

**АНАЛИЗ НАЗНАЧЕНИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ У БОЛЬНЫХ С ШИЗОФРЕНИЕЙ
С ПРИМЕНЕНИЕМ «ИНДИКАТОРОВ КАЧЕСТВА»
В ПСИХИАТРИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ**

Куаныш Сагатович Алтынбеков

*Республиканский научно-практический центр психического здоровья
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан,
050022, г. Алматы, ул. Амангельды, д.88, e-mail: kuanysh_altyn@mail.ru*

Реферат. Клинико-катамнестически с применением «индикаторов качества» было обследовано 292 истории болезни пациентов с шизофренией за период 2005–2007 годы с целью определения значимых различий по частоте и рациональности назначений традиционных и атипичных нейролептиков в условиях психиатрического стационара. В ходе исследования продемонстрированы статистически значимые результаты большей эффективности и безопасности нейролептиков второго поколения при лечении больных шизофренией в изучаемые годы. Проанализированы показатели назначения оригинальных и генерических препаратов, дана оценка полипрагмазии и сопутствующей терапии у больных с шизофренией.

Ключевые слова: терапия больных шизофренией, «индикаторы качества», типичные нейролептики, атипичные нейролептики, полипрагмазия.

**ANALYSIS OF NEUROLEPTICS PRESCRIPTION IN
SCHIZOPHRENIC PATIENTS WITH THE USE OF
‘QUALITY INDICATORS’ IN A PSYCHIATRIC HOSPITAL**

Kuanys S. Altynbekov

Republican Scientific-Practical Center of Mental Health of the
Ministry of Health of Kazakhstan, Amangeldy St., 88, Almaty,
Kazakhstan, 050022, e-mail: kuanysh_altyn@mail.ru

292 case records of schizophrenic patients between 2005 and 2007 have been investigated for the purpose of identification of significant differences in frequency and reason of prescription of typical and atypical neuroleptics in the conditions of a psychiatric hospital with clinical and follow-up methods with use of “quality indicators”. During investigation, statistically significant results of major efficiency and safety of second generation neuroleptics in therapy of schizophrenic patients in the studied years have been shown. The indicators of prescription of original and generic agents are analyzed; evaluation of polypharmacy and combined therapy in schizophrenic patients is given.

Key words: treatment of schizophrenic patients, “quality indicators”, typical neuroleptics, atypical neuroleptics, polypharmacy.

Актуальность изучения шизофрении в Республике Казахстан определяется высоким уровнем инвалидизации больных, серьезными нарушениями в социальной и профессиональной сферах, экономическими факторами, в результате роста заболеваемости больных

шизофренией в последние десятилетия [2, 3, 4, 9]. Так, первичная заболеваемость шизофренией составила 6,3 и 4,3 на 100 тыс. населения в 2010 и 2014 гг. соответственно, что существенно выше мировых данных, с небольшими географическими и культуральными вариациями [1, 5, 6, 7, 8, 10]. К настоящему времени в Республике Казахстан, шизофрения лидирует в общем ряду заболеваний социально значимого характера по степени инвалидизации и общественных расходов на больных. Медико-социальная значимость реабилитации больных шизофренией и широта подходов в ее решении основывается на биопсихосоциальном подходе, объединяющая не только психиатров, но и наркологов, психотерапевтов, психологов, социальных работников, нейробиологов. На фоне роста заболеваемости больных шизофренией, прежде всего на начальном периоде взрослой жизни, отмечается рост суицидов, преждевременной смертности, общественно опасных действий.

Одним из направлений развития охраны психического здоровья населения Республики Казахстан является совершенствование психофармакотерапии, осуществляемой в стационарных условиях, где приоритетным является купирование острых психотических расстройств с помощью психотропных препаратов. Именно здесь, учитывая большое количество лекарственных средств (ЛС), целесообразно подойти с точки зрения «цены/качества», с одной стороны, и оптимизации на этой основе терапии – с другой. Это тем более важно, что для настоящего времени характерно большое количество дженериков, терапия которыми зачастую не подтверждается соответствующими сравнительными исследованиями их эффективности с оригинальными препаратами, а клиническая практика часто свидетельствует о существенных различиях, имеющих место между этими препаратами.

