

## НЕРАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ С РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Галако Т.И., Зурдинов А.З., Зубарева М.В.

*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Кыргызско-Российский Славянский Университет, Бишкек, Кыргызстан*

**Резюме.** В статье изложены вопросы нерационального использования антипсихотических средств и финансовых затрат на медикаментозное лечение пациентов с расстройствами шизофренического спектра в условиях стационара с учетом проблемы клинической резистентности.

**Ключевые слова:** антипсихотические средства, нерациональное использование антипсихотических средств, клиническая резистентность

## АНТИПСИХОТИКАЛЫК ДАРМЕКТЕРДИ РАЦИОНАЛДЫК ЭМЕС КОЛДОНУУСУ ШИЗОФРЕНИЯ СПЕКТРИНДЕ ООРУГАН ООРУУЛАРЫН КЛИНИКАЛЫК РЕЗИСТЕНТТИККЕ АЛЫП КЕЛ ИЧҮҮ ФАКТОРУ

Галако Т.И., Зурдинов А.З., Зубарева М.В.

*И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медициналык Академия, Кыргыз Россия Славян Университети, Бишкек, Кыргызстан*

**Корутунду.** Макалда шизофрения пациенттеринин стационардык шартта антипсихотикалык дармектердин рационалдык эмес колдонулушу жана финансылык корутулар жөнүндө маселелери каралган, клиникалык резистенттик көйгөлөрдүн эсеби менен

**Негизги сөздөр:** антипсихотикалык дармектери, антипсихотикалык дармектердин рационалдык эмес колдонулушу, клиникалык резистенттиги.

## IRRATIONAL USE OF ANTIPSYCHOTIC DRUGS, AS THE FACTOR OF FORMATION OF CLINICAL RESISTANCE AT PATIENTS WITH DISORDERS OF SCHIZOPHRENIC SPECTROTYPE

Галако Т.И., Зурдинов А.З., Зубарева М.В.

*I.K. Ahunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek city, Kyrgyzstan*

**Abstract.** The article reads on issues related to inefficient use of antipsychotic drugs and incurred financial expenditures on medicated inpatient treatment of patients with disorders of schizophrenic spectrotype accounting for risks of clinical resistance.

**Keywords:** antipsychotic drugs, inefficient use of antipsychotic drugs, clinical resistance

Поиск путей оптимального использования финансовых ресурсов, направленных на улучшение функционирования системы здравоохранения, на сегодняшний день является проблемой многих стран мира. Это обусловлено ярко выраженной диспропорцией между ограниченными финансовыми возможностями

и постоянными увеличивающимися государственными затратами на медицинскую помощь населению. В научной литературе, посвященной фармакоэкономическим исследованиям, выделяют следующие факторы, способствующие росту затрат на здравоохранение [1-5]:

-старение населения,

-увеличение спектра и стоимости медицинских услуг и их территориальная недоступ-

ность;

-изменения в образе жизни населения, связанные с распространением факторов риска (курение, злоупотребление алкоголем) и социально обусловленные заболевания;

-возрастание общеобразовательного и жизненного уровня населения, который требует предоставления полного спектра медицинских услуг в комфортных условиях;

-рост цен на лекарственные препараты и средства медицинской помощи;

-низкая платежеспособность части населения;

-недостаточный уровень работы системы здравоохранения (например, отсутствие профилактических мероприятий, направленных на предупреждение заболеваний).

Считается, что одним из подходов, позволяющих снизить и сделать более целенаправленными бюджетные затраты на здравоохранение, является проведение фармакоэкономических исследований. Научные изыскания в этой области должны быть направлены на поиск оптимальных вариантов фармакотерапии и диагностики заболеваний с учетом оценки клинических результатов (эффективности и безопасности) и затратности альтернативных медицинских технологий.

Оценку лекарственного препарата или схемы лечения с позиций безопасности, терапевтической и экономической эффективности в фармакоэкономике проводят при помощи известных параметров [1,3].

