

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

**ФАРМАКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ
НЕЙРОЛЕПТИКОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ
ШИЗОФРЕНИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА**

*Казанская государственная медицинская академия последипломного образования,
Казанский государственный медицинский университет*

Реферат. Ретроспективно и проспективно изучены частота и выраженность побочных эффектов при фармакотерапии больных паранойдной шизофренией нейролептиками. Установлена зависимость выраженности неврологических выраженных реакций нейролептиков от пола, возраста, длительности их приема. Результаты проведенного исследования могут служить полезным ориентиром практическому врачу в мероприятиях по рациональному использованию психотропных лекарственных средств, устранению неврологических двигательных реакций и возможности продолжения терапии нейролептиками.

*А.В.Кучаева, Л.Е.Жиганшина, К.К.Яхин,
Л.М.Миннетдинова, Ф.Ф.Гатин, Е.Б.Михайлова*

**ПСИХИАТРИЯ СТАЦИОНАРЫ ШАРТЛАРЫНДА
ПАРАНОИД ШИЗОФРЕНИЯ БЕЛӘН АВЫРУЧЫЛАРНЫ
ДӘВАЛАУ ӨЧЕН ФАРМАКО-ЭПИДЕМИОЛОГИК
АНАЛИЗ КУЛЛАНУ**

Параноид шизофрения белән авыручыларга нейролептиклар кулланып фармакотерапия үткәргәндә зарарлы нәтижеләренң ешлыгы һәм ни дәрәжәдә тәэсир итүе ретроспектив һәм проспектив өйрәнелгән. Нейролептикларның НДРы тәэсире кешенң женесенә, яшенә һәм нейролептикларны күпме вакыт кабул итүенә бәйлә булуы ачыкланган. Тикшерү нәтижеләре психотроп дару чараларын рациональ файдалануда гамәли табибка файдалы юнәлеш булып хезмәт итә ала, НДРны бетерергә һәм нейролептиклар белән дәвалауны дәвам итү мөмкинлеген чикләргә булыша.

*A.V. Kuchaeva, L.E. Ziganshina, K.K. Yakhin,
L.M. Minnetdinova, F.F. Gatin, E.B. Mikhailova*

**PHARMACOEPIDEMOLOGIC USAGE ANALYSIS OF
NEUROLEPTICS FOR TREATING PARANOID
SCHIZOPHRENIA IN PSYCHIATRY HOSPITAL**

During pharmacotherapy with neuroleptics of paranoid schizophrenia patients there had been studied retrospectively and perspective frequency and expressiveness of side effects. There was determined a correlation between neuro-motor reaction expressiveness of neuroleptics and sex, age and time of intake. The obtained results can be very useful to a practioner for his/her rational usage of psychotropic medications, removal of neuro-motor reaction and making decision in continuation of neuroleptic therapy.

Динамично развивающиеся в течение последних десяти лет фармако-эпидемиологические исследования стали научным основанием жесткого постмаркетингового лекарственного надзора и контроля в современном обществе [15]. Впервые в России фармако-эпидемиологические и фармако-экономические исследования были проведены отечественным психиатром, доктором медицинских наук Е.Б. Любовым. В его работах показано большое значение рационального использования психотропных лекарственных средств с позиции эффективности, безопасности и оптимальной стоимости лечения. Фармако-эпидемиологические и фармако-экономические исследования за рубежом также давно активно внедряются в психиатрическую практику.

Наблюдения врачей России и зарубежных стран подтверждают необходимость пересмотра традиционных подходов к лечению психических заболеваний вообще и шизофрении в частности. Одномоментное перекрестное исследование, проведенное во Франции в 1996 г., показало, что наиболее часто французские психиатры назначают фенотиазины (40,8%), бутирофеноны (22,5%), бензамиды (15,8%), другие нейролептики — НЛ (14,8%) и тиоксантены (6,1%) [2]. Комплексная терапия в лечении больных шизофренией в Испании использовалась в 73% случаев, в Эстонии и Швеции — в 46%, Италии — в 33%. При этом комбинированная терапия была достаточно продолжительной, что, безусловно, свидетельствует о возрастающей тяжести психических заболеваний, требующей комплексного применения НЛ различного профиля [2, 11].

