

АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.В.Иванова, В.С.Белов, Т.В.Кузьмина*

ANALYSIS OF THE SAFETY OF PHARMACOTHERAPY FOR CHRONIC MENTAL DISEASES IN PSKOV REGION

N.V.Ivanova, V.S.Belov, T.V.Kuzmina*

Псковский государственный университет, zdravuniver@inbox.ru

** Государственное казенное учреждение здравоохранения Псковской области «Управление фармации»*

Рассмотрены вопросы оценки уровня безопасности фармакотерапии хронических заболеваний психической группы в Псковской области. Выявлено, что самыми высокочастотными являются лекарственные средства, необходимые для лечения эпилепсии и шизофрении. Выполнен частотный анализ встречаемости побочных эффектов при приеме психотропных препаратов и произведена их систематизация по двум группам: тип А — предсказуемые реакции и тип В — непредсказуемые побочные эффекты, при этом установлено, что побочные реакции чаще всего встречаются при применении противосудорожных препаратов. В исследовании были использованы материалы базы данных Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств ГКУЗ Псковской области «Управление фармации», содержащие сведения о лекарственной непереносимости пациентов психиатрического профиля за 2017—2019 гг. При обработке данных применялись методы описательной статистики, системной группировки, агрегирования и обобщения информации, а также методы фармакоэкономического, фармакоэпидемиологического и частотного анализа. Показано, что в 2017—2019 гг. в Псковской области существенно преобладающими заболеваниями среди пациентов, страдающих психическими расстройствами, являлись шизофрения и эпилепсия, при этом у пациентов, принимающих препараты для лечения шизофрении, побочные эффекты наблюдались относительно редко, а прием противоэпилептических средств зачастую сопровождался наличием побочных реакций. Среди основных психотропных препаратов, используемых для фармакотерапии шизофрении и эпилепсии, относительно безопасными являлись Кветиапин, Рисперидон и Топирамат.

Ключевые слова: *психические заболевания, психофармакотерапия, фармакоэкономический анализ, нежелательные побочные реакции, фармакоэпидемиологический анализ, безопасность фармакотерапии*

Для цитирования: *Иванова Н.В., Белов В.С., Кузьмина Т.В. Анализ безопасности фармакотерапии хронических психических заболеваний в Псковской области // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №1(122). С.76-87. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).76-87](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).76-87).*

The article considers the issues of assessing the safety level of pharmacotherapy of chronic diseases of the mental group in Pskov region. It was found that the most expensive are antipsychotic drugs required for the treatment of epilepsy and schizophrenia. A frequency analysis of the incidence of side effects when taking psychotropic drugs was carried out and their systematization was carried out into two groups: type A - predictable reactions and type B - unpredictable side effects, while it was found that side effects are most often encountered with the use of anticonvulsants. The study used materials from the database of the Regional Center for Monitoring the Safety of Medicines of the State Public Healthcare Institution of Pskov Region "Department of Pharmacy" containing information on drug intolerance of psychiatric patients for 2017...2019. When processing the data, methods of descriptive statistics, system grouping, aggregation, and generalization of information, as well as methods of pharmaco-economic, pharmacoepidemiological and frequency analysis were used. In 2017...2019 in Pskov region, schizophrenia and epilepsy were the significantly predominant diseases among patients with mental disorders, while in patients taking anti-schizoid drugs, side effects were relatively rare, and taking antiepileptic drugs was often accompanied by the presence of side reactions. Among the main psychotropic drugs used for the pharmacoprophylaxis of schizophrenia and epilepsy, Quetiapine, Risperidone and Topiramate were relatively safe.

Keywords: *mental illness, psychopharmacotherapy, pharmaco-economic analysis, unfavourable side effects, pharmacoepidemiological analysis; safety of pharmacotherapy*

For citation: *Ivanova N.V., Belov V.S., Kuzmina T.V. Analysis of the safety of pharmacotherapy for chronic mental diseases in the Pskov region // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №1(122). P.76-87. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).76-87](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).76-87).*

В настоящее время одной из серьезных социальных проблем становится рост заболеваемости населения психическими расстройствами. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отмечает, что в настоящее время психические нарушения здоровья людей занимают второе место по распространенности после сердечно-сосудистых заболеваний и входят в первую пятерку болезней-лидеров по числу трудопотерь [1]. Также департамент психического здоровья ВОЗ отмечает, что к 2030 г. депрессивные расстройства станут главными причинами снижения средней продолжительности жизни населения Земли. Уже сегодня средняя продолжительность жизни психически больных в среднем на 13 лет меньше, чем здоровых людей [2].

Лечение психических отклонений предполагает применение комплексных методов, которые включают психотропную фармакотерапию, психотерапевтические воздействия и различные психореабилитационные программы [3]. При этом только рациональная, основанная на доказательствах психофармакотерапия способна определить верный выбор психотропных лекарственных препаратов, соответствующих современным представлениям о фармацевтической безопасности.

Очевидно, что осложнения фармакотерапии являются серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой [4,5]. Нежелательные побочные реакции больных на лекарственную терапию — обратная сторона медали любого работающего фармацевтического препарата. Множественность побочных действий лекарств серьезно влияет на рост заболеваемости, увеличивает длительность пребывания больных в стационарах и значительно повышает стоимость лечения [6]. Также при применении ряда препаратов нередко наблюдается их недостаточная терапевтическая эффективность [6,7].

Цель исследований — проведение оценки уровня безопасности фармакотерапии в рамках льготного лекарственного обеспечения пациентов с психическими расстройствами, а также выполнение ретроспективного обзора применения фармакологических препаратов в DUR (Drug Utilization Review Study) по базе данных Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств [8] ГКУЗ Псковской области «Управление фармации», содержащей сведения о лекарственной непереносимости пациентов психиатрического профиля.

Как правило, при первом применении медикаментов побочные реакции у пациентов встречаются редко, но они могут появиться при длительной фармакотерапии. Это особенно актуально для больных психического профиля, поскольку большинство психических заболеваний относится к хроническим и требует постоянного приема психотропных медикаментов для поддержания качественной, достойной и продолжительной жизни.

Психотропные лекарственные средства характеризуются различным уровнем риска появления нежелательных побочных эффектов, включая неврологические, метаболические, сексуальные, эндокринные, седативные и сердечно-сосудистые реакции [9].

В течение всего периода лечения психических расстройств контроль развития экстрапирамидных симптомов, увеличения массы тела, метаболических и сердечно-сосудистых побочных реакций является общепринятым.

