

# ПОВЫШЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИПСИХОТИКОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ: ВОЗМОЖНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ЧИСЛОМ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ<sup>1</sup>

М. С. Касерес, Е. М. Пенас-Ледо, А. Рубиа, А. Лерена

## Испания

Начиная с момента появления на рынке рисперидона, оланzapина и кветиапина (соответственно в 1994, 1996 и 1997 гг.), эти так называемые атипичные антипсихотики или антипсихотики второго поколения (АВП) завоевывали все большее клиническое признание в различных странах, включая Испанию [2, 13, 14]. Однако анализ тенденций использования АВП в последние годы производился лишь в единичных исследованиях.

После появления АВП, начиная с середины 1990-х годов, препараты этой группы в значительной мере заменили типичные антипсихотики или антипсихотики первого поколения (АПП) в качестве препаратов выбора для лечения таких хронических психических расстройств как шизофрения [1, 11]. Бесспорно, что за счет более низкого риска возникновения экстрапирамидных побочных эффектов, ассоциированного с повышением терапевтических назначений [7, 8], АВП оказались более эффективными по сравнению с традиционными нейролептиками в профилактике обострений при шизофрении. Однако ввиду высокой стоимости препаратов этой группы и связанным с их применением риском метаболических побочных эффектов, не стихают споры относительно связанного с применением АВП соотношения цены и эффективности [4].

С учетом высокой эффективности АВП, существует вероятность, что, начиная с 1995 года, уменьшилась потребность в госпитализациях пациентов с шизофренией. В этой связи данное исследование было нацелено на анализ, во-первых, общего использования и изменения парадигмы назначения врачами первичного звена помощи антипсихотических препаратов в испанском регионе Эстремадура за период с 1990 по 2005 годы и, во-вторых, потенциальных взаимоотношений между использованием

АВП и общей частотой госпитализации пациентов с диагнозом шизофрении в регионе Эстремадура за период с 1995 по 2000.

## Методы

Данные за каждый год с 1 января 1990 по 31 декабря 2005 по назначению антипсихотических препаратов в районе Эстремадура (Испания) собирались с графиков по аптечным продажам, имевшимся в системе здравоохранения Эстремадуры; эти данные охватывают почти 100% населения (1 100 000 жителей). Принимались во внимание данные по всем зарегистрированным в Испании и указанным в группе N05A национальной классификации лекарственных веществ антипсихотики. Из анализа исключались данные по продажам лития,ベンзамидов и комбинированным препаратам, содержащим антипсихотики и трициклические антидепрессанты (например, флуфеназин+нортриптилин).

Данные по потреблению препаратов были представлены в виде графиков, на которых были отражены число суточных доз конкретных лекарственных средств на 1 000 жителей за сутки терапии (число доз/1 000 чел/день).

Кроме того, за этот же период времени на каждый год было подсчитано число пациентов, выписывавшихся из всех больниц Эстремадуры с диагнозом шизофрения (согласно критериям DSM-IV). Данное исследование было одобрено Этическим Комитетом Университетской Больницы округа Эстремадура.

Для определения взаимосвязи между использованием АВП и числом госпитализаций пациентов с шизофренией использовался двусторонний тест Пирсона.

## Результаты

Общее использование антипсихотических препаратов возросло с 2,6 доз/1 000/день в 1990 году до 6,9 доз/1 000/день в 2005 году.

<sup>1</sup> Расширенный реферат статьи, опубликованной в Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 64. P. 73–76, предоставлен для публикации компанией Эли Лили.

На рис. 1 представлено возрастание доли АВП в общей массе антипсихотиков с 0% в 1990–1993 годах до 3% в 1994 году и до 78% в 2005 году. Одновременно с этим, доля АПП уменьшилась со 100% (1990–1993 гг.) до 23% в 2005 году. Интересно, что за период 1995–2000 годы доля АВП увеличилась до 50% с 10%, а доля АПП уменьшилась до 50% с 90%.