В середине 90-х годов Британское Королевское общество психиатров пришло к соглашению по

поводу необоснованности назначений высоких доз НЛ. Отмечено, что дозы НЛ свыше 500—700 мг/день хлорпромазинового эквивалента не имеют дополнительных преимуществ для больных психозами, но более токсичны, что согласуется и с позицией американских руководств [9]. Данные Кокрейновского обзора еще раз доказывают то, что эффект плацебо в некоторых случаях будет полезнее, нежели высокие дозы НЛ [8]. Ежегодно у 3–4% больных, длительно применяющих НЛ, обнаруживаются дискинезии, что доставляет им множество страданий и в результате обуславливает их социальную или психическую инвалидизацию [12, 13]. Выявление серьезных побочных эффектов препарата приводит к запрету его использования и исключению из формуляра. Важна ранняя диагностика побочных эффектов, так как далеко зашедшие случаи тяжело поддаются терапии. Разработаны различные классификации побочных действий и осложнений НЛ. Одна из них — это классификация отечественного психиатра Г.Я. Авруцкого, в которой клинические варианты неврологических двигательных реакций (НДР) разделены на акинетогипертонический, гиперкинетогипертонический, гиперкинетический и дискинетический синдромы, разграничение которых иногда условно, другая — шкала AIMS патологических непроизвольных движений (Abnormal involuntary Movement Scale) [1].

Психофармакология психозов представляет собой серьезную проблему, а выбор лекарственного средства для лечения больных остается до сих пор нерешенной задачей [10]. Многочисленность и разнообразие осложнений, вызываемых традиционными нейролептическими средствами (фенотиазины, бутирофеноны, тioxсантены), обосновывают насущную необходимость в разработке новых подходов к использованию НЛ для разумного и безопасного лечения психозов на современном уровне.

На базе Республиканской психиатрической больницы был проведен фармако-эпидемиологический анализ применения нейролептиков для лечения больных параноидной психозом в условиях психиатрического стационара. Изучены частота и выраженность НДР при фармакотерапии больных параноидной психозом в ретроспективном и проспектив-

ном исследованиях различных групп НЛ.

Проанализировано 1802 листа-вкладыша в историях болезни по регистрации НДР за 12 месяцев 1960 г. и 2002 г. у пациентов с диагнозом параноидной психозом. Изучены 122 (5%) истории болезни пациентов, принимающих НЛ препараты, в которых были зарегистрированы НДР. Для анализа зависимости выраженности НДР от используемых доз НЛ рассчитаны их суммарные суточные (с/с) дозы по хлорпромазиновому эквиваленту. Дозирование НЛ было проанализировано с использованием установленных суточных (у/с) доз, определенных классификацией. Далее была осуществлена группировка НДР по возрасту (молочее 40 лет — молочее пациенты, от 40 до 60 лет — среднего возраста, старше 60 лет — пожилые), степени их выраженности (классификация AIMS, Авруцкого Г.Я.) и использованным препаратам.

Пациенты с диагнозом параноидной психозом составили наиболее значительный и в то же время наиболее курабельный контингент, что согласуется с данными литературы [14]. У всех обследованных течение психозов определялось как непрерывное, с неполным типом ремиссии (F 20.004). В 1960 г. НДР развились у 23 (3%) из 769 пациентов и в 2000 г. — у 67 (6,5%) из 1033. Средние суточные дозы НЛ (в пересчете на хлорпромазин внутрь), вызывающие легкие, умеренные и выраженные НДР во все годы изучения были статистически неразличимы. Легкие НДР возникали при небольшой суммарной НЛ нагрузке (табл. 1), умеренные и выраженные — при максимальных средних суточных дозах НЛ (табл. 1). В 1960 г. умеренных и выраженных НДР не было. В 2002 г. отмечалась умеренная положительная корреляция с дозами ($r=0,691$). Не всегда выраженность НДР зависела от дозы НЛ.

Было обнаружено, что все степени выраженности НДР проявлялись чаще у женщин — 50 (56%) случаев, чем у мужчин 40 (44%). Достоверно отличались в 2002 г. средние суточные дозы НЛ (в пересчете на хлорпромазин внутрь), вызывавшие умеренные НДР у мужчин и женщин (табл. 1).

У пожилых пациентов НЛ применялись чаще, чем у молодых, — соответственно в 30 (61%) и 19 (39%) случаев. Если в среднем и молочом возрасте НЛ назначали преимущественно для

Таблица 1

Средние суточные дозы нейролептиков (в перерасчете на аминазин внутрь), вызывающие экстрапирамидные лекарственные реакции разной выраженности (AIMS-8) в зависимости от пола, возраста и стажа приема нейролептиков (2002 г.)

Показатели	Легкие нейролептические реакции						Умеренные нейролептические реакции						Выраженные нейролептические реакции					
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)
С/с доза	2932± ±489*	1054± ±347	976*	—	1143± ±274	918± ±595	1936± ±323*	—	1100± ±204*	1743± ±546	2275± ±69	962± ±226	1493	942± ±380	736	1128	1103± ±412	950± ±354
Стаж приема НЛ, лет	<6 (6)		5—10 (5)		≥10 (8)		<5 (12)		5—10 (11)		≥10 (8)		<5 (7)		5—10 (6)		≥10 (4)	
С/с доза	1974±251		1620±414		810±109		1762±427*		937±213		918±52*		2004±274		1583±364		959±126	

* p<0,05 в сравнении друг с другом.