Эффективным фармакоэпидемиологическим аналитическим инструментом, позволяющим оценить интенсивность применения тех или иных лекарственных средств пациентами, страдающими хроническими психическими расстройствами, выявить наиболее часто и наиболее редко назначаемые психотропные препараты, а также установить характер и преобладающую направленность побочных эффектов от их применения, является частотный анализ [10]. Заметим, что именно частотный анализ, как вид количественного анализа данных, предоставляет возможность результативно оценить уровень безопасности лекарственной терапии хронических психических заболеваний.

Материалы и методы

Исходные материалы для проведения анализа уровня безопасности психотропной фармакотерапии пациентов-льготников с психическими расстройствами, полученные из Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств [8], представляют собой количественные сведения об использованных психотропных лекарственных средствах, данные о частотах их назначения, информацию о встречающихся побочных эффектах при применении психотропных средств, сведения о численности и видах нежелательных побочных реакций за контролируемые временные периоды. Для обработки этой информации были использованы методы описательной статистики [11], такие как методы системной группировки, агрегирования и обобщения информации, методы выявления максимального и минимального элементов выборок данных: методы их табличного и графического отображения результатов анализа, а также методы фармакоэкономического, фармакоэпидемиологического и частотного анализа.

Результаты

По данным Росстата, в Российской Федерации на учете по поводу душевных расстройств значатся около 1,5 млн. человек, причем до 50% из них имеют диагнозы «психозы и состояния слабоумия» [12]. До 2/3 зарегистрированных лиц имеют трудоспособный возраст, каждый третий из них работает, а каждый четвертый является инвалидом по психическому заболеванию. Льготная лекарственная поддержка при этом предоставляется не только больным эпилепсией и шизофренией [13], но и инвалидам 1, 2 групп по психическим заболеваниям, в частности, таким как аутизм, олигофрения, органические поражения головного мозга, деменция, болезни Альцгеймера и Паркинсона, эндогенные аффективные расстройства и пр. [14].

Анализ распределения числа психически больных пациентов, отнесенных в Псковской области к категории льготников по лекарственному обеспечению психотропными медикаментами за 2017-2019 гг. (рис.1), показал, что более 95% лиц-льготников страдают эпилепсией (более 61%) и шизофренией (более 34%).

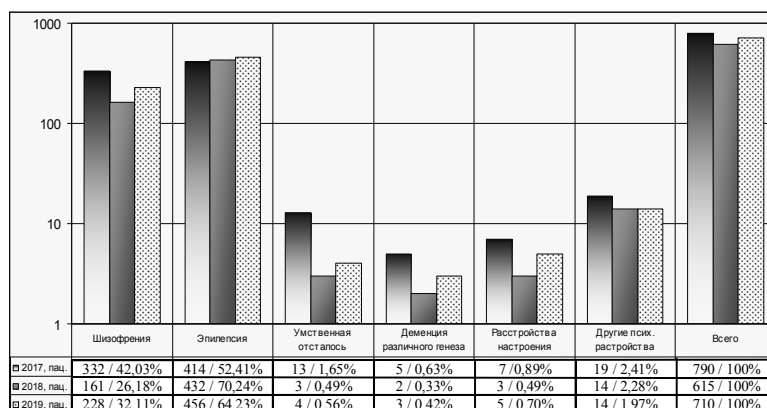


Рис.1. Распределение числа психиатрических пациентов-льготников в 2017-2019 гг.

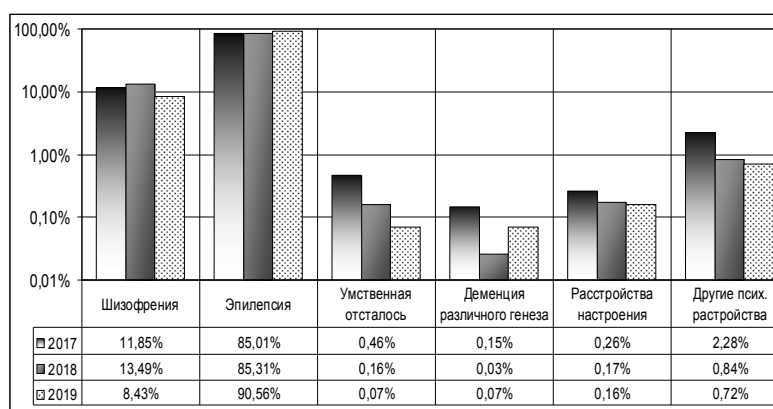


Рис.2. Распределение затрат на фармакотерапию психиатрических больных в 2017-2019 гг.

Изучение данных о расходовании льготного лекарственного бюджета Псковской области за 2017-2019 гг. (см. рис.2) также позволило установить, что наиболее высокозатратными психическими заболеваниями, на лечение которых направлено льготное лекарственное обеспечение (ЛЛЮ), являются эпилепсия (87,27% средств ЛЛЮ, или более 10 733 тыс. руб.) и шизофрения (11,07% средств ЛЛЮ, или более 1 361 тыс. руб.).

В связи с высокой распространенностью в Псковской области среди психиатрических больных эпилепсии и шизофрении дальнейшие исследования вопросов безопасности психофармакотерапии сосредоточим именно на этих заболеваниях.

Фармакоэкономический анализ ЛЛЮ эпилепсии

Для анализа были отобраны психотропные препараты, наиболее часто попадающие в класс «А» при классифицировании по системе ABC, а также препараты, отнесенные к жизненно важным при проведении VEN-анализа. Это позволило сформировать для изучения группу из следующих 7 противоэпилептических препаратов: Вальпроовая кислота, Левитирацетам, Окскарбазепин, Топирамат, Карбамазепин, Фенобарбитал и Хлорпромазин. Анализ распределения финансовых затрат на эти препараты по годам (2017-2019) представлен на рис.3.

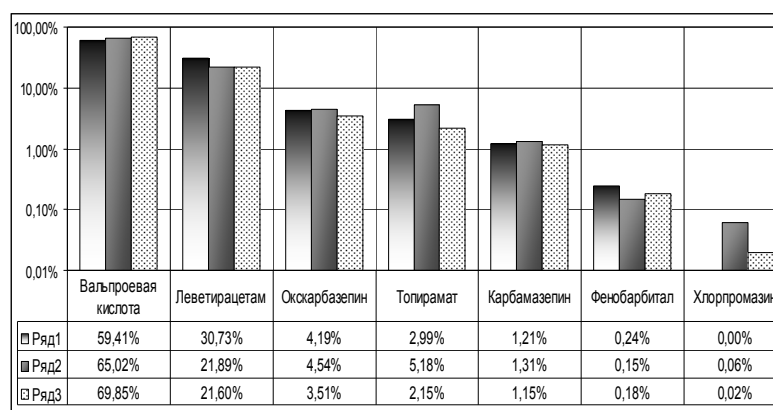


Рис.3. Анализ финансовых затрат на приобретение основных противоэпилептических препаратов в 2017-2019 гг.