На рис. 2 представлена динамика назначения пяти препаратов, находившихся на первых позициях по частоте использования за период с 1990 по 2005 годы. Масштабность применения АПП галопериодо-

ла и зуклопентиксола оставалась стабильной за отчетный период (0,6–0,8 и 0,1–0,2 стандартных доз/1 000/день соответственно). Наиболее востребованными АВП являлись рисперидон и оланзапин.

Число пациентов, госпитализированных с диагнозом шизофрении (по DSM-IV) с 1995 по 2000 годы, составило 593 из 1230 (30% – женщины, 70% – мужчины, средний возраст  $41,6 \pm 17,4$  и  $38,8 \pm 13,6$  соответственно) (неопубликованные данные). С 1995 года число госпитализаций снизилось с 451 до 387 в 1998 году и до 395 в 2000 году (рис. 1). Таким

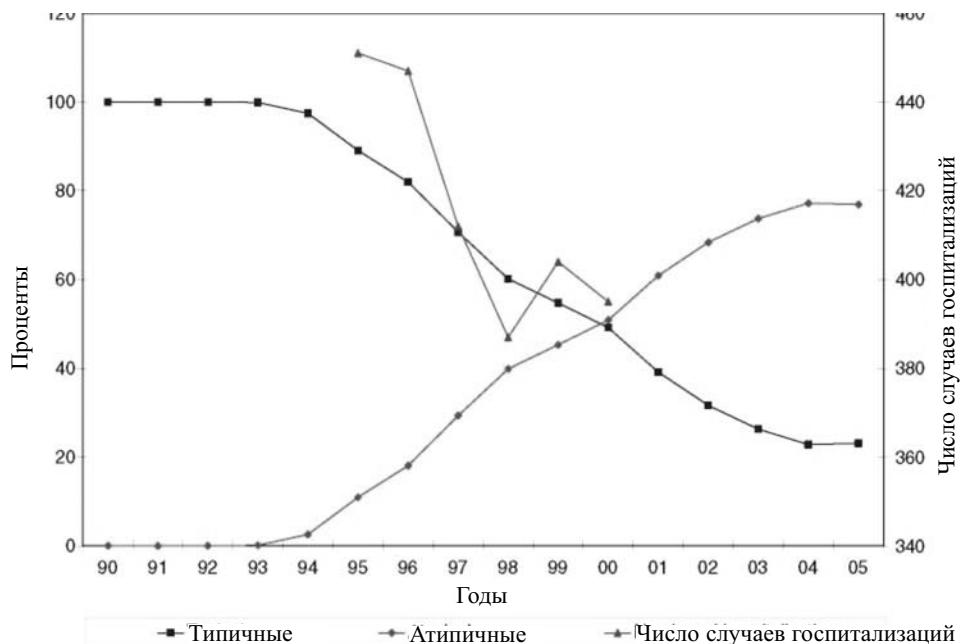


Рис. 1. Доля антипсихотиков первого (типовные) и второго (атипичные) поколения от общего числа назначавшихся антипсихотиков за период с 1990 по 2005 годы (левая ось ординат) и число случаев госпитализаций с диагнозом шизофрении за период с 1995 по 2000 годы (правая ось ординат)

