

УДК 616.89

Б.В. Андреев, Е.М. Грицевская, О.И. Лозинская

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ РИСПОЛЕПТА И КЛАССИЧЕСКИХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ В ПСИХИАТРИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

Появление на мировом фармацевтическом рынке атипичных нейролептиков нового поколения (рисперидон, оланзапин, кветиапин, zipразидон) привело к существенно и, возможно, качественному прогрессу в лечении психических заболеваний. Препараты новой генерации, сохраняя высокую эффективность в отношении продуктивной и общей психопатологической симптоматики, обладают более низким экстрапирамидным потенциалом [1–4] и существенно превосходят эталонные классические нейролептики по влиянию на первичную и вторичную негативную симптоматику [5, 6]. Крайне важной особенностью атипичных нейролептиков является их позитивное влияние на когнитивные функции у больных шизофренией, включая воздействие на первичный нейрокогнитивный дефицит [7–9].

Вместе с тем традиционные (классические) нейролептики безусловно дешевле в сравнении с атипичными, что делает их более привлекательными для руководителей лечебно-профилактических учреждений на фоне более чем скромного бюджетного финансирования. Весьма убедительные фармакоэкономические исследования, ориентированные на существенное снижение косвенных затрат при переходе на психотропные препараты нового поколения (временная нетрудоспособность, производительность труда на фоне ремиссии, уменьшение риска самоубийства, общественные затраты на компенсацию «стоимости болезни» и т. д.), далеко не всегда достаточно наглядны для отечественных специалистов. Поэтому на современном этапе с позиций концепции доказательной медицины должны использоваться наиболее убедительные критерии, ориентированные не столько на косвенные, сколько на прямые затраты с учетом эффективности фармакотерапии и ее ресурсосберегающей составляющей.

В связи с этим цель настоящей работы состояла в ретроспективном фармакоэпидемиологическом и фармакоэкономическом анализе применения рисполепта в сравнении с классическими нейролептиками в реальной клинической практике. Исследование основано на оценке данных историй болезни пациентов, поступивших в психиатрическую больницу № 1 им. П.П. Кащенко с диагнозом шизофрения или шизоаффективное расстройство (МКБ-10) в течение календарного года.

Методы исследования. В соответствии с целевыми задачами исследования невыборочным методом было изучено 150 историй болезни пациентов с упомянутым выше диагнозом, возраст которых не превышал 65 лет. Все пациенты получали терапию рисполептом и/или классическими нейролептиками. В качестве критерия эффективности лечения в группах сравнения («рисполепт»/«классические нейролептики») оценивали время наступления терапевтического

эффекта (фиксирувалась дата первого упоминания в истории болезни о редукции психопатологической симптоматики, связанной с основным заболеванием) и длительность лечения до выписки. Терапия нейролептиками оценивалась как неэффективная, если клинически значимый ответ не был зафиксирован на протяжении не менее, чем четырех недель на фоне применения адекватных терапевтических доз антипсихотических средств. Оценивалась также и сопутствующая фармакотерапия другими психотропными препаратами.

При расчете фармакоэкономических показателей учитывались только прямые затраты (стоимость препаратов, применяемых во время госпитализации, и стоимость собственно госпитализации). Разница в затратах на лечение rispолептом и классическими нейролептиками оценивалась по формуле [10] $СКД \times ДГр + СЛр - СКД \times ДГкн + СЛкн$, где СКД — стоимость одного койко-дня; ДГр и ДГкн — средняя длительность госпитализации при лечении rispолептом и классическими нейролептиками соответственно; СЛр или СЛкн — стоимость лечения rispолептом или классическими нейролептиками соответственно. В общие затраты на фармакотерапию в группах сравнения включалась также и стоимость лечения сопутствующими психотропными препаратами.

Статистическая обработка осуществлялась методами параметрической статистики: критерий «t» Стьюдента (при нормальном распределении), и непараметрической: критерий Манна-Уитни для независимых и критерий Вилкоксона для зависимых выборок, с помощью пакета прикладных программ Instat, версия 2.