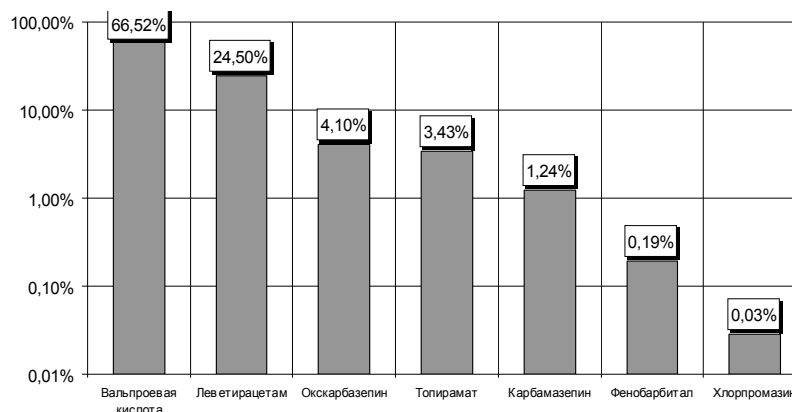


Рис.4. Относительное распределение финансовых затрат в 2017-2019 гг. на ЛЛО больных эпилепсией в разрезе основных противозипептических препаратов

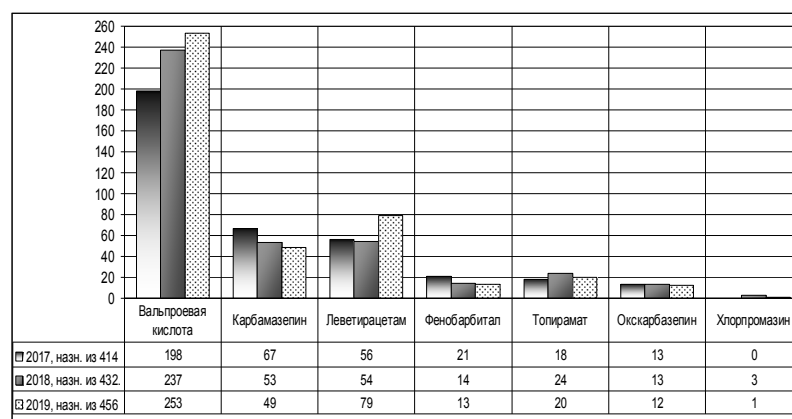


Рис.5. Количество назначений основных противозипептических препаратов в 2017-2019 гг. больным эпилепсией

На рис.4 представлено распределение консолидированного бюджета за 2017-2019 гг. на льготную лекарственную поддержку больных эпилепсией в разрезе основных противозипептических препаратов.

Частота назначения 7 основных противозипептических препаратов в разрезе по годам (2017-2019 гг.) характеризуется следующими значениями (см. рис.5).

В целом в 2017-2019 гг. число назначений фармакопрепаратов из анализируемого списка семи основных противозипептических лекарств характеризуется следующими показателями (см. рис.6).

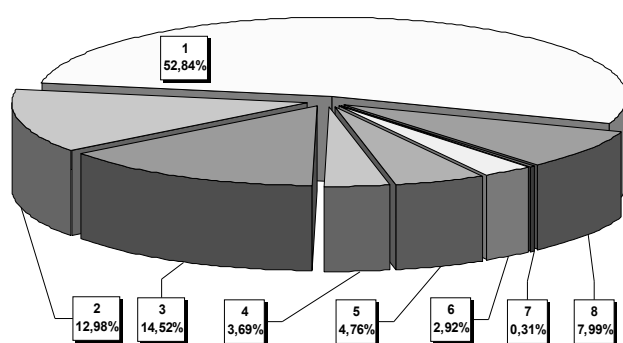


Рис.6. Частотный анализ назначений противозипептических препаратов в 2017-2019 гг. 1 — Вальпроевая кислота, 2 — Карбамазепин, 3 — Левитирацетам, 4 — Фенобарбитал, 5 — Топирамат, 6 — Окскарбазепин, 7 — Хлорпромазин, 8 — остальные препараты

Сопоставление этих назначений (рис.6) и данных рис.4 выявило, что за период 2017-2019 гг. более 50% обратившихся пациентов с эпилепсией был назначен жизненно важный препарат Вальпроевая кислота, на закупки которого было истрачено практически 2/3 (66,52%) финансовых ресурсов из средств, израсходованных на льготное лекарственное обеспечение пациентов, больных эпилепсией. Следующими по частоте назначений были препараты Левитирацетам — 14,52% (затраты на приобретение составили 24,5% от бюджета ЛЛО эпилепсии) и Карбамазепин — 12,98% пациентов (4,10% от бюджета). Наименьшее число назначений (только 0,31% пациентов) имел противозипептический препарат Хлорпромазин, причем на его приобретение было затрачено только 0,03% от бюджета ЛЛО эпилепсии.

Фармакоэкономический анализ ЛЛО шизофрении

Аналогично, как при анализе расходования ЛЛО эпилепсии, были отобраны основные препараты, назначаемые по поводу шизофрении. Это позволило сформировать для изучения группу из следующих 8 психотропных лекарственных средств: Рисперидон, Кветиапин, Сертиндол, Хлорпромазин, Вальпроевая кислота, Галоперидол, Карбамазепин и Фенобарбитал (последний применяется с 2019 г.). Частотный анализ распределения финансовых затрат

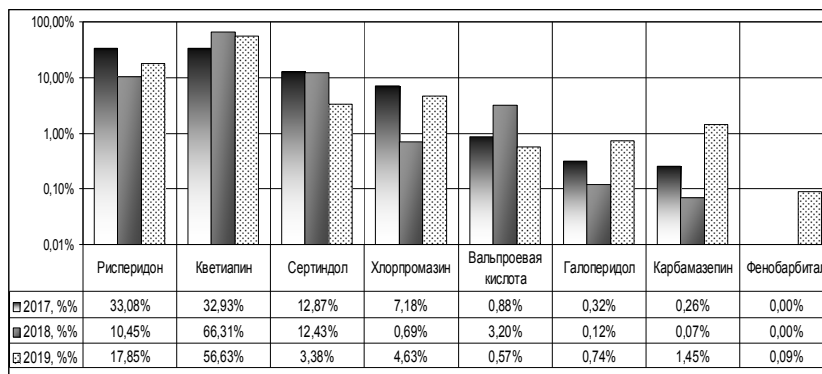


Рис.7. Частотный анализ финансовых затрат на приобретение основных препаратов для лечения шизофрении в 2017-2019 гг.