Целью данного исследования являлось сравнение частоты и рациональности назначений ЛС (традиционных и атипичных нейролептиков) с помощью «индикаторов качества» в Центре психического здоровья.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на базе Государственного Казенного Коммунального Предприятия «Центр психического здоровья». Ретроспективно были изучены и проанализированы истории болезни пациентов с шизофренией за 2005–2007 гг., из них 92 – за 2005 г., 108 – за 2006 г. и 92 – за 2007 г. Индикаторы, использованные для изучения практики назначения лекарств, были взяты из руководства ВОЗ «Как осуществлять наблюдение за использованием лекарственных средств в учреждениях здравоохранения» (1993) и руководства MSH «Экспресс-обследование фармацевтического сектора: подход, основанный на индикаторах» (RPM).

Таблица 1

Индикаторы качества, которые использовались для анализа

Индикаторы качества	2005 г.	2006 г.	2007 г.
Среднее количество ЛС, назначаемых пациенту за один день	6,7 ЛС	6,5 ЛС	5,8 ЛС
Процент ЛС, прописанных под генерическим наименованием	37,2%	39,4%	34,8%
Процент прописанных лекарств, входящих в перечень жизненно важных лекарственных средств	90,8%	92,6%	89,2%

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью пакета программ Statistica-12.0. Статистический метод включал параметрический и непараметрический анализ в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения. При нормальном распределении выборок статистическая значимость различий анализировалась t-критерием Стьюдента. В случаях не нормального распределения переменных, использовался непараметрический анализ Манна–Уитни (U).

Полученные результаты исследования их обсуждение. В результате анализа выявлены следующие различия. Среднее число назначенных ЛС на одного больного составляет в 2005 г. – $6,62 \pm 0,24$, в 2006 г. – $6,53 \pm 0,22$ и в 2007 – $5,75 \pm 0,21$ (табл. 1). Как видно из этих показателей, среднее

число лекарственных назначений на одного пациента больше 5 препаратов, что связано с возрастанием риска развития побочных эффектов.

Анализируя данные табл. 1, можно прийти к выводу, что процент генерических препаратов составил 37,2–34,8%, имеется тенденция к его снижению ($p > 0,05$). Применяя генерические препараты, необходимо убедиться в их эффективности и безопасности. Нами проанализировано применение препаратов из списка основных жизненно важных лекарственных средств. Применение препаратов, входящих в перечень основных лекарственных средств, составляет 89,2%.

Таблица 2

Наиболее часто назначаемые ЛС за 2005 год (первый год исследования)

Название ЛС	Число назначений в год	%	% (кумулятивный)
Тригексифенидил	71	11,6	11,6
Галоперидол	57	9,3	20,9
Клозапин	50	8,1	29,0
Рisperидон	44	7,2	36,2
Хлорпромазин	43	7,0	43,2
Диазепам	42	6,8	50,0
Амитриптилин	34	5,5	55,6
Трифлуоперазин	32	5,2	60,8
Вит В1	21	3,4	64,2
Вит В6	20	3,3	67,5
Рисполепт Конста®	12	2,0	69,4
Лития карбонат	11	1,8	71,2
Глюкоза 5%	10	1,6	72,8
Левомепромазин	9	1,5	75,9
Пирацетам	7	1,1	77,1
Оланзапин	2	0,3	78,2
Кофеин	6	1,0	80,3
Вальпроевая кислота	6	1,0	80,3
Тиоридазин	5	0,8	82,9
Хлорпротиксен	3	0,5	83,7

В большинстве случаев выявилась полипрагмазия, количество ЛС, назначенных на одного больного, составляет более 6 препаратов. Из них, среднее число назначенных нейролептиков за три года исследований составляет 3,2 на одного больного. Назначение нескольких нейролептиков, возможно, объясняется целью усилить антипсихотический эффект. Комбинированное назначение нейролептиков, помимо повышенного риска их взаимодействия, увеличения возникновения осложнений и побочных явлений, может

привести к последующим сложностям в случае необходимости смены препаратов из-за развития лекарственной резистентности.

В 2005 г. общее количество назначений составило 614 препаратов, наименований ЛС – 72, из них наиболее часто назначаемых 20 ЛС, что составляет 80,3% – 485 назначений (табл. 2). Нейролептики первого поколения составили 32,57% (158 назначений из 485), второго поколения – 21,85% (106 назначений из 485). Среднее число назначенных нейролептиков на одного больного составило 3,05 ЛС.

