнаружена у пациентов моложе 40 лет. Во всех остальных случаях отсутствовала линейная зависимость между используемой дозой нейролептика и развитием неврологических двигательных реакций.

Для возникновения неврологических двигательных реакций, во все годы изучения, мужчинам были необходимы большие суточные дозы галоперидола, хлорпромазина (аминазина), клозапина (азалептина), чем женщинам (таблица 4).

Таблица 4. Средние суточные дозы нейролептиков в единицах DDD-УСД у пациентов

разного пола, вызвавшие неврологические двигательные реакции различной степени выраженности (2000-2002гг).

Нейролептики  
Женщины  
DDD-УСД (М(м))  
Мужчины  
DDD-УСД (М(м))

галоперидол  
2,73 ( 0,11\*  
3,48 ( 0,19

хлорпромазин  
1,64 ( 0,2\*  
2,96 ( 0,23

клозапин  
0,12 ( 0,02\*  
0,54 ( \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей женщин и мужчин.

При применении всех нейролептиков неврологические двигательные реакции были выявлены чаще у женщин, чем у мужчин.

У пациентов старше 60 лет при применении галоперидола, хлорпромазина (аминазина), трифлуоперазина (трифтазина), клозапина (азалептина) неврологические двигательные реакции возникали при более низких средних суточных дозах (таблица 5).

Таблица 5. Средние суточные дозы нейролептиков в единицах DDD-УСД у пациентов различных возрастов, вызвавшие неврологические двигательные реакции различной степени выраженности (2000-2002гг).

Нейролептики  
младше 40 лет  
DDD-УСД(М(м))  
40-60 лет  
DDD-УСД(М(м))  
старше 60 лет  
DDD-УСД(М(м))

галоперидол  
2,22 ( 0,5  
2,55 ( 0,3\*  
1,3 ( 0,2\*

хлорпромазин  
1,77 ( 0,06\*  
1,95 ( 0,15  
1,34 ( 0,13\*

трифлуоперазин

1,56 ( 0,2\*  
2,7 ( 0,1  
1,1 ( 0,01\*

клозапин  
0,21 ( 0,01  
0,81( 0,18\*  
0,3 ( 0,02\*

\* -  $p < 0,05$  при сравнении показателей в группе пациентов старше 60 лет с таковыми в других возрастных группах (значок достоверности \* проставлен в обеих сравниваемых группах).

Однако, неврологические двигательные реакции у пациентов старше 60 лет, при применении всех нейролептиков, возникали реже, чем во всех других возрастных группах. С увеличением возраста пациентов повышалась чувствительность к нейролептической терапии. Так, в среднем, у пациентов старше 60 лет, неврологические двигательные реакции возникали при УСД– DDD 0,54 DDD. Все закономерности проявления неврологических двигательных реакций в зависимости от пола, возраста, стажа приема нейролептиков, повторяют закономерности, полученные ранее при пересчете доз нейролептиков на хлорпромазиновый эквивалент.

#### 4. Фармакоэкономический анализ изучения атипичных нейролептиков с позиции эффективности и безопасности.

Метод минимизации затрат используют, когда сравниваемые методы лечения равноэффективны. Может быть применен к оценке лечения параноидной шизофрении в случае применения традиционных и атипичных нейролептиков. (Thornley B., Adams C.E., Awad G. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software).

Для анализа нами была оценена фармакотерапия нейролептиками пациентов с параноидной шизофренией за 2002 год. В расчетах не была учтена стоимость терапии нежелательных лекарственных реакций, наблюдавшихся при нейролептической терапии. Все изучаемые нейролептики, чаще всего, применяли в комбинированной терапии с другими нейролептиками и в дозах в 2-3 раза больших DDD – УСД, что значительно увеличивало стоимость курса терапии нейролептиками.

Наиболее часто встречаемые комбинации нейролептиков, применяемые для купирования острого приступа у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная, представлены в таблице 7.

Купирование острого приступа параноидной шизофрении традиционными нейролептиками, такими как хлорпромазин и галоперидол, происходит в более короткие сроки. Клозапин (азалептин) во время острого приступа параноидной шизофрении применяли для усиления седативного эффекта. Монотерапия традиционными нейролептическими средствами обходится дешевле, чем терапия атипичными нейролептиками.

Таблица 7. Наиболее часто встречаемые комбинации нейролептиков, применяемые для купирования острого приступа у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная. Экономический анализ нейролептиков.