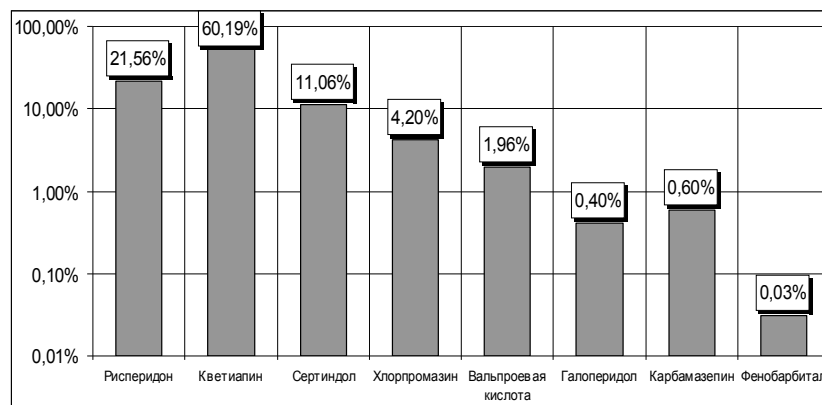


Рис.8. Относительное распределение финансовых затрат в 2017-2019 гг. на ЛЛО больных шизофренией

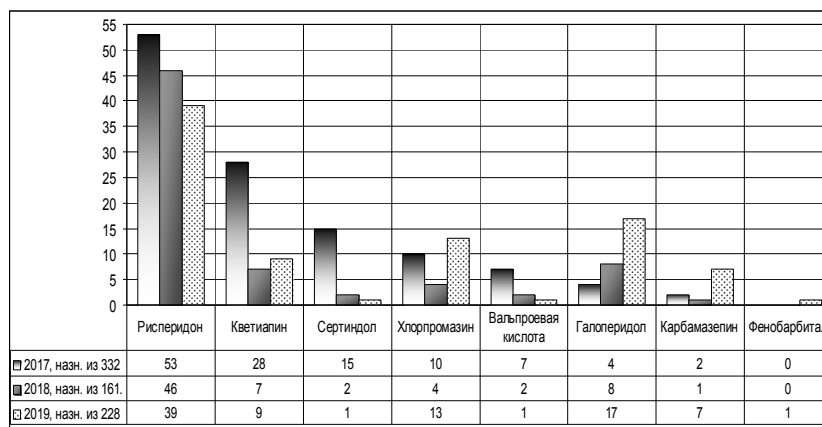


Рис.9. Количество назначений основных психотропных препаратов в 2017-2019 гг. больным шизофренией

на отмеченные фармакопрепараты по годам представлен на рис.7.

На рис.8 представлено распределение консолидированного бюджета за 2017-2019 гг. на льготное лекарственное обеспечение больных шизофренией в разрезе основных лекарственных препаратов для данной категории пациентов.

Частота назначения основных психотропных препаратов для пациентов, больных шизофренией, в разрезе 2017-2019 гг. характеризуется распределением, представленным на рис.9.

В целом за период 2017-2019 гг. число назначений препаратов из анализируемого списка характеризуется следующими показателями (см. рис.10).

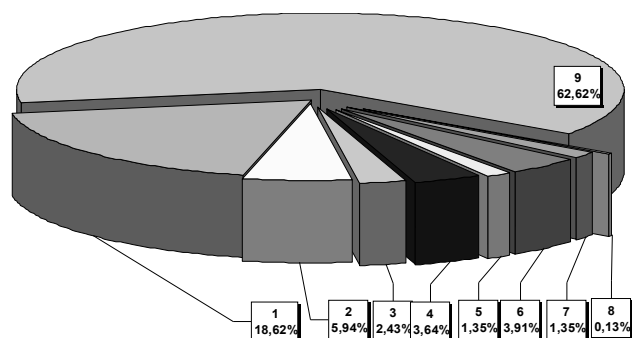


Рис.10. Частотный анализ назначений препаратов пациентам с шизофренией в 2017-2019 гг. 1 — Рisperидон, 2 — Кветиапин, 3 — Сертиндол, 4 — Хлорпромазин, 5 — Вальпроевая кислота, 6 — Галоперидол, 7 — Карbamазепин, 8 — Фенобарбитал, 9 — остальные препараты

Сопоставление этих назначений (рис.10) и данных рис.8 выявило, что в 2017-2019 гг. для 18,62% пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами назначался жизненно важный препарат Рисперидон, затраты на приобретение которого составили 21,56% бюджета ЛЛО шизофрении. Следующим по частоте назначений — 5,94% являлся препарат Кветиапин, причем затраты на его приобретение составили 60,19% бюджета ЛЛО шизофрении. Минимальное число пациентов (только 0,13%) получали психотропный препарат Фенобарбитал (0,03% от бюджета ЛЛО шизофрении). Также относительно редко больным шизофренией назначались Вальпроевая кислота — 1,35% пациентов (1,96% от затрат на ЛЛО шизофрении) и Карбамазепин — 1,35% пациентов (0,6% от затрат на ЛЛО шизофрении).

Обобщенный анализ бюджета ЛЛО на фармакотерапию эпилепсии и шизофрении показал, что абсолютным лидером по финансовым издержкам и час-

тоте назначения на протяжении исследуемого периода 2017-2019 гг. является препарат Вальпроевая кислота.

Фармакоэпидемиологический анализ безопасности лекарственной терапии психических расстройств

Анализ информации Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств [8] ГКУЗ Псковской области «Управление Фармации», в котором хранятся 2400 сообщений о непереносимости лекарств по фармакологическим группам, включая группу психотропных препаратов, позволил выявить следующие лекарственные средства, при применении которых имеют место нежелательные побочные реакции (НПР): Вальпроевая кислота, Карбамазепин, Топирамат, Леветирацетам, Рисперидон, Кветиапин и другие. Детальные сведения о непереносимости пациентами психиатрического профиля некоторых из этих препаратов приведены далее (табл.1-5).