Таблица 3

Наиболее часто назначаемые ЛС за 2006 год
(второй год исследования)

Название ЛС	Число назначений в год	%	% (кумулятивный)
Тригексифенидил	71	10,07	10,1
Галоперидол	65	9,21	19,3
Хлорпромазин	63	8,9	28,2
Рisperидон	44	6,24	34,2
Диазепам	43	6,02	40,6
Клозапин	40	5,67	46,2
Амитриптилин	36	5,1	51,3
Левомепромазин	28	3,97	55,3
Фезам	25	3,54	58,9
Кордиамин	21	2,97	61,8
Депакин хроно	18	2,55	64,2
Трифлуоперазин	17	2,41	66,8
Пирацетам	16	2,2	69,1
Галоперидол-деканат	15	2,1	71,2
Конвулекс	14	1,98	73,2
Клозапин	13	1,84	75,0
Оланзапин	13	1,84	76,9
Флуфеназин	12	1,7	78,6
Вит В ₆	12	1,7	80,3
Флуоксетин	9	1,27	84,3

В 2006 г. всего назначений 705, наименований ЛС – 57, из них 84,3% (575 назначений) приходится на 20 наиболее часто назначаемых ЛС (табл. 3). Нейролептики первого поколения составили 40,34% (232 назначений из 575), второго – 19,13% (110 назначений из 575). Среднее число назначенных нейролептиков на одного больного составило 3,41 ЛС.

Как видно, нейролептики первого поколения составляют 40,34% (232 назначения из 575), второго 19,13% (110 назначений из 575).

Назначения в 2005 году кофеина (6 или 1,23%), а в 2006 году кордиамина (21 или 3,65%) говорят

о том, что при назначении нейролептиков не учитывается механизм действия препаратов и представление о том, что кофеин является психостимулятором, а кордиамин относится к группе дыхательных analeптиков, либо, что доза нейролептиков максимальна для конкретного больного, и дополнительная терапия дыхательным analeптиком может привести к угнетению дыхания центрального генеза.

Таблица 4

Наиболее часто назначаемые ЛС за 2007 год
(третий год исследования)

Название ЛС	Число назначений в год	%	% (кумулятивный)
Тригексифенидил	78	14,57	14,6
Галоперидол	41	7,66	22,2
Хлорпромазин	40	7,47	29,7
Рisperидон®	40	7,47	37,2
Клозапин	35	6,54	43,7
Диазепам	33	6,16	49,9
Левомепромазин	25	4,67	54,6
Солиан®	19	3,55	58,1
Флуфеназин	16	2,99	61,1
Амитриптилин	15	2,80	63,9
Трифлуоперазин	15	2,80	66,7
Сероквель®	14	2,61	69,3
Галоперидол-деканат	14	2,61	72,0
Ламитор	14	2,61	74,6
Флуоксетин	10	1,86	76,4
Венлафаксин	9	1,68	78,1
Литосан	9	1,68	79,8
Тиоридазин	8	1,49	81,3
Алпрозолам	7	1,30	82,6
Рисполепт Конста®	6	1,12	83,7

Выраженное седативное действие нейролептиков первого поколения корректировалось назначением пирацетама, который назначался 41 раз в 2006 году (7,13%). Назначение ноотропных препаратов в данной терапии является обоснованным, так как первичной целью лечения больных шизофренией является достижение седативного эффекта. С целью седации и купирования психомоторного возбуждения назначался диазепам: в 2005 г. – 42 (8,65%) больным, в 2006 г. – 43 (7,47%), в 2007 г. – 33 (7,36%).