Фармакоэкономические исследования представляют интерес не только для государства, но также для самого больного и других участников фармацевтического рынка. Эти исследования необходимы для снижения стоимости лечения; сокращения сроков лечения, уменьшения случаев хронификации заболеваний; снижения

количества побочных эффектов и повышения эффективности терапии [2].

Проблема рационального использования лекарственных средств особенно актуальна для психиатрической службы нашей страны, где с одной стороны, бюджетное финансирование психиатрии является недостаточным, а с другой – продолжают использоваться малоэффективные лекарственные средства. Для совершенствования лекарственного обеспечения необходим анализ использования имеющихся в арсенале психотропных препаратов.

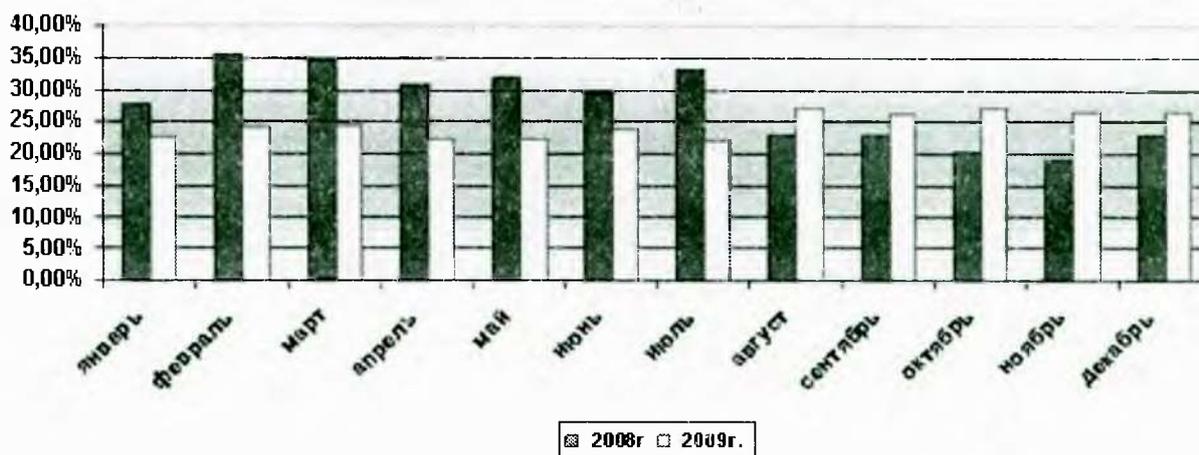
Исходя из вышесказанного, была определена цель исследования – проведение анализа использования лекарственных средств, применявшихся для лечения шизофрении и близких к ней расстройств, в Республиканском центре психического здоровья (РЦПЗ) МЗ КР (2008 и 2009гг.) для выявления нерационального применения антипсихотических препаратов. В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

- изучить динамику пролеченных в РЦПЗ пациентов с диагнозами из рубрик F2 (шизофрения и близких к ней расстройств), F06.0 (органический галлюциноз), F06.2(органическое шизофреноподобное расстройство);

- провести сравнительный анализ расхода препаратов, использованных для лечения пациентов с вышеуказанными диагнозами;

- провести сравнительный анализ стоимости лекарственных препаратов, использованных в РЦПЗ для лечения отмеченных категорий пациентов.

Результаты изучения динамики количества пролеченных пациентов с анализируемыми диагнозами в соответствии с первой задачей, представлены на рис. 1



**Рис.1** Динамика процентного соотношения пролеченных в РЦПЗ пациентов с диагнозами из рубрик F2, F06.0. , F06.2. за 2008 и 2009 гг. (в%).