Результаты исследования. В результате первичного анализа 150 историй болезни было установлено, что 25 человек (17,0 %) больных прекратили лечение rispолептом, из них 13 (8,7 %) в результате отсутствия эффекта, 2 (1,3 %) вследствие побочных эффектов и 10 (7,0 %) в результате ошибок при использовании или переходе на rispолепт. Основная ошибка состояла в кратковременном (в течение 10–12 дней) применении препарата в дозах 1–4 мг/сут, если при этом эффект не достигался, то rispолепт отменялся и его доза не повышалась до уровня оптимальной (6 мг/сут). Основным нарушением тактики перехода на rispолепт, что приводило к его отмене, был одномо-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, получавших терапию rispолептом и классическими нейролептиками

Показатели	Рисполепт (n = 60)	Классические нейролептики (n = 60)
Возраст, лет	37,1 ± 11,2	36,5 ± 10,3
Длительность заболевания, лет	9,8 ± 10,0	9,2 ± 8,4
Пол:		
мужчины	27 (45 %)	29 (48,3 %)
женщины	33 (55 %)	31 (51,3 %)
Число предшествующих госпитализаций:		
0	15 (25 %)	13 (21,6 %)
1–5	33 (55 %)	33 (55 %)
6–10	8 (13,3 %)	10 (16,7 %)
11–20	3 (5 %)	3 (5 %)
> 20	1 (1,7%)	1 (1,7%)

Примечание. Возраст и длительность заболевания представлены в виде средних ± среднеквадратичное отклонение; достоверных различий по оцениваемым показателям не установлено.

ментный переход с высоких доз традиционных нейролептиков (например, галоперидол 30–40 мг/сут), существенно превышавших эквивалентную дозу рисполепта — 6 мг/сут, на фоне обрыва предыдущей терапии. Кроме того, 5 больных (3,0 %) также были исключены из анализа, что определялось существенными межгрупповыми различиями пациентов по числу предшествующих госпитализаций. Поэтому в конечном итоге оцениваемая группа больных составила 120 человек: 60 получали терапию рисполептом и 60 — традиционными нейролептиками (табл. 1).

Как следует из анализа применения рисполепта, 40 больных (66,7 %) исходно получали атипичный нейролептик, а 20 пациентов (33,3 %) начинали терапию рисполептом после неудачной попытки использования традиционных антипсихотических средств. Переход на рисполепт в большинстве случаев осуществлялся после снижения доз классических нейролептиков до уровня, эквивалентного 6 мг рисполепта, а далее замена проводилась методом «перекреста» (доза традиционного нейролептика продолжала уменьшаться при одновременном введении в схему лечения рисполепта в возрастающих дозах). В случаях комбинированной терапии двумя классическими нейролептиками (например, галоперидол + аминазин) обычно сначала снижалась доза галоперидола, а затем на фоне постепенного снижения доз аминазина в схему фармакотерапии вводился рисполепт.

Установлено, что средняя суточная доза рисполепта в начале лечения составила $1,9 \pm 0,6$ мг/сут, максимальная суточная доза — $5,3 \pm 1,5$ мг/сут и средняя терапевтическая доза при выписке была $3,5 \pm 1,7$ мг/сут. Среднее время наступления эффекта при использовании рисполепта было достоверно короче (14,0 дней) по сравнению с классическими нейролептиками (21,5 дней), а средняя продолжительность пребывания в стационаре до выписки на фоне терапии рисполептом составляла 40,8 дней (табл. 2), что было на 41,5 % меньше, чем при применении классических антипсихотических препаратов. Более того, длительность лечения до выписки 50 % пациентов на фоне применения рисполепта была также достоверно меньше по сравнению с группой «классические нейролептики» (23 дня; $p < 0,01$).

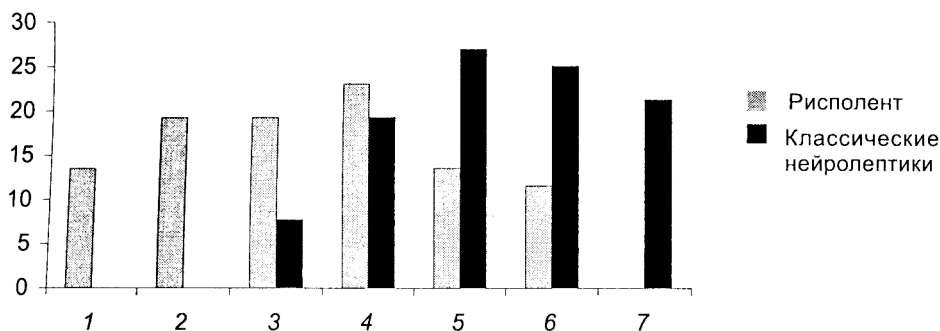
Таблица 2

**Показатели эффективности фармакотерапии рисполептом
и классическими нейролептиками**

Показатели	Рисполепт	Классические нейролептики
Число дней до наступления эффекта	$14,0 \pm 9,0$	$21,5 \pm 12,9^*$
Число дней до выписки	$40,8 \pm 19,3$	$69,7 \pm 23,6^{**}$
Продолжительность лечения 50% пациентов до выписки	38	61 ^{**}

Примечание. Данные представлены в виде средних $\pm$ среднеквадратичное отклонение; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Более детально динамика выписки больных из стационара при лечении рисполептом и классическими антипсихотическими средствами представлена на рисунке. Не менее 32,7 % пациентов, получающих рисполепт, выписывались из стационара в течение первых 30 дней, тогда как на фоне традиционных нейролептиков в эти сроки ни один из больных не был выписан из больницы. Через 90 дней после начала лечения все больные группы «рисполепт» полностью закончили курс лечения в стационаре, тогда как



Динамика выписки больных на фоне лечения рисполептом и классическими нейролептиками:

по оси ординат — число больных, выписанных из стационара (%); по оси абсцисс — продолжительность лечения до выписки (дни): 1 — 20, 2 — 30, 3 — 40, 4 — 50, 5 — 70, 6 — 90, 7 — 120.

