Динамика частоты назначения отдельных психотропных препаратов за 50 лет (фармакоэпидемиологическое исследование)

Т.Л. ХАРАБУРОВА

Dynamics of frequency of prescriptions of some psychotropic drugs for 50 years (pharmacoepidemiological study)

T.L. KHARABUROVA

Нижегородская областная психоневрологическая больница №3; республиканский психоневрологический диспансер Мордовии, Саранск

Ключевые слова: *шизофрения, антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы.*

Key words: *schizophrenia, antidepressants, neiroleptics, tranquilizers.*

Одним из основных аспектов концепции доказательной медицины является оценка клинической эффективности и безопасности различных терапевтических вмешательств, важнейшим инструментом которой наряду с рандомизированными клиническими исследованиями является фармакоэпидемиология [3, 7]. Фармакоэпидемиология как научная дисциплина возникла в 60-х годах прошлого столетия на фоне быстрого развития фармацевтической промышленности [6]. По определению B. Strom [11], фармакоэпидемиология — это наука, изучающая применение лекарственных средств и их эффекты на уровне популяции или больших групп людей и способствующая рациональному и благоприятному с точки зрения соотношения стоимости и эффективности применению лекарственных средств. По B. Begaud [9], фармакоэпидемиология может быть определена как инструмент, который дает возможность исследовать взаимодействие лекарств и населения. В настоящее время вниманию медицинской общественности представлено значительное количество статей о различных аспектах психофармакотерапии, выполненных согласно требованиям доказательной медицины с применением множества скрининговых шкал [1, 2]. К сожалению, с реальной практикой эти статьи соотносятся мало, поскольку в них описываются лишь отдельные свойства препарата в искусственно создаваемых условиях.

Цель настоящей работы — изучение практики применения психотропных лекарственных средств при лечении больных шизофренией в конкретном регионе на протяжении длительного времени.

Материал и методы

Работа выполнена под руководством проф. В.Г. Ротштейна в рамках программы фармакоэпидемиологических исследований, осуществляемых группой сотрудников Отдела по изучению проблем геронтологической психиатрии Научного центра психического здоровья РАМН (НЦПЗ РАМН).

В исследование были включены 732 больных с расстройствами шизофренического спектра, которые находились на динамическом наблюдении в республиканском психоневрологическом диспансере Мордовии (глав. врач — Е.В. Кулдыркаева) в период с 1.11.06 по 01.04.07.

Важнейшей особенностью этого материала является то, что благодаря стабильности местного населения в исследуемой группе имеются больные, обратившиеся в диспансер в разные сроки — от 50-х годов XX века до наших дней. Разумеется, число давно обратившихся и доживших до наших дней невелико, но наличие даже небольшой группы таких пациентов создает предпосылки для анализа частоты назначений отдельных лекарственных препаратов в условиях постоянно увеличивающихся возможностей выбора.

В исследуемую группу не включались пациенты детского и подросткового возраста, а также находившиеся на активном динамическом наблюдении (пациенты после стационарного принудительного лечения и находящиеся на амбулаторном принудительном лечении).

Сведения о каждом пациенте заносили в базу данных, разработанную в НЦПЗ РАМН на основе компьютерной программы Microsoft Access и специально модифицированную для нашей работы. Помимо паспортных (фамилия, имя и отчество, домашний адрес, пол, дата рождения) и социальных (образование, профессия, инвалидность, жилищные условия, семейное положение, роль в хозяйстве семьи, динамика взаимоотношений с семьей и окружающими) данных, в базу были включены сведения о лекарственных препаратах, назначавшихся больному от первого обращения за помощью до настоящего времени. В базе данных содержатся также краткие анамнестические сведения о каждом больном, количестве его госпитализа-

© Т.Л. Харабурова, 2012

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2012;112:2:59

ций с указанием их причин и описанием проводившейся в стационаре терапии. Особое внимание уделялось разделу «Течение заболевания», где описывались все перенесенные данным пациентом психопатологические синдромы с указанием порядкового номера каждого из них, его квалификация, применявшиеся лекарственные средства, количество госпитализаций и суицидальных попыток, если таковые имели место.

В табл. 1—4 представлена характеристика изученной группы больных по разным демографическим и клиническим показателям.

В табл. 1 приводятся данные о времени обращения больных за помощью по группе в целом и в зависимости от пола.