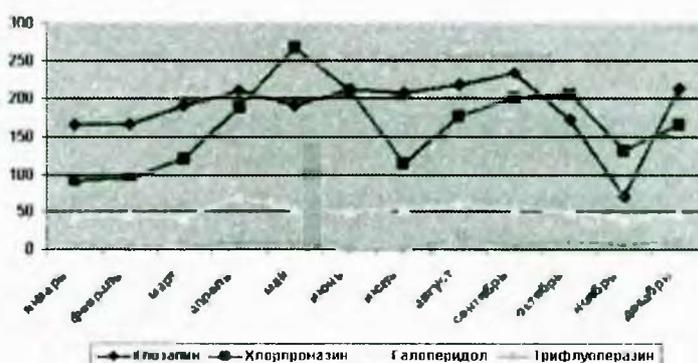
Из рисунка 1 следует, что в 2008г удельный вес пациентов с вышеуказанными расстройствами от общего количества больных РЦПЗ выше с первого по седьмой месяц, тогда как в 2009 году наибольшее количество больных отмечается с восьмого по двенадцатый месяцы. Необходимо также обратить внимание на выраженность общих изменений в динамике, представленной на рисунке. В 2008 году они более выражены, чем в 2009 году. С 8-го по 12-й месяцы 2009г количество пациентов с перечисленными выше расстройствами оставалось практически стабильным. Эти показатели можно объяснить, на наш взгляд, такими факторами, как проведение ремонтных работ в отделениях, нежеланием родственников забирать пациентов-хроников домой, а также резистентностью к проводимой терапии.

В указанный период в РЦПЗ имелись следующие бюджетные препараты, используемые для лечения шизофрении и близких к ней расстройств: клозапин, хлорпромазин, галоперидол,

трифлуоперазин.

Как известно, все перечисленные препараты обладают доказательной эффективностью в отношении симптомов шизофрении, соответственно являются действенными препаратами. Однако по уровню доказательности препаратом первого выбора является клозапин, поскольку, как атипичный антипсихотик, действует и на позитивные и на негативные симптомы заболевания и соответствует двухцелевой модели терапевтического воздействия. Классических антипсихотических средств по ассортименту гораздо больше, однако они соответствуют моноцелевой терапии, которая ограничивается купированием острых проявлений заболевания и неспособна справиться с задачей замедления прогрессивности такого заболевания, как шизофрения [3].

На рисунке 2 представлена динамика расхода антипсихотических препаратов за 2008г в целом по РЦПЗ.



**Рис. 2** Показатели использования антипсихотических препаратов за 2008г. в РЦПЗ (в граммах).

Из рисунка видно, что основными препаратами, имеющими самый большой расход по массе использованного лекарственного средства, являлись клозапин и хлорпромазин. Пик использования хлорпромазина - 267,5г приходился на период с апреля по июнь, а минимально он назначался в период с января по март (90,5-120г). Клозапин по массе использования оставался достаточно стабильным вплоть до ноября 2008г, когда его масса снизилась до 171,5 г. Максимальное использование препарата отмечалось в сентябре, его масса в этом месяце составила 233,75г.

Подобную динамику можно объяснить тем, что поступление пациентов в состоянии острого психомоторного возбуждения в эти месяцы ниже, чем в остальные. Устойчивыми в отношении массы оставались такие препараты, как галоперидол и трифлуоперазин. Колебания массы галоперидола находились в пределах от 39,5г до 69,92г, трифлуоперазина - в пределах от 0,2г до 15,5г. По-видимому, это связано с тем, что количество больных в апреле и мае возросло, в

том числе и пациентов с диагнозами из рубрики F06. Эта категория пациентов хуже переносит галоперидол за счет органического поражения головного мозга. В августе и сентябре представленность пациентов с диагнозами из рубрики F2 оставалась стабильной, что может рассматриваться как проявление резистентности к терапии. В мае и июне наблюдался рост числа пациентов с диагнозами из рубрик F2 -206 человек, F06.0., F06.2. – 20 человек, что вызвало высокий уровень расхода в эти месяцы хлорпромазина. Стабильность массы галоперидола вероятно обусловлена тем, что в большинстве случаев он назначается в комбинации с клозапином и при этом корректируется в основном доза клозапина. Кроме того, галоперидол имеет инъекционную форму, что облегчает первичное ведение пациента, хотя в дальнейшем ведущая роль в проведении терапии все же отводится клозапину.