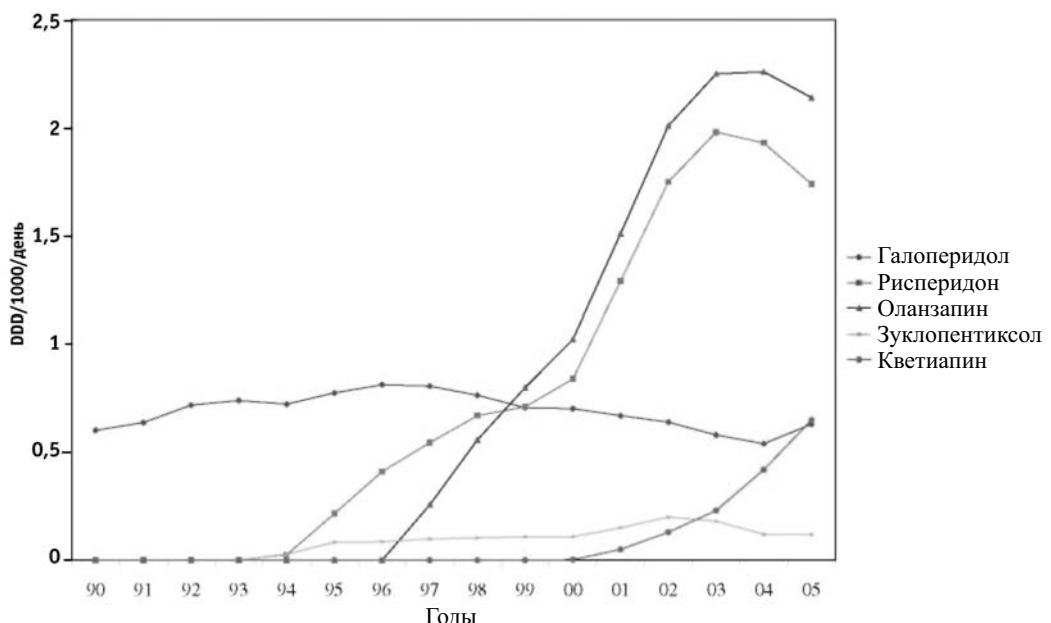


Рис. 2. Динамика назначений пяти препаратов (галопериодол, рисперидон, оланзапин, зуклопентиксол, кветиапин), находившихся на первых позициях по частоте использования в период с 1990 по 2005 годы. Масштабность назначения выражена в виде числа стандартных суточных доз на 1 000 человек в день (на рисунке - DDD/1,000/день)

образом, за этот период общая частота госпитализаций уменьшилась приблизительно на 12%. По данным статистического анализа была выявлена достоверная отрицательная корреляция между показателями госпитализаций с диагнозом шизофрении и ростом применения АВП ( $R=-0,88$ ;  $p=0,02$ ).

### Обсуждение

У этого исследования имеется несколько ограничений. Во-первых, в исследовании проводился анализ данных по продажам антипсихотических препаратов во всех аптеках округа Эстремадура, а это скорее оценка числа выписанных рецептов, а не реального приема лекарственных средств этой группы [6]. Во-вторых, методика учета приема препаратов по показателю стандартных суточных доз позволяет анализировать тенденции их применения в масштабе нескольких лет, но не дает возможности учитывать ежедневную индивидуальную вариабельность дозирования в числе суточных доз, принимаемых пациентами. В-третьих, нельзя исключить увеличение использования АВП по другим показаниям, кроме лечения психотических состояний. В-четвертых, отсутствуют данные по комбинированному применению АПП и АВП. И, наконец, отмечавшееся снижение частоты госпитализаций с диагнозом шизофрении может лишь частично происходить из-за внедрения в 1995 году в клиническую практику АВП, рисперидона и оланzapина, однако, могут иметься и другие различные причины данного явления, например, вследствие наблюдавшегося в округе Эстремадур отхода от стандартов оказания психиатрической помощи в условиях стационара в сторону первичного звена медицинской практики, в частности общественных реабилитационных программ.

### Значимость исследования

Данное исследование дает представление о динамике использования разных антипсихотических препаратов в течение значительного интервала времени, за которое в клиническую практику были внедрены различные АВП. Прежде всего, оно показывает, что врачи общей практики округа Эстремадур за период с 1990 по 2005 годы стали использовать антипсихотики более чем в два раза чаще. Полученные данные оказались репрезентативными для Испании в целом и для округа Каталония, в частности, где между 1990 и 2000 годами отмечались аналогичные тенденции [12, 13]. Однако, несмотря на это, в Испании в рамках первичного звена медицинской практики антипсихотики используются все равно значительно реже, чем в других, например, скандинавских, странах [9, 13]. В дополнение, в исследовании подтвержден значительный сдвиг в использовании антипсихотиков за период с 1990 по 2005 годы, ознаменовавшийся, главным образом, отказом от использования АПП в пользу АВП. В частности, это произошло за счет увеличения использования наиболее распространенных