Распределение пациентов по возрасту к периоду начала заболевания (за который принимается дата первого обращения в диспансер) согласуется с общепринятыми представлениями (табл. 2). Самую большую (38,66%) группу составляют заболевшие в возрасте от 20 до 30 лет, вторая по величине (26,37%) группа — заболевшие от 30 до 40 лет. Начало заболевания в возрасте моложе 20 лет отмечено у 21,99% пациентов. В соответствии с общеиз-

Таблица 1. **Распределение обследованной группы больных по годам обращения за помощью**

Годы обращения за помощью	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1950—1959	4	1,26	10	2,41	14	1,91
1960—1969	24	7,57	32	7,71	56	7,65
1970—1979	63	19,87	80	19,28	143	19,54
1980—1989	71	22,40	98	23,61	169	23,09
1990—1999	88	27,76	103	24,82	191	26,09
2000 и далее	67	21,14	92	22,17	159	21,72
Всего	317	100,00	415,00	100,00	732	100,00

Таблица 2. **Распределение больных по возрасту к периоду первого обращения за помощью**

Возраст при первом обращении, годы	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 20	97	30,60	64	15,42	161	21,99
20—29	128	40,38	155	37,35	283	38,66
30—39	65	20,50	128	30,84	193	26,37
40—49	24	7,57	54	13,01	78	10,66
50—59	3	0,95	13	3,13	16	2,19
60 и старше	0	0	1	0,24	1	0,14
Всего	317	100,00	415	100,00	732	100,00

Таблица 3. **Возраст пациентов на момент обследования**

Возраст на момент обследования, годы	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Моложе 20	7	2,21	2	0,48	9	1,23
20—29	52	16,40	49	11,81	101	13,80
30—39	65	20,50	63	15,18	128	17,49
40—49	83	26,18	101	24,34	184	25,14
50—59	71	22,40	105	25,30	176	24,04
60 и старше	39	12,30	95	22,89	134	18,31
Всего	317	100,00	415	100,00	732	100,00

Таблица 4. **Распределение пациентов по длительности заболевания**

Длительность болезни, годы	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Менее 1	8	2,52	7	1,69	15	2,05
1—3	31	9,78	32	7,71	63	8,61
4—5	20	6,31	35	8,43	55	7,51
6—10	45	14,20	64	15,42	109	14,89
11—15	46	14,51	46	11,08	92	12,57
16—19	22	6,94	39	9,40	61	8,33
20—25	48	15,14	64	15,42	112	15,30
26—30	42	13,25	46	11,08	88	12,02
31 и более	55	17,35	82	19,76	137	18,72
Всего	317	100,00	415	100,00	732	100,00

вестными эпидемиологическими данными, доля заболевших в возрасте до 30 лет среди мужчин значительно больше, чем среди женщин (соответственно 70,98 и 52,77%).

В табл. 3 приводится распределение пациентов по возрасту на момент обследования. Распределение обследованных пациентов также соответствует данным большинства эпидемиологических исследований, описывающих пациентов психоневрологических диспансеров [4, 5, 8]. Поскольку страдающие шизофренией и близкими к ней расстройствами пациенты остаются под наблюдением диспансеров длительное время, в диспансерах всегда происходит накопление лиц старших возрастных групп. Это особенно заметно среди женщин, что подтверждается и нашими данными (в возрасте 60 лет и старше оказалось 22,9% женщин и только 12,3% мужчин).

Данные табл. 4 подтверждают, что большинство пациентов характеризуются значительной длительностью заболевания. Как видно из табл. 4, в изучаемой группе меньше всего больных с давностью заболевания менее 6 лет. Численность остальных групп в общем сопоставима, их доля колеблется от 12,6 до 15,3%. Выделяются лишь две группы — самая большая (18,72%) с наибольшей длительностью болезни, что объясняется уже упомянутой тенденцией к накоплению длительно болеющих среди пациентов диспансера, и неожиданно маленькая (8,33%) с длительностью болезни 16—19 лет. Объяснить последнее

Таблица 5. **Частота назначения нейролептиков в последовательные десятилетия с 1950 по 2006 г.**