Результаты анализа использования указанных лекарственных препаратов на рисунке 3

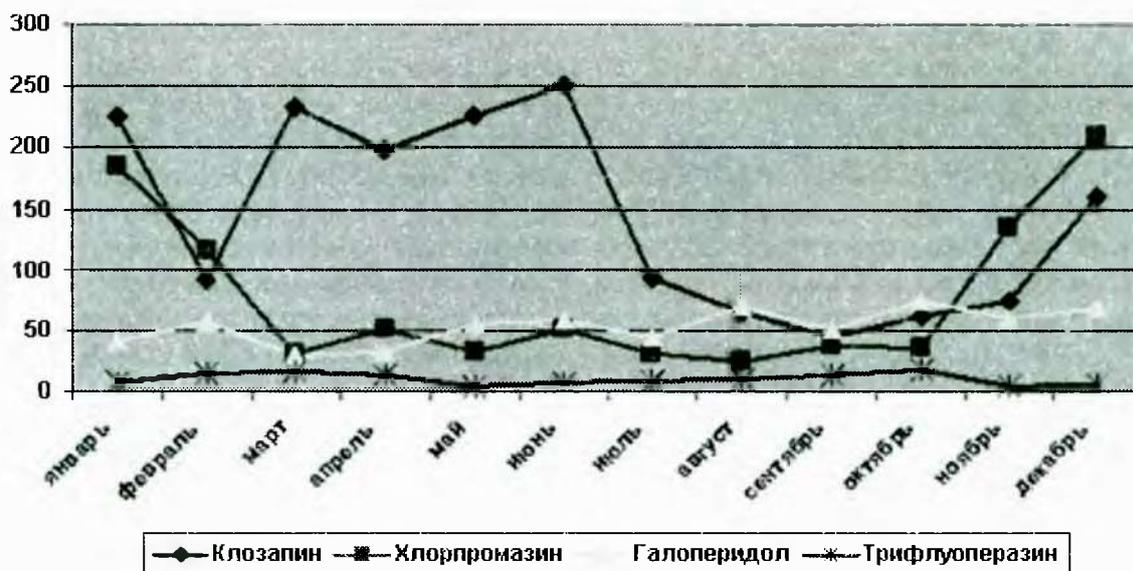


Рис.3 Показатели общего использования антипсихотических препаратов за 2009г. в РЦПЗ (в граммах).

Данные, представленные на рисунке 3, показывают, что ведущее место по расходу занимал клозапин, остальные антипсихотические средства использовались в небольших количествах. Наибольший расход клозапина приходился на июнь - 250г. Резкое падение массы клозапина отмечалось в июле и достигло своего минимального значения – 40г в сентябре.

Динамика расхода трифлуоперазина практи-

чески не отличалась от тех показателей, которые имели место в 2008 году. Наибольшее использование трифлуоперазина приходилось на октябрь и составляло 18,5 г. Общая масса хлорпромазина с марта по октябрь не превышала 50г, но с ноября по декабрь его расход увеличился до 210г. Достаточно стабильным оставалось использование галоперидола, масса которого достигала в октябре своего максимального значения – 74,5г.

С июля месяца наблюдалось сокращение использования всех антипсихотических препаратов, что связано с уменьшением числа пациентов, находящихся на лечении в РЦПЗ. В октябре количество пациентов начинало нарастать, что привело к резкому увеличению расхода хлорпромазина и клозапина. Масса трифлуоперазина, достигнув своего максимума в октябре (18,5г), затем резко снизилась в 3 раза, что очевидно обусловлено численностью пациентов.