Таблица 1

Нежелательные побочные реакции при приеме препарата *Вальпроевая кислота* в разрезе торговых наименований

Нежелательные побочные реакции	Сообщений, кол./%%	Торговые наименования препарата Вальпроевая кислота							
		Вальпарин® ХР	Энкорат хроно	Депакин Хроно	Депакин сироп	Обнинская ХФК	Конвулекс	Депакин Хроносфера	Депакин энтерик 300
Сообщений, всего	87/100%	44/50,6%	28/32,2%	5/5,7%	3/3,4%	2/2,3%	2/2,3%	2/2,3%	1/1,1%
Неэффективность	52/59,8%	24	21	4	1	1	—	—	1
Расстройство ЖКТ (тошнота, рвота)	20/38,5%	6	11	1	—	1	—	1	—
Кожная сыпь, зуд	15/28,8%	10	2	1	—	—	1	1	—
Головная боль	14/26,8%	7	7	—	—	—	—	—	—
Головокружение	8/9,2%	5	3	—	—	—	—	—	—
Вялость, слабость	8/9,2%	3	2	—	1	1	1	—	—
Боли в животе	5/5,7%	2	3	—	—	—	—	—	—
Тремор	3/3,4%	1	2	—	—	—	—	—	—
Заторможенность	2/2,3%	1	—	—	—	1	—	—	—
Расстройство сна	2/2,3%	2	—	—	—	—	—	—	—
Расстройство аппетита	2/2,3%	—	1	—	—	—	1	—	—
Выпадение волос	2/2,3%	1	—	1	—	—	—	—	—
Агрессивное поведение	1/1,1%	1	—	—	—	—	—	—	—
Нарушение координации	1/1,1%	—	—	1	—	—	—	—	—
Провалы в памяти	1/1,1%	—	1	—	—	—	—	—	—
Носовое кровотечение	1/1,1%	1	—	—	—	—	—	—	—
Прибавка в весе 20 кг	1/1,1%	—	—	—	1	—	—	—	—
ЭКГ отклонения	1/1,1%	1	—	—	—	—	—	—	—
Непроизвольное мочеиспускание, дефекация	1/1,1%	—	1	—	—	—	—	—	—
Число видов НПР		14	11	5	3	4	3	2	1

Таблица 2

Нежелательные побочные реакции при приеме препарата *Карбамазепин*
в разрезе торговых наименований

Нежелательные побочные реакции	Сообщений, кол./%%	Торговые наименования препарата Карбамазепин						
		Карбамазепин Курган	Карбалеписин Ретард	Карбамазепин- Алси	Финлеписин	Зептол	Карбамазепин- Акри	Карбамазепин Синтез
Сообщений, всего	32/100%	8/25,0%	7/21,9%	6/18,8%	4/12,5%	3/9,4%	3/9,4%	1/3,1%
Неэффективность	22/68,8%	5	5	4	3	2	2	1
Расстройство ЖКТ (тошнота, рвота)	9/28,1%	4	2	—	—	2	1	—
Головная боль	9/28,1%	2	1	3	1	2	—	—
Головокружение	9/28,1%	2	2	2	1	1	—	1
Вялость, слабость	6/18,8%	2	—	1	1	2	—	—
Кожная сыпь, зуд	2/6,3%	—	—	1	—	—	1	—
Боли в животе	2/6,3%	1	—	1	—	—	—	—
Лицевая боль	1/3,1%	—	—	1	—	—	—	—
Депрессия	1/3,1%	—	—	—	—	—	—	1
Отек конечностей	1/3,1%	1	—	—	—	—	—	—
Число видов НПР		7	4	7	4	5	3	3

Таблица 3

Нежелательные побочные реакции при приеме препарата *Топирамат*
в разрезе торговых наименований

Нежелательные побочные реакции	Сообщений, кол./%%	Торговые наименования препарата Топирамат					
		Топалепсин	Топирамат Канон	Макситопир	Тореал	Топсавер	Топирамат Канофарма
Сообщений, всего	31/100%	8/25,8%	7/22,6%	6/19,4%	4/12,9%	4/12,9%	2/6,5%
Неэффективность	22/71,0%	6	5	2	4	4	2
Расстройство ЖКТ (тошнота, рвота)	4/12,9%	2	1	1	—	—	—
Головная боль	4/12,9%	—	1	3	—	—	—
Головокружение	2/6,5%	—	—	1	—	—	1
Вялость, слабость	2/6,5%	1	—	1	—	—	—
Тремор	2/6,5%	—	1	1	—	—	—
Атаксия	2/6,5%	—	—	1	—	—	1
Кожная сыпь, зуд	1/3,2%	1	—	—	—	—	—
Агрессивное поведение	1/3,2%	1	—	—	—	—	—
Непроизвольное мочеиспускание, дефекация	1/3,2%	1	—	—	—	—	—
Число видов НПР		6	4	7	1	1	3

Таблица 4

Нежелательные побочные реакции при приеме препарата *Леветирацетам*
в разрезе торговых наименований

Нежелательные побочные реакции	Сообщений, кол./%%	Торговые наименования препарата <i>Леветирацетам</i>	
		Леветирацетам Канон	Леветинол
Сообщений, всего	36/100%	19/52,8%	17/47,2%
Неэффективность	17/47,2%	10	7
Расстройство ЖКТ (тошнота, рвота)	9/25,0%	7	2
Головная боль	7/19,4%	5	2
Головокружение	5/13,9%	4	1
Расстройство сна	4/11,1%	2	2
Вялость, слабость	3/8,3%	2	1
Кожная сыпь, зуд	3/8,3%	2	1
Боли в животе	3/8,3%	3	—
Непроизвольное мочеиспускание, дефекация	3/8,3%	—	3
Агрессивное поведение	1/2,8%	—	1
Заторможенность	1/2,8%	1	—
Зрительные галлюцинации	1/2,8%	1	—
Онемение	1/2,8%	—	1
Число видов НПР		10	10

Таблица 5

Нежелательные побочные реакции при приеме препарата *Рисперидон*
в разрезе торговых наименований