Препарат	Годы											
	1950—1959		1960—1969		1970—1979		1980—1989		1990—1999		2000—2006	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Азалептин	—	—	5	3,33	25	4,03	54	6,89	170	15,04	104	13,59
Аминазин	16	41,03	41	27,33	104	16,75	106	13,52	149	13,19	80	10,46
Галоперидол	1	2,56	6	4,00	70	11,27	126	16,07	183	16,19	137	17,91
Галоперидол-деканоат	—	—	—	—	4	0,64	4	0,51	24	2,12	11	1,44
Зелдокс	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	0,26
Зипрекса	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0,09	15	1,96
Имап	2	5,13	3	2,00	17	2,74	23	2,93	5	0,44	—	—
Карбидин	—	—	4	2,67	7	1,13	12	1,53	9	0,80	—	—
Клопиксол	—	—	—	—	—	—	—	—	2	0,18	5	0,65
Лиорадин	—	—	—	—	—	—	2	0,26	1	0,09	—	—
Мажептил	1	2,56	12	8,00	16	2,58	17	2,17	29	2,57	—	—
Мепробамат	—	—	4	2,67	3	0,48	1	0,13	1	0,09	—	—
Метеразин	—	—	—	—	2	0,32	2	0,26	1	0,09	—	—
Модитен-депо	—	—	1	0,67	27	4,35	25	3,19	81	7,17	57	7,45
Неулептил	—	—	1	0,67	3	0,48	7	0,89	11	0,97	1	0,13
Пимозид	—	—	—	—	3	0,48	6	0,77	1	0,09	—	—
Пипортил	—	—	1	0,67	—	—	4	0,51	9	0,80	—	—
Пиридитол	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0,09	—	—
Пропазин	12	30,77	33	22,00	86	13,85	68	8,67	37	3,27	—	—
Резерпин	5	12,82	3	2,00	1	0,16	—	—	—	—	—	—
Рисполепт	—	—	—	—	—	—	—	—	10	0,88	74	9,67
Рисполепт-конста	—	—	—	—	—	—	—	—	5	0,44	15	1,96
Сенорм	—	—	—	—	—	—	—	—	13	1,15	—	—
Сероквель	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0,09	20	2,61
Солиан	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	53	6,93
Сонапакс	1	2,56	3	2,00	18	2,90	41	5,23	58	5,13	42	5,49
Стелазин	—	—	—	—	21	3,38	5	0,64	32	2,83	—	—
Терален	—	—	—	—	—	—	1	0,13	2	0,18	—	—
Тиапридал	—	—	—	—	—	—	—	—	2	0,18	—	—
Тизерцин	—	—	9	6,00	64	10,31	50	6,38	55	4,87	5	0,65
Тразин	—	—	—	—	4	0,64	—	—	6	0,53	2	0,26
Триседил	1	2,56	7	4,67	19	3,06	30	3,83	25	2,21	—	—
Трифтазин	—	—	11	7,33	39	6,28	66	8,42	92	8,14	75	9,80
Флуанксол	—	—	—	—	—	—	1	0,13	1	0,09	5	0,65
Френолон	—	—	—	—	19	3,06	29	3,70	14	1,24	1	0,13
Хлорпротиксен	—	—	1	0,67	23	3,70	44	5,61	16	1,42	22	2,88
Эглонил	—	—	—	—	7	1,13	23	2,93	33	2,92	16	2,09
Этаперазин	—	—	5	3,33	35	5,64	37	4,72	50	4,42	23	3,01
Всего	39	100,0	150	100,0	621	100,0	784	100,0	1130	100,0	765	100,0

сложнее. Возможно, на этих данных сказалось падение обращаемости населения за помощью в 90-е годы.

Результаты и обсуждение

В табл. 5—7 представлены данные о частоте назначений нейролептиков, антидепрессантов и транквилизаторов при лечении больных шизофренией и близкими к ней расстройствами. Показатели рассчитывались отдельно для каждого десятилетия с 1950 по 2007 г., т.е. на протяжении 57 лет (с момента появления первого современного психотропного препарата до настоящего времени).

Из табл. 5 видно, что ряд препаратов (обозначим их как препараты первой группы), достаточно широко назначавшихся в прошлом, более не используются. Правда, некоторые из них стали просто недоступны — терален; появившийся недавно его аналог тералиджен назначается достаточно широко, но на момент формирования обследованной группы его еще не было. Большинство «исчезнувших» препаратов перестали назначать из-за недостаточной эффективности или в связи с появлением более эффективных нейролептиков (например, резерпин, который стремительно сдал свои позиции с появлением аминазина и галоперидола). Некоторые нейролептики перестали использоваться в связи с высоким риском тяжелых побочных эффектов (триседил, мажептил).

Вторая группа препаратов — аминазин, азалептин, галоперидол, стелазин (трифтазин). Эта группа сохраняет высокую частоту назначений с 50—60-х годов прошлого века по настоящее время и (за исключением аминазина) даже демонстрирует некоторый рост. Доля назначений аминазина в 1960-х годах оставляла 41,03%; со временем она снижалась, однако и в современных условиях огромного выбора нейролептиков составляет 10,46%. Эти показатели доказывают огромную, не уменьшающуюся со временем терапевтическую ценность обсуждаемой группы нейролептиков. Суммарно эти препараты на протяжении всего исследуемого исторического периода составляют почти половину всех назначений: в 1960-х годах — 41,99%, в 1970-х — 38,33%, в 1980-х — 44,9%, в 1990-х — 52,56% и в 2000-х — 51,76%. Если включить в эту группу галоперидол-деканоат и модитен-депо, являющиеся соответственно пролонгами галоперидола и фенотиазинов, показатели оказываются еще выше: в 1960-х годах — 42,66%, в 1970-х — 43,32%, в 1980-х — 48,6%, в 1990-х — 61,85%, в 2000-х — 60,65%.