Как известно, фактическое потребление психотропных средств в отдельном лечебно-профилактическом учреждении может быть выражено

в установленных средних суточных дозах, применяемых по основному показанию у взрослых. В данном случае эта величина является фиксированной и не зависящей от отпускной цены лекарственного средства [1].

Достаточно показательными получились результаты при расчете удельной массы препаратов с учетом того, что все они приходились бы только для лечения пациентов с диагнозами из рубрик F2, F06.0 и F06.2 в РЦПЗ в 2008г, т.е. не использовались бы для лечения психотических расстройств при других заболеваниях (рис 4).

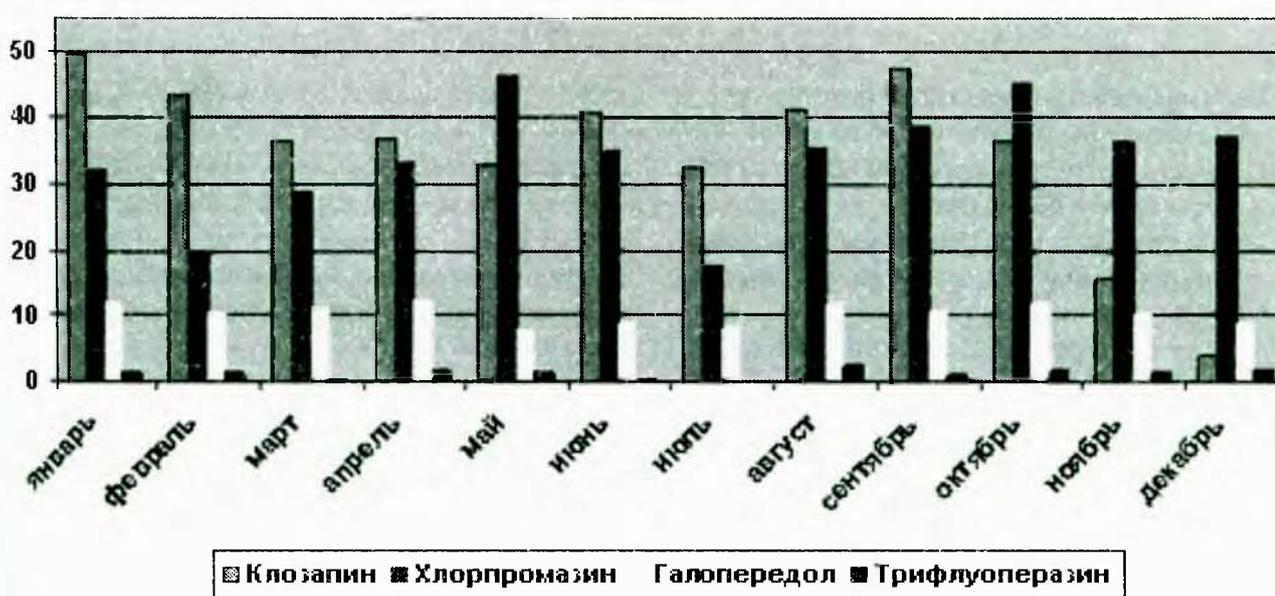


Рис. 4. Расход антипсихотиков на одного пациента с диагнозами из рубрик F2, F06.0. и F06.2 в РЦПЗ в 2008г. (мг/сут)

Из наших данных следует, что максимальная масса клозапина, приходящаяся на одного пациента с диагнозом из вышеуказанных рубрик, составляла 62,6мг в сутки, а минимальная 4,5 мг в сутки; хлорпромазина максимальная – 47,7мг/сут. минимальная – 18,5мг/сут, галоперидола – 12,5мг/сут и 8,9 мг/сут соответственно. Большой диапазон выявлен в динамике удельной массы трифлуоперазина - от 1,8мг/сут до 0,02мг/сут. Таким образом, даже если бы использовались все препараты только на первоочередную категорию пациентов, проблема обеспечения все равно осталась бы нерешенной.