Нежелательные побочные реакции	Сообщений, кол./%%	Торговые наименования препарата <i>Рисперидон</i>		
		Торендо	Рисперидон Канон	Рисперидон Озон
Сообщений, всего	9/100%	5/55,6%	2/22,2%/	2/22,2%
Раздражительность	6/66,7%	3	2	1
Расстройство сна	5/55,6%	3	2	—
Расстройства ЖКТ (тошнота, рвота)	2/22,2%	2	—	—
Агрессивное поведение	2/22,2%	1	—	1
Сердцебиение	2/22,2%	1	1	—
Кожная сыпь, зуд	1/11,1%	—	—	1
Плохой аппетит	1/11,1%	1	—	—
Суицидальные мысли	1/11,1%	—	—	1
Гипертермия	1/11,1%	—	—	1
Число видов НПР		6	3	5

Известно, что все побочные эффекты можно разделить на два основных типа:

1. Тип А, предсказуемые НПР: первично-токсические реакции или передозировка лекарств, собственно побочные эффекты и отсроченные реакции (седативные эффекты у антигистаминных лекарственных средств), вторичные эффекты (диарея при назначении антибактериальных препаратов), лекарственное взаимодействие (подобное отравле-

нию теофиллином при одновременном приеме эритромицина).

2. Тип В, непрогнозируемые побочные эффекты: индивидуальная непереносимость, идиосинкразия, гиперчувствительность, галлюцинации, депрессия и т.п.

Ниже приведены сводные данные по распространенности НПР при приеме лекарств психотропной группы: тип А (табл.6), тип В (табл.7).

Таблица 6

Распространенность нежелательных побочных реакций типа А

Нежелательные побочные реакции (тип А)	Частота выявл., кол./%%	Психотропные фармакопрепараты											
		Вальпроевая кислота	Карбамазепин	Леветирета- там	Топирамат	Леводопа + Карбидопа	Рisperидон	Ламотриджин	Прамипексол	Леводопа + Бенсеразид	Кветиапин	Оланзапин	Пароксетин
Частота выявления, кол./%%	186/100%	63/ 33,9%	36 19,4%	28 15,1%	14 7,5%	11 5,9%	10 5,4%	6 3,2%	5 2,7%	5 2,7%	4 2,2%	3 1,6%	1 0,5%
Расстройство ЖКТ (тошнота, рвота)	53/28,5%	20	9	9	4	3	2	2	—	1	2	1	—
Головная боль	42/22,6%	14	9	7	2	3	—	2	2	2	—	1	—
Головокружение	35/18,8%	8	9	5	4	3	—	2	1	1	1	1	—
Вялость, слабость	21/11,3%	8	6	3	2	—	—	—	—	1	1	—	—
Боли в животе	11/5,9%	5	2	3	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Раздражительность	6/3,2%	—	—	—	—	—	6	—	—	—	—	—	—
Заторможенность	5/2,7%	2	—	1	—	1	—	—	1	—	—	—	—
Тремор	5/2,7%	3	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Плохой аппетит	3/1,6%	2	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Нарушение координации	2/1,1%	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Депрессия	2/1,1%	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Усталость	1/0,5%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Число видов НПР		9	6	6	5	5	4	3	4	4	3	3	1

Таблица 7

Распространенность нежелательных побочных реакций типа В

Нежелательные побочные реакции (тип В)	Частота выявл., кол./%%	Психотропные фармакопрепараты											
		Вальпроевая кислота	Карбамазепин	Леветирета- там	Топирамат	Леводопа + Карбидопа	Рisperидон	Ламотриджин	Прамипексол	Леводопа + Бенсеразид	Кветиапин	Оланзапин	Пароксетин
Частота выявления, кол./%%	208/100%	77 37%	27 13%	29 13,9%	27 13%	20 9,6%	12 5,8%	3 1,4%	5 2,4%	4 1,9%	2 1,0%	1 0,5%	1 0,5%
Неэффективность	131/63%	52	22	17	22	12	—	2	1	1	2	—	—
Кожная сыпь, зуд	25/12,0%	15	2	3	1	2	1	—	—	1	—	—	—
Расстройство сна	14/6,7%	2	—	4	—	—	5	—	2	1	—	—	—
Сердцебиение	6/2,9%	—	—	—	—	2	2	1	—	—	—	1	—
Непроизвольное моче- испускание, дефекация	5/2,4%	1	—	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Галлюцинации	5/2,4%	—	—	1	—	1	—	—	2	1	—	—	—
Агрессивное поведение	5/2,4%	1	—	1	1	—	2	—	—	—	—	—	—
Выпадение волос	2/1,0%	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Атаксия	2/1,0%	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Провалы в памяти	1/0,5%	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Носовое кровотечение	1/0,5%	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Прибавка в весе 20 кг	1/0,5%	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ЭКГ отклонения	1/0,5%	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Лицевая боль	1/0,5%	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Отек конечностей	1/0,5%	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Онемение	1/0,5%	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Суицидальные мысли	1/0,5%	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Гипертермия	1/0,5%	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Одышка	1/0,5%	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Мочекаменная болезнь	1/0,5%	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Судороги	1/0,5%	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Гипертония	1/0,5%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Число видов НПР		10	5	6	5	7	6	2	3	4	1	1	1

Из табл.6 следует, что наиболее распространенными побочными реакциями типа А являются расстройство желудочно-кишечного тракта (28,5%), головная боль (22,6%), головокружение (18,8%), вялость или слабость (11,3%), при этом при приеме таких препаратов, как Вальпроевая кислота, Карбамазепин, Леветирацетам наблюдается наибольшее число разновидностей НПР, соответственно, 9, 6 и 6 видов НПР. Достаточно редко встречаются такие побочные эффекты как нарушение координации (1,1%), депрессия (1,1%), усталость (0,5%).

По данным табл.7 установлено, что среди побочных расстройств типа В самыми распространенными являются следующие побочные эффекты: неэффективность лекарственного препарата (63%), кожная сыпь или зуд (12,1%), расстройство сна (6,7%), причем у четырех лекарств, а именно у препаратов Вальпроевая кислота, Леветирацетам, Леводоп+Карбидопа, Рисперидон выявлено наибольшее число разновидностей НПР, соответственно, 10, 6, 7 и 6 видов НПР. Достаточно редко встречаются следующие побочные проявления после приема психотропных лекарств (по 0,5% каждый): провалы в памяти, носовое кровотечение, прибавка в весе 20 кг, ЭЭГ отклонения, лицевая боль, отек конечностей, онемение, гипертермия, одышка, мочекаменная болезнь, судороги, гипертония.