21,2 % больных, получающих классические нейролептики, вынуждены были продолжать лечение.

Анализ лекарственных назначений в группе «рисполепт» свидетельствует о том, что 21,5 % пациентов успешно лечились в условиях монотерапии данным препаратом, 40,5 % больных на начальных этапах получали наряду с рисполептом бензодиазепиновые транквилизаторы (обычно феназепам в средней дозе $1,95 \pm 0,9$ мг/сут) или седативные дозы азалептина (27,0 %, средняя доза $65,5 \pm 24,7$ мг/сут). Наконец, у 11,0 % обследованных на фоне терапии рисполептом назначались малые дозы бензодиазепинов и азалептина. Следует отметить, что средняя длительность пребывания пациентов в стационаре до выписки в этом случае снижалась до $34,8 \pm 15,2$ дней ($p < 0,001$). 15 оставшихся пациентов (66,0 %) помимо рисполепта одновременно получали также бензодиазепиновые транквилизаторы и антидепрессанты нового поколения (ремерон, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или коаксил) и 6,6 % больных — тимостабилизаторы (препараты лития или финлепсин). В группе «классические нейролептики» примерно 90 % больных одновременно получали не более двух классических нейролептиков (чаще всего галоперидол, аминазин, трифтазин, мажептил, эглонил, азалептин, флюанксол), однако в процессе смены текущей терапии общее количество нейролептиков могла увеличиваться до трех — шести, включая дюрانتные препараты (галоперидол-депо, модитен-депо, флюанксол- или клопиксол-депо). Часть больных — 13,0 % одновременно с нейролептиками получали антидепрессанты (в основном трициклические или леривон), 33,5 — бензодиазепины и 18,3 % — тимостабилизаторы.

После оценки применения корректоров в обеих группах установлено, что в группе «рисполепт» 11 пациентов (18,3 %) получали антихолинергические корректоры экстрапирамидных нарушений после их возникновения. Аналогичное сравнение с группой «классические нейролептики» было затруднено тем обстоятельством, что из 60 больных 39 человек (65 %) получали циклодол или акинетон, однако только 33,3 % пациентов принимали корректоры на фоне развившихся экстрапирамидных нарушений, тогда как остальным пациентам (31,7 %) корректоры были назначены превентивно.

Как уже отмечалось, лечение рисполептом и классическими нейролептиками в общей выборке характеризовалось применением в группе «рисполепт» дорогостоящих

антидепрессантов нового поколения, а в группе сравнения использовались преимущественно трициклические антидепрессанты. Тем не менее после сравнения общих затрат (стоимость курса фармакотерапии и госпитализации) при средней стоимости одного койко-дня 84,01 руб. на момент расчета фармакоэкономических показателей оказалось, что разница в затратах на лечение практически не отличалась в сравниваемых группах (–93,6 руб. в пользу rispолепта).

Прямые затраты при использовании rispолепта в виде монотерапии или в сочетании с малыми дозами бензодиазепинов и/или седативными дозами азалептина (условная монотерапия) составляли $5341,8 \pm 1570,1$ руб. (в группе «классические нейролептики» $6426,9 \pm 1980,5$ руб.), т. е. в этом случае применение rispолепта приводило к снижению затрат стационара на 1085,1 руб.

Обсуждение. Из результатов проведенного ретроспективного исследования опыта применения rispолепта в условиях обычной клинической практики следует, что данный препарат по скорости терапевтического эффекта существенно превосходит наиболее применяемые традиционные нейролептики. Кроме того, использование rispолепта позволяет существенно снизить длительность госпитализации больных шизофренией и шизоаффективным расстройством. Наши данные (сроки наступления эффекта и длительность лечения больных до выписки из стационара) в целом совпадают с данными других авторов, использовавших ретроспективный натуралистический анализ эффективности rispолепта в обычных клинических условиях [11, 12].