АВП – оланzapина, рисперидона и кветиапина, на долю которых за последние несколько лет (2001–2005) приходилось в среднем примерно 60% от общего числа назначений антипсихотических средств. Продолжая линию, отмеченную в предыдущих исследованиях, в которых сообщалось о значительном увеличении использования рисперидона и оланzapина с момента их поступления на рынок, то есть с 1994 до 2000 года [13] и с 1996 до 2001 года [12], соответственно, в нынешнем исследовании были подтверждены данные об увеличении частоты назначения обоих препаратов вплоть до 2005 года. Наконец, полученные результаты свидетельствуют о том, что с момента поступления этих трех препаратов на рынок и начала их широкого применения, отмечалось значительное уменьшение числа госпитализаций с диагнозом шизофрении. Особенно примечательными эти данные представляются в свете того, что использование галоперидола и зулопентиксола за весь период исследования оставалось постоянным.

Несмотря на то, что было проведено не так много исследований, сравнивавших частоту обострений у пациентов с шизофренией при применении АВП и АПП, в одном из последних наблюдательном (observational) нерандомизированном европейском исследовании (Schizophrenia Health Outcome Study) [5] сообщалось, что использование оланzapина и клозапина было ассоциировано с более низким риском возникновения обострений, по сравнению с рисперидоном, кветиапином и другими атипичными антипсихотиками. В проведенном в Америке исследовании было продемонстрировано, что риск госпитализации среди пациентов с шизофренией оказался ниже при использовании атипичных по сравнению с типичными антипсихотиками [3]. В исследовании CATIE (Исследование клинической эффективности антипсихотической терапии – Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) были получены данные, что оланzapин превосходил кветиапин, рисперидон, зипрасидон и перфеназин по показателям времени до отмены терапии вне зависимости от причины, эффективности и риска госпитализации в связи с обострением, но его применение ассоциировалось с возникновением метаболических побочных эффектов [10].

Как ранее уже указывалось, несмотря на высокую непосредственную стоимость АВП, их применение по показателю соотношения цена/эффективность в долгосрочном периоде может оказаться более выгодным по сравнению с АПП при условии уменьшения бремени, возлагаемого на общество, пациентов, их семьи, а также экономических затрат, связанных с госпитализациями. Однако для уточнения значимости неблагоприятных реакций, связанных с применением АВП (например, метаболические изменения в случае оланzapина [10], необходимо проведение дальнейших исследований).

Не лишним будет повторить, что отмечавшееся снижение частоты госпитализаций пациентов с

шизофренией может быть связано не только с появлением на фармакологическом рынке атипичных антипсихотиков, но и с изменениями в структуре оказания психиатрической помощи, смещения акцента на использование социальных ресурсов, направленных на социальную реабилитацию и повышение значимости первичного звена медицинской практики. Использовавшаяся в исследовании методика не позволяет провести градацию по степени значимости в снижение частоты госпитализаций вклада динами-