Третью группу составляют так называемые малые нейролептики — неулептил, сонапакс, тизерцин, хлорпротиксен, эглонил, этаперазин. Ни один из них не перестал назначаться, хотя динамика частоты их назначения различна. Так, частота назначения появившегося в 1950-х годах сонапакса увеличилась с 2,56 до 5,49%. Частота назначения эглонила, этаперазина и неулептила относительно стабильна, что свидетельствует о большой терапевтической ценности этих препаратов (напомним, что со временем растет возможность выбора). Доля тизерцина и хлорпротиксена в последние годы несколько снизилась, но остается вполне ощутимой.

В четвертую группу входят так называемые атипичные нейролептики. В арсенале практического врача они появились во второй половине 1990-х годов и составляли незначительную долю всех назначений — в общей сложности всего 1,5%. Ко второй половине 2000-х годов доля этих препаратов среди всех назначений нейролептиков достигла 23,39%.

Как видно из табл. 6, среди антидепрессантов также существуют «лидеры», частота назначения которых на всем протяжении исследуемого периода доказывает их

Таблица 6. **Частота назначения антидепрессантов в последовательные десятилетия с 1950 по 2006 г.**

Препарат	Годы											
	1950—1959		1960—1969		1970—1979		1980—1989		1990—1999		2000—2006	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Амизол	—	—	—	—	1	0,61	4	1,68	4	1,12	1	0,33
Амиксит	—	—	2	6,06	—	—	—	—	5	1,40	1	0,33
Амитриптиллин	—	—	15	45,45	98	59,76	134	56,30	237	66,20	211	68,95
Анафранил	1	50,00	—	—	2	1,22	5	2,10	23	6,42	23	7,52
Бефол	—	—	1	3,03	1	0,61	3	1,26	1	0,28	—	—
Герфонал	—	—	2	6,06	8	4,88	7	2,94	6	1,68	—	—
Золофт	—	—	—	—	—	—	—	—	2	0,56	26	8,5
Иксел	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0,33
Коаксил	—	—	—	—	1	0,61	—	—	6	1,68	2	0,65
Леривон	—	—	1	3,03	—	—	—	—	—	—	—	—
Людиомил	—	—	—	—	3	1,83	8	3,36	15	4,19	4	1,31
Мелипрамин	1	50,00	11	33,33	44	26,83	57	23,95	35	9,78	12	3,92
Паксил	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7	2,29
Пиразидол	—	—	—	—	6	3,66	19	7,98	14	3,91	3	0,98
Прозак	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0,33
Ремерон	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0,33
Стимулотон	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0,33
Триптизол	—	—	1	3,03	—	—	1	0,42	9	2,51	—	—
Феварин	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0,28	3	0,98
Флуоксетин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0,33
Ципралекс	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8	2,61
Всего	2	100,0	33	100,0	164	100,0	238	100,0	358	100,0	306	100,0

Таблица 7. **Частота назначения транквилизаторов в последовательные десятилетия с 1950 по 2006 г.**

Препарат	Годы											
	1950—1959		1960—1969		1970—1979		1980—1989		1990—1999		2000—2006	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Алзолам	—	—	—	—	—	—	2	0,99	2	0,56	3	1,24
Диазепам	—	—	—	—	1	0,97	3	1,49	8	2,26	6	2,49
Дикам	—	—	—	—	1	0,97	—	—	6	1,69	—	—
Ивадал	—	—	—	—	—	—	—	—	4	1,13	32	13,28
Клоназепам	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0,28	—	—
Мезапам	—	—	1	3,57	13	12,62	28	13,87	35	9,88	12	4,98
Нитросан	—	—	—	—	1	0,97	—	—	7	1,98	—	—
Нозепам	1	33,33	3	10,71	18	17,48	23	11,39	50	14,12	4	1,66
Радедорм	1	33,33	—	—	9	8,74	16	7,92	9	2,54	—	—
Реладорм	—	—	3	10,71	4	3,88	6	2,97	6	1,69	2	0,83
Реланиум	—	—	5	17,86	25	24,27	51	25,25	108	30,5	100	41,49
Транксен	—	—	—	—	2	1,94	—	—	—	—	—	—
Феназепам	1	33,33	5	17,86	29	28,16	57	28,22	112	31,64	81	33,61
Элениум	—	—	11	39,29	1	0,97	16	7,92	6	1,69	1	0,41
Всего	3	100,0	28	100,0	103	100,0	202	100,0	354	100,0	241	100,0