Обсуждение результатов

Фармакоэкономический анализ расходования льготного лекарственного бюджета Псковской области за 2017-2019 гг. показал, что среди всех психических заболеваний самыми высокочастотными являются эпилепсия и шизофрения. Доминирующими направлениями психофармакотерапии на региональном уровне при этом являются: для шизофрении — препарат Рисперидон (19,14%); для эпилепсии — препарат Вальпроевая кислота (52,82%). Такая достаточно высокая частота назначения данных лекарственных средств диктует повышенные требования к их безопасности.

Следует отметить, что у препарата Рисперидон частота появления побочных реакций составляет около 20% при приеме лекарств с торговыми названиями «Рисперидон Канон» или «Рисперидон Озон». Препарат с наименованием «Рисперидон Канон» имеет такие побочные проявления, как раздражительность (тип А), расстройство сна (тип В), сердцебиение (тип В). При приеме препарата «Рисперидон Озон» отмечены следующие побочные эффекты: раздражительность (тип А), агрессивное поведение (тип В), кожная сыпь или зуд (тип В), суицидальные мысли (тип В), гипертермия (тип В). Прием препарата Рисперидон с торговым названием «Торендо» сопровождался широким спектром побочных эффектов, таких как раздражительность (тип А), расстройство сна (тип В), расстройство ЖКТ — тошнота, рвота (тип А), агрессивное поведение (тип В), сердцебиение (тип В), плохой аппетит (тип А).

При изучении данных о НПР при приеме противосудорожного лекарства Вальпроевая кислота установлено, что у препаратов с торговыми наимено-

ваниями «Конвулекс», «Депакин Хроносфера» не выявлено такой побочной реакции, как неэффективность. При этом у препарата «Конвулекс» в составе побочных эффектов отмечены кожная сыпь или зуд (тип В), вялость или слабость (тип В), плохой аппетит (тип А). У «Депакин Хроносфера» зафиксированы среди побочных реакций расстройство ЖКТ — тошнота, рвота (тип А) и кожная сыпь или зуд (тип В).

На препарат Вальпроевая кислота с торговыми наименованиями «Вальпарин ХР» и «Энкорат хроно» выявлен высокий % терапевтической неэффективности — 54,5% у торговой марки «Вальпарин ХР» и 75% у «Энкорат хроно»; кроме того, у них имел место богатый спектр НПР: 14 видов (6 НПР — тип А, 8 НПР — тип В) у «Вальпарин ХР» и 11 видов (6 НПР — тип А, 6 НПР — тип В) у «Энкорат хроно».

Лекарственная непереносимость Вальпроевой кислоты, приведшая к появлению у пациентов перечисленных побочных эффектов, проявилась прежде всего у тех больных эпилепсией, которые принимали дженерики — воспроизведенные лекарственные препараты Вальпроевой кислоты.

Анализ обобщенных данных табл. 6 и 7 позволяет установить, что самыми распространенными негативными реакциями пациентов на психофармакотерапию являются:

1. Отсутствие терапевтического эффекта, неэффективность препарата (тип В) — 63%.
2. Расстройство ЖКТ: тошнота, рвота (тип А) — 28,5%.
3. Головная боль (тип А) — 22,6%.
4. Головокружения (тип А) — 18,8%.
5. Кожные высыпания или зуд (тип В) — 12%.
6. Вялость или слабость (тип А) — 11,3%.

Изучение распространенности нежелательных побочных реакций у пациентов позволило выявить, что чаще всего они встречаются у больных, принимающих противосудорожные препараты, такие как Вальпроевая кислота (35,5%), Карбамазепин (16%), Леветирацетам (14,5%), Топирамат (10,5%).

Дальнейший анализ позволил выявить ряд препаратов, применение которых при лечении шизофрении и эпилепсии сопровождалось умеренным спектром побочных эффектов:

— Пароксетин (антидепрессант, НПР: 2 вида, встречаемость — 0,5%).

— Оланзапин (средство для лечения шизофрении, НПР: 4 вида, встречаемость — 1,0%).

— Кветиапин (средство для лечения шизофрении, НПР: 4 вида, встречаемость — 1,5%).

— Ламотриджин (противосудорожное противосудорожное средство, НПР: 5 видов, встречаемость — 2,3%).

Средний уровень фармакобезопасности можно отметить у следующих психотропных препаратов:

— Прамипексол (противопаркинсоническое средство, НПР: 7 видов, встречаемость — 2,5%).

— Леводоп+Бенсеразид (противопаркинсоническое средство, НПР: 8 видов, встречаемость НПР — 2,3%).

— Рисперидон (средство для лечения шизофрении, НПР: 10 видов, встречаемость — 5,6%).

— Топирамат (противосудорожное противоэпилептическое средство, НПР: 10 видов, встречаемость — 10,5%).

Препарат Кветиапин при этом является, пожалуй, одним из самых безопасных лекарственных средств при лечении шизофрении, что подтверждается прежде всего малым количеством сообщений о наличии побочных реакций: только 4 сообщения (2,2%) о наличии НПР типа А и 2 сообщения (1%) о НПР типа В. Следует отметить, что Кветиапин является вторым по популярности (после Рисперидона) препаратом, назначаемым лицам с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами.

Рисперидон имеет средний уровень фармакобезопасности, и в силу умеренной стоимости по сравнению с препаратом Кветиапин нашел широкое применение в лечении шизофрении — доля назначений составляет 19,14%.

Препарат Топирамат не входит в число самых назначаемых средств для фармакотерапии эпилепсии, он занимает только 4-е место по частоте предписаний, однако по сравнению с другими более популярными противоэпилептическими препаратами, такими как Вальпроевая кислота, Карбамазепин, Леветирацетам, средство Топирамат является более безопасным как по числу видов нежелательных побочных реакций (максимум 6-7 разновидной НПР у некоторых торговых марок препарата), так и по частоте проявления этих реакций. Отметим, что препарат Леветирацетам имеет 12 разновидностей НПР с частотностью их появления в 14,5%, Карбамазепин — 11 видов НПР с частотностью в 16,0% и Вальпроевая кислота — 19 видов НПР с частотностью в 35,5%.

Выводы

1. В Псковской области существенно преобладающими заболеваниями среда пациентов, страдающих психическими расстройствами, являются эпилепсия и шизофрения.

2. Анализ результатов расходования финансовых ресурсов льготного лекарственного обеспечения Псковской области за 2017-2019 гг. показал, что доминирующими направлениями льготной лекарственной поддержки являлись фармакотерапия эпилепсии (87,27% от общих затрат на ЛЛЮ за анализируемый период, или более 10 733 тыс. руб.) и шизофрении (11,07% затрат на ЛЛЮ, или более 1 361 тыс. руб.).