У психически больных может наблюдаться недостаточное поступление витаминов группы В с пищей на фоне апатии и отказа от пищи. Поэтому при этих расстройствах назначение витаминных

Таблица 5

Частота назначений классических и атипичных нейролептиков

Название ЛС	2005 г.	2006 г.	2007 г.
Хлорпромазин (Аминазин)	7,0±0,6	8,94±0,9	7,47±1,0
Галоперидол	9,3±1,17	9,22±1,09	7,66±1,15
Хлорпротиксен	0,5±0,28	0,99±0,37	0,19±0,19
Трифлуоперазин (Трифтазин)	5,2±0,90	2,41±0,58	2,8±0,71
Левомепромазин (Тизерцин)	1,5±0,49	3,98±0,74	4,67±0,91
Клозапин (Азалептин, Лепонекс)	8,1±1,10	5,67±0,87	6,54±1,07
Оланзапин (Зипрекса)	0,3±0,22	1,84±0,5	0,56±0,32
Рisperидон (Рисполепт)	7,2±1,04	6,24±0,91	7,48±1,14

Таблица 6

Статистические различия назначаемых классических и атипичных нейролептиков

	Достоверность различий по годам (Т-критерий)		
	2005 г. и 2006 г.	2005 г. и 2007 г.	2006 г. и 2007 г.
Хлорпромазин (аминазин)	1,30*	0,31*	0,94*
Галоперидол	0,05*	1*	0,98*
Хлорпротиксен	1,04*	1,92*	1,01*
Трифлуоперазин (трифтазин)	2,62**	0,42*	3,93**
Левомепромазин (тизерцин)	2,80**	0,59*	5,12**
Клозапин (азалептин, лепонекс)	1,73*	1,02*	0,63*
Оланзапин (зипрекса)	2,79**	2,13***	1,74*
Рisperидон (рисполепт)	0,69*	0,18*	0,85*

*p>0,05, **p<0,01, ***p<0,05

препаратов оправдано, так как они восполняют дефицит витаминов и существенно улучшают течение биохимических процессов в головном мозге. Однако в большинстве случаев витаминные препараты назначались необоснованно и неправильно. Так, известно, что некоторые витамины конкурируют друг с другом. Например, витамин В₁, также как и витамин В₆, включается в обмен только после того, как он присоединяется в печени с фосфорным остатком. Попадая в печень, эти витамины начинают конкурировать друг с другом за фосфорные остатки, а это ослабляет их действие. Витамины В₁, В₆ в 2005 году составляют 42 (8,65%) назначения, в 2006 году витамин В₆ – 12 (2,08 %).

В 2007 году всего назначалось 535 ЛС, наименований ЛС – 57, из них 20 наиболее назначаемых составили 83,7% (448 назначений) (табл. 4).

Нейролептики первого поколения составили 39,73% (178 назначений из 448), второго поколения – 21,20% (95 из 448). Среднее число назначенных нейролептиков составило 3,22 ЛС.

Среди наиболее частых причин отказа от приема психотропных средств являются выраженные побочные эффекты, а также отсутствие респонса. Другими мотивами отказа от

продолжения лечения являются страх привыкания или лекарственной зависимости, чувство дискомфорта, или противоположным образом, кратковременное улучшение состояния, а также решение пациента «справиться с болезнью самостоятельно».

Сведения о наиболее часто назначаемых традиционных и атипичных нейролептиках, сравниваемые по трем годам исследования, приводятся в табл. 5 и 6.

Как видно из данных таблиц, наиболее часто назначались такие традиционные нейролептики, как хлорпромазин и галоперидол, однако применение инцизивных антипсихотиков (галоперидола, трифлуоперазина) уменьшилось к 2007 г. Традиционные нейролептики трифлуоперазин и левомепромазин назначались дополнительно к основной терапии – к традиционным или атипичным нейролептикам. Это связано с активирующими эффектами этих препаратов в малых дозах, а с увеличением дозы возрастают купирующие психотическую (галлюцинаторно-бредовую) и маниакальную симптоматику седативные свойства, что и обуславливало их назначение.

Несколько реже и фактически без изменений за анализируемые годы использовались группы других седативных антипсихотиков (левомепромазина, хлорпромазина, хлорпротиксена), которые вызывают побочный дозозависимый сомнолентный эффект.

Также произошло увеличение доли атипичных нейролептиков в терапии больных шизофренией, а также СИОЗС, при одновременном снижении частоты применения транквилизаторов. Среди атипичных нейролептиков чаще назначались такие препараты, как клозапин, оланзапин, рисперидон. Атипичный нейролептик клозапин назначался чаще, чем современные атипичные нейролептики. Рациональность в использовании нейролептиков позволяет снизить количество побочных эффектов, а также уменьшить частоту полипрагмазии.