Комбинация нейролептики  
Стоимость 1DDD  
DDD-УСД(М(м)  
Средняя стоимость 10-и дневного курса лечения (руб)

Суммарная стоимость курса лечения (руб)

галоперидол  
хлорпромазин  
клозапин  
1, 008  
2,74  
5,7  
2,9 ( 0,06  
1,25( 0,11  
0,36 ( 0,02  
36,72  
35  
24  
95,72

рисперидон  
клозапин  
133,75  
5,7  
1,8 ( 0,06  
0,36 ( 0,02  
3371  
29  
3400

галоперидол  
хлорпромазин  
трифлуоперазин  
1, 008  
2,74  
0,78  
2,9 ( 0,06  
1,25( 0,11  
1,81( 0,04  
32,53  
31  
10,58  
74,11

галоперидол  
трифлуоперазин  
1, 008  
0,78  
2,9 ( 0,06  
1,81( 0,04  
38,27  
17,64  
55,91

В монотерапии при лечении параноидной шизофрении 50 пациентов получали терапию

атипичным нейролептиком рисперидоном и 50 – традиционным нейролептиком хлорпромазином. Средняя длительность госпитализации в днях при лечении атипичным нейролептиком рисперидоном составила в среднем 73 ( 5 дней), а средняя длительность госпитализаций при лечении традиционными нейролептиками – в среднем 97 ( 11 дней). Соответственно раньше можно было переходить к режиму частичной госпитализации (домашним отпускам).

Качество ремиссии у принимавших рисперидон было более высоким, и домашние отпуска назначали на большее число дней. Стационарное лечение больных параноидной шизофренией атипичным нейролептиком рисперидоном сокращало среднюю длительность госпитализации, улучшало качество жизни больных, снижая риск возникновения неврологических двигательных реакций. Фармакоэкономическими исследованиями Любова Е.Б. и соавт., показано, что при учете всех медицинских затрат, проведение терапии атипичным нейролептиком рисперидоном, параноидной шизофрении, является экономически более выгодным, чем терапия проведенная традиционными нейролептиками (Любов Е.Б.,2002). Применение атипичных нейролептиков, позволяет существенно повысить качество жизни пациентов, но вместе с тем приводит к непропорциональному повышению стоимости лечения (Addington D. 1998., Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein M. et al. 1990).

Таблица 10. Показатели стационарного этапа лечения традиционными и атипичными нейролептиками в 2002 году.

Традиционный нейролептик хлорпромазин  
Атипичный нейролептик рисперидон

Клинический диагноз

Шизофрения параноидная  
Шизофрения параноидная

Частота обращения за психиатрической помощью  
раз/год,  
1 раз/0,5 года  
1 раз/3 месяца  
раз/год,  
1 раз/0,5 года

Средняя длительность госпитализации  
провел в стационаре:– 97 ( 11 дней •длительность обострений:- 15 ( 4 дня

провел в стационаре:–  
73 ( 5 дней •длительность  
обострений: - 28 ( 3 дня

Суммарная нейролептик нагрузка, в пересчёте на хлорпромазин внутрь (за период госпитализации) (мг/сутки)

283680 ( 1107  
121752 ( 948

Средняя суточная доза нейролептик для купирования одного приступа  
1800 мг/сут



1250 мг/сут

Показания к назначению

эффективен в качестве поддерживающей терапии купирует острую психотическую симптоматику

эффективен в качестве поддерживающей терапии (первичные), не всегда купирует острую психотическую симптоматику

Нежелательные лекарственные реакции

неврологические двигательные реакции, острые дистонические реакции, паркинсонизм, поздние дискинезии (12%)

неврологические двигательные реакции, акатизия (9%), агитация, тревога (6%)

Число дней домашних отпусков (ЧДО)

3 ( ( Место атипичных нейролептиков еще до конца не определено, и различия между традиционными и атипичными нейролептиками носят неоднозначный характер. (Davis LM, Drummond MF.1999). Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать традиционные нейролептики в формуляр лекарственных средств для купирования острого приступа параноидной шизофрении, а после купирования острого состояния переходить на поддерживающее лечение атипичными нейролептиками.

**ВЫВОДЫ:**

. В 1960 году неврологические двигательные реакции у пациентов с диагнозом шизофрения параноидная развились в (6%), в 2000 году - (8%), в 2001 году - (7%), в 2002 - (7%), при шизофрении параноидной, протекающей на фоне церебрально-органической недостаточности в 1960 году (11%), в 2000 (14%), в 2000 (12%), 2002 (12%), у больных параноидной шизофренией с галлюцинаторно-параноидным синдромом в 1960 году (6%), в 2000 (12%), в 2001 (11%), 2002 (10%). При всех изученных формах шизофрении, во все годы изучения, наиболее распространенная степень выраженности у пациентов разных возрастных групп и разного пола - умеренная; (24 балла по шкале AIMS).