Аналогичная динамика прослеживается и в

2009г, однако изменилась удельная масса антипсихотиков, приходящаяся на одного пациента с диагнозом из рубрик F2, F06.0 и F06.2. Расход клозапина составил максимально 55,8мг/сут, минимально – 5,5 мг/сут, хлорпромазина – максимально 48,6мг/сут. минимально – 5,9мг/сут, галоперидола - максимально - 16,5мг/сут., минимально - 8,3 мг/сут. По сравнению с предыдущим годом значительно изменились показатели относительно трифлуоперазина: максимальный расход составил 4,2 мг/сут, минимальный – 1,2 мг/сут. В целом имеет место увеличение общей массы хлорпромазина и клозапин. Такая динамика, вероятно, была обусловлена увеличением количества пациентов в 2009г (рис 5).

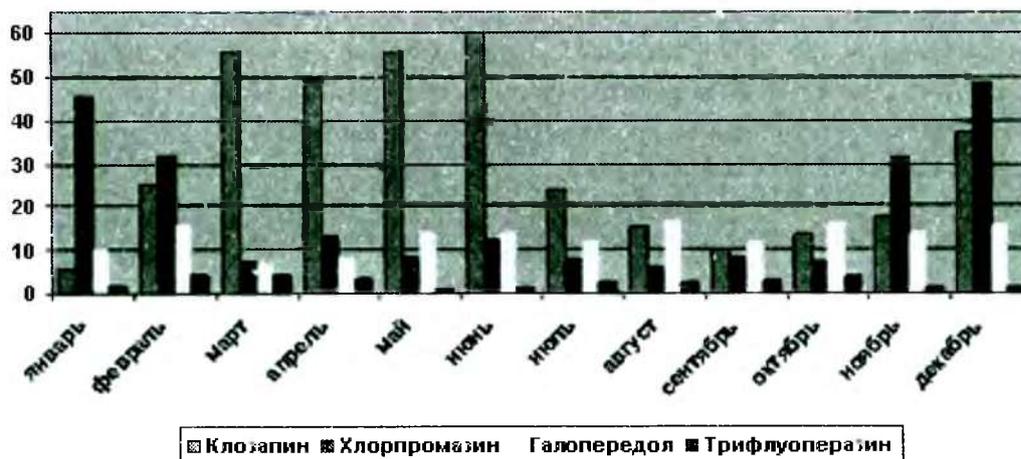


Рис.5. Расход антипсихотиков на одного пациента с диагнозами из рубрик F2, F06.0. и F06.2 в РЦПЗ в 2009г. (мг/сут)

Учитывая приведенные выше результаты наших исследований, можно говорить о том, что, несмотря на увеличение удельной массы препаратов, обеспечение выделенными лекарственными средствами было недостаточным и распределение лекарственных средств нерациональным. Основными причинами этих явлений могли стать такие факторы, как тенденция к чрезмер-

ному использованию галоперидола, необоснованное назначение антипсихотических средств пациентам, нуждающимся в них в меньшей степени, чем больные с диагнозами из рубрик F2, F06.0. и F06.2.

На рисунках 6 и 7 представлена динамика цены на антипсихотические препараты, использовавшиеся в РЦПЗ в 2008 и 2009гг.