лечения параноидной шизофрении, то для пожилого контингента психотические симптомы являлись как бы вторичными по отношению к основному заболеванию. Сочетание факторов физиологического старения с наличием большого числа хронических заболеваний и имеющейся полипрагмазией изменяло стандартную фармакодинамику и фармакокинетику НЛ. Имели место неожиданные результаты психофармакотерапии: изменение ожидаемого терапевтического профиля известного препарата в сторону как ослабления, так и усиления его лечебного эффекта, снижение уровня безопасности применения НЛ с увеличением частоты развития НДР [13].

Таким образом, с увеличением возраста пациентов чувствительность к НЛ терапии повышалась. В 2002 г. умеренные НДР у мужчин моложе 40 лет возникали при средней суточной дозе НЛ (в пересчете на хлорпромазин внутрь), равной 1936 ± 323 мг/сут, которая была достоверно больше, чем у мужчин старше 60 лет (1100 ± ±204 мг/сут). Следовательно, НДР у пациентов старше 60 лет развивались при небольших средних суточных дозах НЛ. Изменение процессов всасывания, распределения, метаболизма и выведения НЛ препаратов у пожилых лиц приводит к увеличению концентрации препаратов в крови и пролонгированию их действия, а значит, для достижения у них такого же, как и у более молодых больных, терапевтического эффекта требуются меньшие дозы НЛ [7].

Интересно отметить, что легкие НДР проявлялись у мужчин молодой возрастной группы при более высокой средней суточной дозе НЛ (2932 ± 489 мг/сут), что было достоверно выше, чем у мужчин старшей возрастной группы (976 мг/сут). Такие результаты могли быть связаны с конкретным возрастным периодом и психофизиологическими особенностями пациентов молодой возрастной группы, которые определяют чувствительность организма к лечению и его переносимость.

С увеличением длительности приема НЛ препаратов требуются значительно меньшие дозы для возникновения НДР (табл. 1). В 2002 г. при длительности приема НЛ более 10 лет средняя суточная доза НЛ, вызывающая умеренные НДР, составляла 918 ± 52 мг/сут, при стаже менее 5 лет — 1762 ± 427 мг/сут (p < 0,05). Эта тенденция прослеживалась и в 1960 г. и наблюдалась при развитии всех степеней выраженности НДР, что, вероятно, было связано со снижением плотности дофаминовых рецепторов и изменением характера действия НЛ на нейротрансмиттерные системы с увеличением стажа приема НЛ препаратов [5].

НЛ, используемые для лечения параноидной шизофрении, а также частота их назначения в процентном отношении от суммарной НЛ нагрузки представлены в табл. 2. Чаще назначались галоперидол, трифлуоперазин, хлорпромазин, клозапин, реже — тиоридазин и левомепромазин. Монотерапия проводилась редко: в 3 % случаев при применении галоперидола, в 2% — клозапина.

Таблица 2

Средние суточные дозы по анатомической терапевтической системе (в пересчете на аминазин внутрь), вызывающие экстрапирамидные лекарственные реакции разной выраженности (2002 г.)

Препараты	Степень выраженности реакций					
	легкие		умеренные		выраженные	
	у/с доза	с/с доза	у/с доза	с/с доза	у/с доза	с/с доза
Политерапия, %						
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
трифлуоперазин (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	598± 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						
галоперидол (3)	1,75±0,17	1743±265				
клозапин (2)			0,64±0,31	746±94		

В большинстве случаев использования НЛ имела место политерапия, при этом суммарная нейролептическая нагрузка была достаточно велика (табл. 1, 2). Среднее число НЛ на одного больного с НДР составило 3,2 НЛ. Галоперидол, хлорпромазин, трифлуоперазин, флупентиксол и левомепромазин использовались в дозах, в 2 раза превышающих установленную суточную дозу. Тиоридазин, клозапин, хлорпротиксен, сульпирид применялись в меньших дозах, чем установленная суточная доза.

Наиболее частыми комбинациями НЛ при лечении параноидной шизофрении в суточных дозах, усредненных за все годы в единицах установленной суточной дозы (приведены в скобках) были следующие: галоперидол (2 у/с дозы) + клозапин (0,75 у/с дозы) + хлорпромазин (1,5 у/с дозы); галоперидол (2 у/с дозы) + трифтазин (2 у/с дозы) + азалептин (0,75 у/с дозы); хлорпромазин (1,5 у/с дозы) + клозапин (0,75 у/с дозы); трифлуоперазин (2 у/с дозы) + клозапин (0,75 у/с дозы). Одновременное назначение нескольких НЛ приводило к увеличению риска возникновения НДР и не позволяло подобрать наиболее эффективный для конкретного больного препарат. Назначение нескольких НЛ часто бывает необходимо, однако присоединять следующий НЛ следует лишь четко обосновав необходимость комбинированной терапии [3].