Нозологическая форма шизофрении определяет чувствительность устойчивость пациентов к побочному действию нейролептической терапии. Наличие органической симптоматики способствует повышению чувствительности уязвимости больных к нейролептической терапии. У больных параноидной шизофренией с галлюцинаторно-параноидным синдромом, у пациентов младше 40 лет, развитие нейролептических двигательных реакций при применении галоперидола, клозапина, галоперидола-деканата, хлорпроликсена является дозозависимыми. В других возрастных группах и при использовании других нейролептиков линейная зависимость отсутствует. При всех изучаемых формах шизофрении, женщины, более предрасположены к проявлению неврологических двигательных реакций, чем мужчины. Для проявления неврологических двигательных реакций мужчинам были необходимы большие средние суточные дозы нейролептиков, чем женщинам. Во все годы изучения, неврологические двигательные реакции у пациентов старше 60 лет возникали, в среднем, в 3 раза реже, чем во всех других возрастных группах и при более низкой дозировке. С увеличением стажа приёма нейролептиков были необходимы меньшие дозы нейролептиков для достижения терапевтического эффекта и проявления неврологических двигательных реакций. Проведение терапии атипичными нейролептиками параноидной шизофрении является экономически более выгодным, чем терапия, проведенная традиционными нейролептиками.

4. Разработанная унифицированная карта фармакоэпидемиологического анализа эффективности и рациональности фармакотерапии позволяет рекомендовать традиционные нейролептики в формуляр лекарственных средств для купирования острого приступа параноидной шизофрении, а после купирования острого состояния переходить на поддерживающее лечение атипичными нейролептиками.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Необходимо дальнейшее проведение фармакоэпидемиологических исследований различных форм шизофрении у пациентов в условиях стационара, а также осуществление фармакоэкономической экспертизы лекарственных средств в целях выявления не адекватных по эффективности и наиболее затратных способов их применения. Результаты могут быть использованы для дифференцированного дозирования нейролептиков больным с учетом пола, возраста и индивидуальной чувствительности. Особое внимание следует уделять лицам, имеющим в анамнезе очаговую органическую симптоматику.

Противопоказано назначение стандартной дозы тригексифинидила (циклодола) одновременно с началом и на протяжении всего периода приема нейролептиков. Результаты настоящего исследования должны быть включены в образовательные программы подготовки и повышения квалификации врачей-психиатров.

#### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Кучаева А.В., Зиганшина Л.Е., Гатин Ф.Ф., Абакумова Т.Р. Мониторинг неврологических побочных эффектов нейролептиков в психиатрической практике // Ученые записки Ульяновского государственного университета, серия Клиническая медицина, выпуск 1 (6), Ульяновск, 2002, стр. 94-97;

Кучаева А.В., Абакумова Т.Р., Гатин Ф.Ф. Мониторинг безопасности применения нейролептиков в Республиканской психиатрической больнице // Научно-практическая конференция молодых ученых: тезисы докладов, Казань 2002, стр. 188;

Ziganshina L., Kuchaeva A., Gatin F., Abakumova T., Nikolaeva G., Kuchnina T., Pharmacoepidemiological study of neuroleptic-induced extrapyramidal disorders at the republican psychiatric hospital of the republic of Tatarstan // Eurodrug meeting 2001 «Integrating drug utilization studies in wider Europe» Prague, Czech Republic 2001, p. 155

Кучаева А.В. Клиническая фармакология: ниша или панорама? // газета «Аптека» Казань 2002 № 1-2, стр. 7;

Гатин Ф.Ф., Зиганшина Л.Е., Малышева И.Ю., Бурнашова З.А., Кучаева А.В., Галяутдинова А.Ю., Титаренко А.Ф., Ведерникова О.О., Оценка использования лекарственных средств в республиканской психиатрической больнице республики Татарстан, проведенная с помощью индикаторов назначения лекарственных средств ВОЗ // Журнал «Проблемы стандартизации в здравоохранении», февраль 2002, стр. 58;

Малышева И.Ю., Зиганшина Л.Е., Гатин Ф.Ф., Бурнашова З.А., Титаренко А.Ф., Галяутдинова А.Ю., Кучаева А.В., Ведерникова О.О., Оценка использования лекарственных средств в ЛПУ республики Татарстан, проведенная с помощью индикаторов назначения лекарственных средств ВОЗ // Журнал «Проблемы стандартизации в здравоохранении», февраль 2002, стр. 78;

Л.Е. Зиганшина, Л.М. Миннетдинова, Ф.Ф. Гатин, К.К. Яхин., АТС/DDD система – в фармакоэпидемиологическом исследовании лечения больных шизофренией нейролептиками // Тезисы X Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство», 8–12 апреля Москва, 2003 г: — С.460.

Л.Е. Зиганшина (отв. Ред.), Справочник-путеводитель практикующего врача; Лекарственные средства // Москва, ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 800 с. – (Серия «Доказательная медицина»).

А.В. Кучаева, Л.Е. Зиганшина, К.К. Яхин, Л.М. Миннетдинова, Ф.Ф. Гатин, Михайлова

Е.Б. Фармакоэпидемиологический анализ применения нейролептиков для лечения больных параноидной шизофренией в условиях психиатрического стационара // Журнал «Неврологический вестник», июнь 2003, стр 23-27.