ки, отмечавшейся на фармакологическом рынке антипсихотических препаратов, и изменений, которые за последние годы претерпела система здравоохранения. Кроме того, необходимо также учитывать вклад фармакотерапии в успешность реабилитационных программ. Таким образом, на основании результатов данного исследования можно сделать вывод, что одной из причин снижения частоты обострений шизофрении является использование АВП, но нельзя исключить и влияние других факторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Andretta M., Ciuna A., Corbari L. et al. Impact of regulatory changes on first- and second-generation antipsychotic drug consumption and expenditure in Italy // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2005. Vol. 40, N 1. P. 72–77.
2. Aparasu R.R., Bhatara V., Gupta S. U.S. national trends in the use of antipsychotics during office visits, 1998–2002 // Ann. Clin. Psychiatry. 2005. Vol. 17, N 3. P. 147–152.
3. Gianfrancesco F., Wang R.H., Pesa J., Rajagopalan K. Hospitalization risks in treatment of schizophrenia Medicaid population: comparison of antipsychotic medications // Int. J. Clin. Pract. 2006. Vol. 60, N 11. P. 1419–1424.
4. Hanrahan P., Luchins D.J., Fabian R., Tolley G. Cost-effectiveness of atypical antipsychotic medications versus conventional medication // Expert Opin. Pharmacother. 2006. Vol. 7, N 13. P. 1749–1758.
5. Haro J.M., Novick D., Suarez D. et al. Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia: three-year results from the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study // J. Clin. Psychopharmacol. 2006. Vol. 26, N 6. P. 571–578.
6. Jones G. Prescribing and taking medicines // BMJ. 2003. N 327 (7419). P. 819.
7. Leucht S., Barnes T.R., Kissling W. et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials // Am. J. Psychiatry. 2003. Vol. 160, N 7. P. 1209–1222.
8. Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J., Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2003. N 361 (9369). P. 1581–1589.
9. LLerena A., Sanchez-Vega J., Kiivet R.A. The use of neuroleptics and antidepressants in five European countries // Proceedings of the WHO Drug Utilisation Research Group Conference. Oxford, 1993.
10. Meltzer H.Y., Bobo W.V. Interpreting the efficacy findings in the CATIE study: what clinicians should know // CNS Spectr. 2006. Vol. 11, N 7. P. 14–24.
11. Mirandola M., Andretta M., Corbari L. et al. Prevalence, incidence and persistence of antipsychotic drug prescribing in the Italian general population: retrospective database analysis, 1999–2002 // Pharmacopsychiatr. Drug Saf. 2006. Vol. 15, N 6. P. 412–420.
12. Perez J., Marin N., Vallano A. et al. Consumption and cost of antipsychotic drugs // Actas Esp. Psiquiatr. 2005. Vol. 33, N 2. P. 110–116.
13. Santamaría B., Perez M., Montero D. et al. Use of antipsychotic agents in Spain through 1985–2000 // Eur. Psychiatry. 2002. Vol. 17, N 8. P. 471–476.
14. Trifiro G., Spina E., Brignoli O. et al. Antipsychotic prescribing pattern among Italian general practitioners: a population-based study during the years 1999–2002 // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2005. Vol. 6, N 1. P. 47–53.
15. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology (WCCDSM). ATC index With DDDs for plain substances. Oslo: WHO CCDSM, 1997.

## ПОВЫШЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИПСИХОТИКОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ: ВОЗМОЖНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ЧИСЛОМ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

**М. С. Касерес, Е. М. Пенас-Ледо, А. Рубиа, А. Лерена**

Цель: Проанализировать изменения в профиле назначения антипсихотических препаратов в первичном звене медицинской помощи в районе Эстремадура (Испания) с 1990 по 2005 годы и их возможную связь с уровнем числа госпитализаций при шизофрении. Метод: Данные о назначении антипсихотических препаратов за 1990–2005 годы были взяты из общего числа аптечных продаж, стоимость которых была возмещена системой здравоохранения Эстремадуры. Данные по потреблению препаратов были представлены в виде отношения: число суточных доз конкретных лекарственных средств на 1 000 жителей за сутки терапии (число доз/1 000 чел/день). Также на каждый год было подсчитано общее число пациентов, выписываемых из всех больниц Эстремадуры с диагнозом шизофрения (согласно критериям DSM-IV) с 1 января 1995 года по 31 декабря 2000 года. Результаты: использование антипсихотиков второго поколения (АВП) возросло с 0% в 1990–1993 годах до 78% в 2005. Оланzapин был наиболее

назначаемым АВП в 1999–2005 годах. В период 1995–2000 годов аптечные продажи АВП возросли с 10% до 50%. В тот же период число госпитализаций больных шизофренией сократилось в среднем на 12%, что значимо было связано с использованием АВП ( $R=-0.88$ ;  $P=0.02$ ). Обсуждение: Увеличение использования АВП соответственно снизило число госпитализаций больных шизофренией. Однако, из полученных данных нельзя судить о влиянии других факторов, таких как использование АВП при других расстройствах, кроме шизофрении. Более того, изменения в системе здравоохранения, такие как рост первичного звена медицинской помощи и программы социальной реабилитации, также могут оказывать существенное влияние.

**Ключевые слова:** фармакоэпидемиология, использование антипсихотических препаратов, первичное звено медицинской помощи, шизофрения, госпитализация.