В 1960 г. для лечения параноидной шизофрении применяли один хлорпромазин — умеренных и выраженных НДР не было, а легкие НДР возникали при средней суточной дозе (в пересчете на хлорпромазин внутрь) до 1005 ±486 мг/сут. Отмечалось возрастание суммарной НЛ нагрузки у пациентов с диагнозом параноидной шизофрении в 2002 г. по сравнению с таковой в 1960 г. Превышение высших средних суточных доз НЛ (в пересчете на хлорпромазин внутрь) свидетельствует о нерациональном использовании лекарственных средств.

Таким образом, у многих НЛ отсутствует линейная зависимость между используемой дозой и антипсихотическим эффектом. Большая чувствительность к НЛ терапии при данном заболевании была выявлена у женщин. Чем старше пациент, тем меньше требуется средней суточной дозы НЛ (в пересчете на хлорпромазин внутрь) для достижения терапевтического эффекта и возникновения НДР различной выраженности. С увеличением стажа приема НЛ требуются меньшие их дозы.

В результате научных исследований, проведенных в последние годы на кафедре клинической фармакологии Казанского медицинского университета, впервые в условиях психиатрического стационара была разработана и внедрена фармако-эпидемиологическая модель рациональной фармакотерапии параноидной

шизофрении. Выявлены стереотипы назначения НЛ, изучена структура психофармакотерапии шизофрении, варианты недостаточной и избыточной фармакотерапии. Установлена частота проявления дозозависимых двигательных реакций. Впервые проведен сравнительный хронологический анализ эффективности и безопасности фармакотерапии шизофрении в историческом аспекте. Полученные результаты могут служить ориентиром практическому врачу в мероприятиях по рациональному использованию психотропных лекарственных средств, устранению НДР и возможности продолжения НЛ терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тиганов А.С. Руководство по психиатрии. — 2000. — Т. 1.
2. Шакиров И. А., Волинец С. И., Костейко Л. А. Комбинированное лечение больных эгзонилом и лепонексом в условиях дневного психиатрического стационара / Новые методы диагностики и лечения психических заболеваний: сб. науч. тр. / Белорус. респ. науч. о-во психиатров, Респ. клинич. психиатр. больница МЗ БССР. — Минск, 1989. — С.178—180.
3. American Psychiatric Association (1997), Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia.// Am. J. Psychiatry. Vol. 154(4). — P. 1—63. Prescription des neuroleptiques. In Recommendations de Pratique Clinique (tome 2) ANDEM. — Paris, 1994 — P. 211—242.

4. Findling R.L. Paediatric psychopharmacology: closing the gap between science and practice (In Process Citation). Expert Opin Pharmacother. — 2001 Apr. — Vol. 2(4). — P. 523—525.
5. Gross G., Huber G. //Psychopathology. — 1986. — Vol. 19(1). — P. 50—59.
6. Jacobsen LK, Rapoport JL (1998) // J. Child. Psychol. Psychiatry. — Vol. 39. P.101—113.
7. Jeste D.V., Lacro J.P. et al. // Am. J. Psychiatry. — 1999. — Vol. 156(2).
8. Joy C.B., Adams C.E., Lawrie S.M. Haloperidol versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
9. Krieger S., Lis S., Gallhofer B. // Acta Psychiatr. Scand. Suppl. — 2001. — Vol. (408). — P. 18—27.
10. Lees A.J. MD, MRCP Consultant Neurologist National Hospitals for Nervous Diseases University College Hospital end Whittington Hospital, London U.K. "Tics and Related Disorders. — 1985.
11. Muscettola G., Casiello M., Bollini P., Sebastiany G., Pampallona S., Tognoni G. //Acta Psychiatr. Scand. — 1987. — Vol. 75 — P. 55—61.
12. McGrath J.J., Soares KVS Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. The Cochrane Library. — 1999. — Issue 4. — P. 1—2.
13. McGrath J.J., Soares K.V. Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev. — 2000(2).
14. McClellan J.M., Werry J.S., Ham M. // J. Autism. Dev. Disord. — 1993. — Vol. 23. — P. 243—262.
15. Strom B.L. Pharmacoepidemiology / (Ed.) — 2nd ed. — N.-Y., 1994.

Поступила 24.03.03.

.....