Таким образом, использование «индикаторов качества» в практике назначения ЛС позволяет выявить наиболее распространенные ошибки в фармакотерапии шизофрении, позволяет определить направление дальнейшей коррекции терапевтических назначений, направленной на рациональное и безопасное использование традиционных и атипичных нейролептиков.

В большинстве случаев имело место полипрагмазия: количество ЛС, назначенных одному больному, составляло более 6. При этом среднее число назначенных нейролептиков за анализируемые три года исследований составило 3,2 на одного больного, количество генерических препаратов – 35%, при этом предпочтительно использовались оригинальные препараты.

В основном назначались типичные нейролептики, которые в каждом из изучаемых годов лечения больных составили более 30%. В практике назначений применялись чаще такие традиционные нейролептики, как хлорпромазин и галоперидол, которые назначались с первых дней поступления пациента в клинику с целью купирования психомоторного возбуждения. Помимо достижения седативного эффекта, эти препараты вызывали в качестве побочных эффектов тяжелые экстрапирамидные расстройства.

Препараты второго поколения использовались заметно реже – менее 18%. Несмотря на применение атипичных нейролептиков, профилактическая коррекция побочных эффектов проводилась назначением таких препаратов, как тригексифенидил, ноотропы, витамины, аналептики. При использовании атипичных нейролептиков по клиническим показаниям необходимо назначать препараты, направленные на снижение экстрапирамидной симптоматики, а не в качестве

дополнения к основной терапии. В то же время представляется бесспорным предпочтительное назначение больным шизофренией атипичных нейролептиков, не только эффективных и безопасных при длительном применении и улучшающих качество жизни и социальное функционирование пациентов с шизофренией.

Конфликт интересов: отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмерова И.Ю. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование шизофрении в Республике Башкортостан: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2012. 131 с.
2. Волков В.П. Соматическая патология и причины смерти при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии. 2009. № 5. С. 14–19.
3. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Шизофрения в систематике психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, вып. 2. С. 46–49.
4. Джонс П.Б., Бакли П.Ф., Мосолов С.Н. Шизофрения: Клинич. руководство [Пер. с англ. под общ. ред. С.Н. Мосолова]. М., 2008.
5. Краснов В.Н. Стандарты оказания помощи больным шизофренией [Под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера]. М., 2006.
6. Краснов В.Н. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство. М.: Медпрактика, 2007. С. 260.
7. Alam D.A., Janicak P.G. The role of psychopharmacotherapy in improving the long-term outcome of schizophrenia // *Essent. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 6. (Suppl. 3). P. 127–140.
8. Beary M., Wildgust H.J. A critical review of major mortality risk factors for all-cause mortality in first-episode schizophrenia: clinical and research implications // *J. Psychopharmacol.* 2012. Vol. 26. (Suppl. 5). P. 52–61.
9. Harvey P.D. Disability in schizophrenia: contributing factors and validated assessments // *J. Clin. Psychiatry.* 2014. Vol. 75, Suppl. 1. P. 15–20.
10. Olesen J., Gustavsson A., Svensson M. et al. The economic cost of brain disorders in Europe // *Eur. J. Neurol.* 2012. Vol. 19 (Suppl. 1). P. 155–162.

REFERENCES

1. Akhmerova I. Yu. PhD dissertation (Medicine) Moscow, 2012. 131 p. (in Russian)
2. Volkov V.P. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2009. № 5. pp. 14–19. (in Russian)
3. Gurovich I. Ya., Shmukler A. B. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2014. Vol. 24, № 2. pp. 46–49. (in Russian)
4. Dzhons P. B., Bakli P. F., Mosolov S. N. *Shizofreniya: Klinich. rukovodstvo* [Per. s angl. pod obshch. red. S. N. Mosolova]. Moscow, 2008. (in Russian)
5. Krasnov V. N. *Standarty okazaniya pomoshchi bol'nyim shizofreniei* [Pod red. V. N. Krasnova, I. Ya. Gurovicha, S. N. Mosolova, A. B. Shmuklera]. Moscow, 2006. (in Russian)
6. Krasnov V. N. *Psikhiatricheskaya pomoshch' bol'nyim shizofreniei. Klinicheskoe rukovodstvo*. Moscow: Medpraktika, 2007. 260 p. (in Russian)

Поступила 21.01.17.