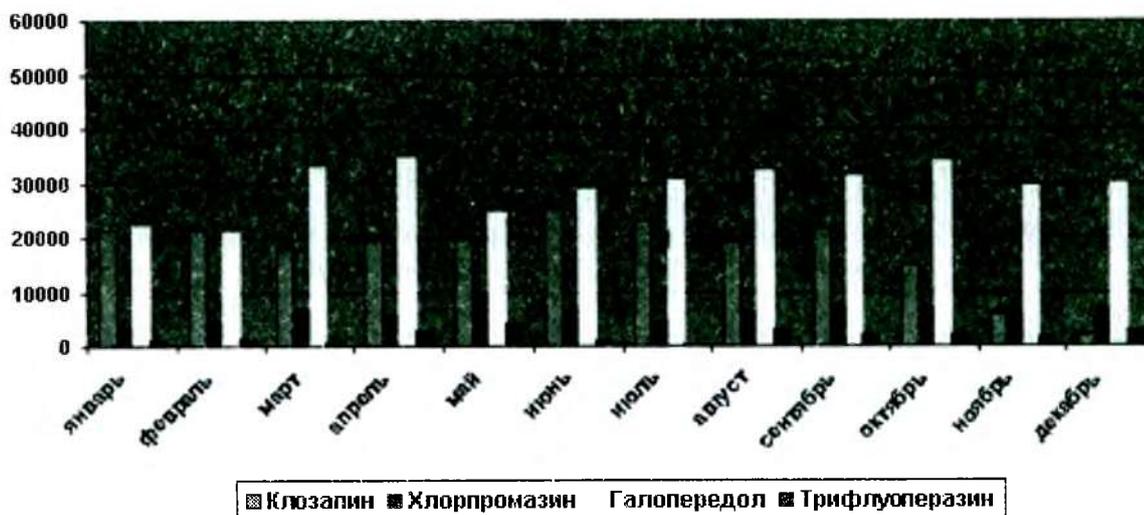


Рис.6. Динамика финансовых затрат на антипсихотические препараты в РЦПЗ за 2008г. (в сомах)

Из рисунка видно, что самым затратным препаратом в 2008г являлся галоперидол, который имел самые большие колебания в цене в течение года. Галоперидол в РЦПЗ был представлен в трех лекарственных формах: таблетированная (по 0,005мг и 0,0015мг), инъекционная (0,5% раствор по 1 мл) и пролонгированная форма

(галоперидол-деканоат). Сам спектр имеющихся форм предполагает широкое использование препарата, а в рыночных условиях спрос рождает предложения, соответственно чему цена на препарат варьирует, поскольку зависит от фирм-поставщиков. Спрос на галоперидол повышается еще и за счет того, что галоперидол – ле-

карственное средство, имеющее инъекционную форму введения. Это дает возможность использовать его как купирующее средство, а также применять его в режиме ступенчатой терапии. После редуцирования психотической симптоматики пациент переводится на таблетированный прием и при необходимости в дальнейшем - на пролонгированную форму. Таким образом, процесс выбора препарата для практикующего врача «облегчается». Галоперидол становится самым конкурентоспособным препаратом среди других антипсихотиков при лечении вышеуказанных расстройств.

Следующим по затратам являлся клозапин, который очень часто используется параллельно с галоперидолом. Политерапия в данном случае оправдана тем, что по мнению врачей, использование двух и более препаратов обеспечивает воздействие на большее количество симптомов шизофрении и близких к ней расстройств.

Трифлуоперазин использовался очень мало, несмотря на то, что так же, как и галоперидол имеет инъекционную форму, лучше переносится пациентами и имеет меньше побочных эффектов. Цена на него также почти не изменялась, так как закупки были очень небольшими. Данную ситуацию вероятно можно рассматривать как одно из проявлений синдрома эмоционального выгорания, при котором врачи не стремятся использовать новые препараты, а применяют привычные схемы терапии. Усиливает этот фактор и возрастной ценз специалистов (средний возраст врачей-психиатров превышает 45 лет).

Результаты наших исследований за 2009г., представленные на рис. 7, демонстрируют возрастание затрат на препараты и во многом подтверждают вышеизложенное мнение о стереотипном использовании препаратов врачами РЦПЗ. Диаграммы отражают большой расход финансовых средств на галоперидол в конце года, что объясняется увеличением числа пациентов с августа по декабрь, и поэтому финансовые затраты на галоперидол высоки за счет его неоправданно широкого использования.

Клозапин, как препарат более дорогостоящий и требующий более высоких терапевтических доз для купирования симптоматики, закупался в меньших количествах, что способствовало ук-

плению политерапевтических схем ведения пациентов.