Результаты настоящей работы свидетельствуют, что при оценке прямых затрат на лечение больных rispолептом и классическими антипсихотическими средствами (стоимость препаратов, а также стоимость собственно госпитализации) общая затратная составляющая в группах сравнения оказалась сопоставимой вследствие уменьшения времени пребывания пациентов в стационаре. Более того, в том случае если терапевтический ответ при использовании rispолепта удастся получить в условиях монотерапии или при его комбинации с анксиолитиками и/или малыми дозами седативных нейролептиков (азалептин), то даже при таком анализе (без учета самых разных косвенных затрат и показателей, характеризующих качество жизни [13, 14]) можно констатировать, что применение rispолепта дает вполне ощутимую экономию материальных ресурсов по сравнению с классическими нейролептиками.

Summary

Andreev B., Gritsevskaya E., Lozinskaya O. Clinical and economical study of using of Rispolept and Classical Neuroleptics in Psychiatric Clinic.

150 clinical histories of patients with schizophrenia aged with 65 years old and less were studied by a non-elective method. 25 persons left treatment with Rispolept. In 8,7 % of cases it was because of the drug ineffectiveness, in 2,1 % because of the side-effects, in 7,0 % of patients it was because of errors in using of the drug. The medium doze at the beginning of the treatment constituted $1,9 \pm 0,6$ mg/day, a maximum doze — $5,3 \pm 1,5$ mg/day and a medium therapeutic doze to the time of the discharge of the patient — $3,5 \pm 1,7$ mg/day. The use of Rispolept leads to a more rapid therapeutic response and the time of staying of patients in the hospital was reduced on about 41,5 % comparing with patients that received treatment with the classical neuroleptics. Due to the diminution of the time of staying in the hospital of patients treated with Rispolept made general expenses in both groups correlated. When the therapeutic effect was reached with Rispolept monotherapy or in its combination with anxiolitics or sedative dozes of Azaleptine a clear economy of the material resources comparing with the traditional antipsychotics was proved.

Keywords: rispolept, classical neuroleptics, effectiveness, cost.

Литература

1. Trane P.V., Hamilton S.H., Kuntz A.J. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in treatment of schizophrenia and other disorders // J. Clin. Psychopharmacol. 1997. Vol. 17. P. 407–418.
2. Song F.J. Risperidone in the treatment of schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials // J. Psychopharmacol. 1997. Vol. 11. P. 65–71.
3. Davies J.M., Adena M.A., Keks N.A. et al. Risperidone versus haloperidol: I. Meta-analysis of efficacy and safety. Clin. Therap. 1998. Vol. 20. P. 58–71.
4. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D., Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials // Schizophr. Res. 1999. Vol. 35. P. 51–68.
5. Moller H.J., Muller H., Borison R.L., Schooler N.R. A path-analytical approach to differentiate between direct and indirect effects on negative symptoms in schizophrenia: a re-evaluation of the North American risperidone study // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 1995. Vol. 245. P. 45–49.
6. Tollefson G.D., Sanger T.M. Negative symptoms: a pathanalytic approach to a double-blind, placebo and haloperidol controlled clinical trial with olanzapine // Am. J. Psychiatry. 1997. Vol. 154. P. 466–474.
7. Meltzer H.Y., McGurk S.R. The effect of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia // Schizophr. Bull. 1999. Vol. 25. P. 233–255.
8. Keefe R.S.E., Silva S.G., Perkins D.O., Lieberman J.A. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis // Schizophr. Bull. 1999. Vol. 25. P. 201–222.
9. Кабанов С.О., Мосолов С.Н., Сулимов Г.Ю. Коррекция нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией при длительной антипсихотической терапии // Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002. С. 110–126.
10. Гурович И. Я., Любов Е.Б., Шмуклер А.Б. Фармакоэкономические и клинико-социальные аспекты применения нейролептиков пролонгированного действия в амбулаторной психиатрической практике: Методические рекомендации. М., 2000. 11 с.
11. Snaterse M., Welch R. A retrospective, naturalistic review comparing clinical outcomes of in-hospital treatment with risperidone and olanzapine // Clin. Drug. Invest. 2000. Vol. 20. P. 159–164.
12. Kasper S., Rosillon D., Duchesne I. Risperidone olanzapine drug outcomes studies schizophrenia (RODOS): efficacy and tolerability results of an international naturalistic study // Int. Clin. Psychopharmacol. 2001. Vol. 16. P. 179–187.
13. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Шмуклер А.Б. и др. Фармакоэкономические и клинико-социальные аспекты лечения рисполептом (рисперидоном) больных шизофренией и шизоаффективным расстройством во внебольничных условиях // Социал. и клинич. психиатрия. 2002. № 2. С. 49–56.
14. Taylor D., Aitchison K.J. The pharmaco-economics of atypical antipsychotics // Int. J. Psych. Clin. Pract. 1999. Vol. 3. P. 237–248.

Статья поступила в редакцию 28 ноября 2005 г.