## INCREASED USE OF SECOND GENERATION ANTIPSYCHOTIC DRUGS IN PRIMARY CARE: POTENTIAL RELEVANCE FOR HOSPITALIZATIONS IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS

**M. C. Caceres, E. M. Penas-Lledo, A. de la Rubia, A. LLerena**

Aim: To analyze the changes in the prescribing pattern of antipsychotic drugs in primary care in Extremadura (Spain) from 1990 to 2005, and the potential association with schizophrenia hospitalization rate. Methods: Data from 1990–2005 about the prescribing of antipsychotic drugs was drawn from all community pharmacy sales figures reimbursed by the Health System of Extremadura. Drug consumption figures were expressed as the number of defined daily doses per 1,000 inhabitants and per day of treatment (DDD/1,000/day). The total number of annual hospital discharges with the diagnosis of schizophrenia according to DSM-IV criteria

from all hospitals in Extremadura from 1 January 1995 to 31 December 2000 was also determined. Results: The use of second-generation antipsychotic drugs (SGAs) increased from 0% in 1990–1993 to 78% in 2005. Olanzapine was the most used SGA from 1999–2005. During 1995–2000 the sales of SGAs increased to 50% from 10%. In the same period, the hospitalization rate in schizophrenia patients fell by an average of 12%, which was significantly associated with SGA use ( $R=-0.88$ ;  $P=0.02$ ). Discussion: The increase in SGAs paralleled the decreased rate of hospitalization in schizophrenia patients. However, the influence of other factors

such as SGA use for disorders other than schizophrenia can not be ruled out. Moreover changes in the health-care system, such as the increase in primary mental health care and social rehabilitation programs, may also

have a relevant influence.

**Key words:** pharmacoepidemiology, antipsychotic drug utilization, primary health care, schizophrenia, hospitalization.

**М. С. Касерес (Macarena C. Caceres), Е. М. Пенас-Ледо (Eva Mariia Penas-LLedo), А. Лерена (A. LLerena)** – Clinical Research Center (CICAB), Extremadura University Hospital and Medical School, Extremadura Health Service (Servicio Extremeco de Salud SES), Badajoz, Spain, e-mail: alerena@unex.es

**А. Рубиа** (Alfredo de la Rubia) – Merida Psychiatric Hospital, Merida, Spain.

**27–30 октября 2009 г. в Москве будет проходить ежегодная Общероссийская конференция и пленум Правления Российского общества психиатров с участием главных психиатров и наркологов, руководителей психиатрических и наркологических учреждений субъектов Российской Федерации совместно со Вторым Восточно-Европейским конгрессом психиатрической ассоциации стран Восточной Европы и Балкан.**

**Тема:** «Взаимодействие специалистов в оказании помощи при психических расстройствах».

Основные проблемы для обсуждения:

1. Полипрофессиональная деятельность в психиатрии и наркологии на разных этапах терапии и реабилитации: роль медицинских и немедицинских специалистов и служб.

2. Нейропсихиатрия: теория и практика.

3. Нейрореабилитация как мультидисциплинарная сфера деятельности в медицине.

4. Консультативные модели взаимодействия в смежных с психиатрией областях медицины: неврологии, кардиологии, эндокринологии, педиатрии и др.

5. Психосоматика и соматопсихиатрия в современной медицине.

6. Психиатрическая профессия и общественный сектор психиатрии: формирование партнерства.

Прием тезисов будет осуществляться до 15 мая 2009 г. преимущественно в режиме он-лайн

на сайте конференции. Кроме того, в исключительных случаях возможна пересылка тезисов по установленной форме на электронную почту: [thesis@bk.ru](mailto:thesis@bk.ru)

#### **Требования к оформлению тезисов**

**Объем:** 1 страница машинописного текста (шрифт Times New Roman, размер 12, через 1,5 интервала; 1800 знаков, включая интервалы).

**Оформление:** название тезисов, авторы, город; после текста тезисов приводится информация об авторах (фамилия, имя отчество полностью, учреждение, в котором работает каждый из авторов, телефон, электронная почта).

Тезисы, не соответствующие указанным требованиям, будут отклоняться.

Дополнительную информацию можно получить на сайте Российского общества психиатров [www.psychiatr.ru](http://www.psychiatr.ru) и сайте конгресса [www.pae-eb2009moscow.ru](http://www.pae-eb2009moscow.ru)