Минимальными, по сравнению с вышеописанными антипсихотическими препаратами, оставались затраты на хлорпромазин и трифлуоперазин.

Надо отметить, что проведенное исследование выполнено с учетом общеизвестных основных положений фармакоэкономических (ФЭКИ) и фармакоэпидемиологических исследований (ФЭПИ).

Таким образом, проведенное нами исследование отражает определенную медицинскую стратегию касательно использования психотропных средств, что указывает на разрыв между количеством больных, страдающих определенными расстройствами и охватом медикаментозным лечением данной популяции пациентов. Такие параметры ФЭКИ, как эффективность и экономическая эффективность не выдерживаются, поскольку изначальное лекарственное обеспечение является недостаточным, а ассортимент препаратов нерациональным. Это, по нашему мнению, является фундаментом для формирования клинической резистентности у больных с шизофренией и близких к ней расстройствами. Увеличение хронических форм этих расстройств, составляющих большой процент среди представленных нозологий, неизбежно приводит к тому, что врач не удовлетворен результатами своей профессиональной деятельности, что, несомненно, играет роль в формировании синдрома эмоционального выгорания и в конечном итоге к недостаточной эффективности терапии и снижению качества жизни пациентов. Соответственно синдром эмоционального выгорания, на наш взгляд, будет способствовать затруднению процесса лечения и реабилитации пациентов.

#### Выводы:

1. Количество пациентов с диагнозами из рубрики F2, F06.0., F06.2 возросло в 2009г. по сравнению с 2008г.
2. Удельная масса антипсихотических препаратов, приходящаяся на каждого больного, получающего стационарное лечение в РЦПЗ, не достигало терапевтических доз.
3. Удельная масса антипсихотических препа-



Рис.7. Динамика финансовых затрат на антипсихотические препараты в РЦПЗ за 2009г. (в сомах)

ратов, приходящаяся на каждого больного с диагнозами из рубрик F2, F06.0 и F06.2. не соответствовало дозам, рекомендованным клиническими протоколами.

4.Самым финансовозатратным препаратом являлся галоперидол, поскольку закупался в четырех различных дозировках, в том числе и в дозе 0.0015г, которая необоснованно использовалась в острых отделениях, что не являлось рациональным как экономически, так и клинически.

5.Клозапин и хлорпромазин являлись самыми используемыми препаратами, что можно объяснить стереотипностью схем назначения антипсихотических средств, вероятно, из-за наличия синдрома эмоционального выгорания у врачей.

6 Такие параметры фармакоэкономики, как эффективность и экономическая эффективность не выдерживались, что приводило к формированию порочного терапевтического круга в лечении пациентов, страдающих шизофренией, и способствовало развитию клинической резистентности.

**Литература:**

1.Астахова А В., Лепяхин В.К. Проблемы безопасности лекарственных веществ в России// Фармацевтический мир.-1997.-№2.-С.10-12.

2.Бугрова Е.И. Несоблюдение режима внебольничной психофармакотерапии больными шизофренией: социальные и экономические аспекты. Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.

3.Гурович И.Я., Голланд В.Б., Сон И.М. и др. Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999–2006 гг.). – М.: МЕДПРАКТИКА–М, 2007.

4.Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии.- М.: МЕДПРАКТИКА-М.-2003 С.

5.Данилов Д.С. Эффективность лечебного процесса у больных шизофренией, принимающих атипичные нейролептики: значение клинических особенностей заболевания, безопасности и переносимости терапии, терапевтического сотрудничества и микросоциальных факторов (часть 1). Психиатрия и психофармакотерапия. 2010; 12 (1): 34-41.

6.Смулевич А., Дробижев М. Психофармакотерапия шизофрении// Врач.-2007.-№1.-С.52-55.

7.Chishom D., Stewart A. Economics and ethics in mental health care: traditions and tradeoffs.//J. Ment. Health Policy Econom. – 1998. – Vol. 1. – P.55-62