терапевтическую ценность. В условиях увеличивающегося выбора антидепрессантов частота назначения амитриптилина и анафранила растет. Доля назначений амитриптилина увеличилась с 45,45% в 1970-х годах до 68,95% в 2000-х, анафранила — с 1,22% в 1970-х до 7,52% в 2000-х. Только мелипрамин стал назначаться несколько реже (33% в 1960-х годах и 3,92% в 2000-х), сохраняя, однако, вполне заметное место. Резко увеличивается использование антидепрессантов последнего поколения: в 1990-х годах доля их назначений составляла 2,52%, в 2000-х — 16,68%. Лидерами этой группы являются ципралекс, паксил и золофт.

Переходя к анализу частоты назначения транквилизаторов, представляется важным отметить, что абсолютное число назначений транквилизаторов сопоставимо с числом назначений антидепрессантов; эта тенденция сохраняется с течением времени. Так, в исследуемой группе из 732 человек в 1980-х годах антидепрессанты назначались 238 раз, а транквилизаторы — 202; в 1990-х — соответственно 358 и 354, и в 2000-х соответственно — 306 и 241. Целесообразность такой частоты применения транквилизаторов вызывает сомнение.

Наиболее часто применяется реланиум и феназепам. В последнее десятилетие отмечается увеличение частоты применения ивадала — 13,28% и снижение популярности мезапама.

Подводя итог изложенным данным, следует отметить, что в настоящем исследовании удалось выделить ряд психофармакологических препаратов (главным образом, нейролептики и антидепрессанты), терапевтическая ценность которых подтверждена тем, что практические врачи назначают их с неуменьшающейся частотой, несмотря на постоянный рост выбора соответствующих лекарственных средств. Кроме того, в работе показано, что в последние годы наблюдается определенный «бум» в применении нейролептиков и антидепрессантов нового поколения. Тенденция к возрастающей частоте назначения этих препаратов вполне понятна; как всегда, на новые препараты возлагается много надежд. Однако необходимо отметить, что в литературе начали появляться статьи, содержащие элементы разочарования новым поколением психотропных средств [10, 12, 13]. Какие из них докажут свою терапевтическую эффективность и безопасность — покажет время.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гурович И.Я., Любов Е.Б.* Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М: Медпрактика-М 2003.
2. *Любов Е.Б.* Фармакоэпидемиологический и фармакоэномический аспекты оказания психиатрической помощи больным шизофренией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2002.
3. *Петров В.И.* Прикладная фармакоэпидемиология. ГЭОТАР-Медиа 2008; 384.
4. *Ротштейн В.Г., Суетин М.Е., Богдан М.Н., Голубева С.В., Дьякова Н.В.* Применение паксила в условиях психоневрологического диспансера. Психиатрия 2003; 3: 29—33.
5. *Румянцева О.С.* Эффективность геронтопсихиатрической помощи в ПНД при различных формах ее организации (сравнительное клинико-эпидемиологическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2007.
6. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Рачина С.А.* Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение.
7. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Е.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. 3-е изд. Перевод с англ. Под ред. С.Е. Бащинского, С.Ю. Варшавского. М: Медиа Сфера 1998.
8. *Фомин Г.А., Суетин М.Е., Голубева С.В.* Современный контингент пациентов ПНД (клинико-эпидемиологическое исследование). Психиатрия (научно-практический журнал) 2006; 1.
9. *Bégaud B.* Dictionary of pharmacoepidemiology. Chichester: Wiley 2000.
10. *Boutron I., Dutton S., Ravaud P., Altman D.G.* Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. JAMA 2010; 26: 303: 20: 2058—2064.
11. *Strom B.L.* Pharmacoepidemiology. Chichester: John Wiley 1994; 250.
12. The Switch From Conventional to Atypical Antipsychotic Treatment Should Not Be Based Exclusively on the Presence of Cognitive Deficits. A Pilot Study in Individuals with Schizophrenia. Posted: 08/04/2010; BMC Psychiatry © 2010 BioMed Central, Ltd. http://www.medscape.com/viewarticle/725636
13. *Timothy J. Church, David A. Hamer, Timothy R.* Ulbrich Assessment and Management of Atypical Antipsychotic-induced Metabolic Abnormalities Posted: 12/19/2010; US Pharmacist © 2010; http://www.medscape.com/viewarticle/733704