3. Имеет место низкий уровень льготной лекарственной поддержки пациентов, страдающих деменциями различного генеза, расстройствами настроения (аффективными расстройствами), хотя социальная значимость лекарственной помощи таким больным достаточно велика.

4. В 2017-2019 гг. лидерами по частоте назначения среди психотропных препаратов являлись Вальпроевая кислота (52,82%) и Рисперидон (19,14%).

5. В финансово-затратном аспекте лидерами среди психотропных препаратов в 2017-2019 гг. являлись: в группе противоэпилептических препаратов —

Вальпроевая кислота и Леветирацетам, потребовавшие 55,52% и 24,5% из средств ЛЛЮ эпилепсии; в группе препаратов для лечения шизофрении — Кветиапин и Рисперидон, на приобретение которых израсходовано 60,19% и 21,56% из средств ЛЛЮ шизофрении соответственно.

6. Фармакоэпидемиологический анализ осложнений лекарственной терапии шизофрении и эпилепсии показал, что наиболее распространенными являются следующие нежелательные побочные реакции: отсутствие терапевтического эффекта (тип В, встречаемость 63%); расстройство ЖКТ — тошнота, рвота (тип А, встречаемость 28,5%); головная боль (тип А, встречаемость 22,6%); головокружения (тип А, встречаемость 18,8%); кожные высыпания или зуд (тип В, встречаемость 12%); вялость или слабость (тип А, встречаемость 11,3%).

7. Среди основных препаратов для фармакотерапии шизофрении и эпилепсии относительно безопасными по НПР являются следующие: Кветиапин, Рисперидон и Топирамат.

8. Основными психофармакопрепаратами, приводящими к множественному появлению побочных реакций с высокой частотой их возникновения, являются противосудорожные препараты, такие как Вальпроевая кислота, Карбамазепин, Леветирацетам.

Заключение

К сожалению, в большинстве стран мира, в том числе и в России, имеется недостаточно данных о характере и частоте побочных эффектов применения лекарственных препаратов. Предполагается, что реальная ситуация скорее хуже, чем лучше. Причины такой обстановки обусловлены, во-первых, недостатками надлежащего нормативно-правового и организационного регулирования системы мониторинга безопасности лекарственных средств, особенно в части непосредственной регистрации нежелательных побочных эффектов; во-вторых, отсутствием или недостаточно полной независимой информацией о взаимозаменяемости, терапевтической эквивалентности и биоэквивалентности лекарственных препаратов, о дженериках — воспроизведенных лекарственных препаратах; в-третьих, нерациональным использованием лекарств и проблемами системы государственного закупок.

По этим причинам вопросы повышения эффективности работы системы фармаконадзора, улучшения качества и своевременности учета данных о наличии нежелательных побочных реакций при приеме психотропных средств являются актуальными и требуют повышенного внимания при их решении. Для повышения активности медицинских работников в области фармаконадзора необходимо принятие ряда мер, направленных на включение в программу обучения медицинских специалистов вопросов безопасности лекарственных препаратов и фармаконадзора, а также на повышение мотивации медицинских работников путем учета их работы по фармаконадзору при прохождении аккредитации и аттестации.

1. Крот К.В., Мешалкина С.Ю., Слободенюк Е.В. Социально-экономическая значимость психических расстройств: региональные аспекты // Дальневосточный медицинский журнал. 2016. Т.1. С. 91-96.
2. Качаева М.А., Шпорт С.В., Трушелёв С.А. Стратегические направления деятельности ВОЗ по охране психического здоровья населения // Российский психиатрический журнал. 2017. Т.6. С.10-23.
3. Давыдов А.Т. Основные принципы лечения психических расстройств (роль и место психофармакотерапии) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2004. Т.23. №2. С.52-61.
4. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства: Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Эксмо, 2008: 256 с.
5. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепяхин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 976 с.
6. Probyn A.J. Some drugs more equal than others: pseudo-generics and commercial practice // Aust. Health Rev. 2004. V.28(2). P.207-217. Doi: <https://doi.org/10.1071/AH040207>.
7. Versantvoort C., Maliepaard M., Lekkerkerker F. Generics: what is the role of registration authorities // Medicine. The Netherlands journal of medicine. 2008. Vol.66(2). P.62-66.
8. Иванова Н.В. Региональные особенности мониторинга безопасности лекарственных средств в Псковской области // Тр. 10-й Всерос. науч.-практ. конф. «Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». СПб. 2015. Т.10. Ч.1. С.425-427.
9. Хасан А., Фалкаи П., Воброк Т. и др. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) // Современная терапия психических расстройств. Тематический выпуск «Терапия шизофрении». 2014. Т.2. 36 с.
10. Воробьев П.А. ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2004. Т.3. С.3-5.
11. Кочетков А.Г., Ланд О.В., Масенко В.И. и др. Методы статистической обработки медицинских данных. М.: РКНПК, 2012: 42 с.
12. Шматова Ю.Е. Динамика статистических и социологических показателей состояния психического здоровья населения России // Проблемы развития территории. 2019. Т.3(101). С.76-96. DOI: <https://doi.org/10.15838/ptd.2019.3.101.5>.
13. Феоктистова Ю. В., Поддубный Е. А., Манеева Е. С., Елисеева Е. В. Нормативно-правовые и организационные основы льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан // Таврический медико-биологический вестник. 2018. Т.21. №4. С.120-127.
14. Смирнова И. Инвалидность по психическому заболеванию [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://invalidu.com/bolezny/invalidnost-psiicheskomu-zabolevaniyu> (дата обращения 09 сентября 2020).
2. Kachaeva M.A., Shport S.V., Trushchelev S.A. Strategicheskie napravleniya deyatel'nosti VOZ po okhrane psikhicheskogo zdorov'ya naseleniya [WHO strategic directions for the protection of mental health]. Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal. 2017, vol. 6, pp. 10-23.
3. Davydov A.T. Osnovnye printsipy lecheniya psikhicheskikh rasstroystv (rol' i mesto psikhofarmakoterapii) [Basic principles of treatment of mental disorders (role and place of psychopharmacotherapy)]. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii [Reviews on clinical pharmacology and drug therapy], 2004, vol. 23, no. 2, pp. 52-61.
4. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. Lekarstva: Neblagopriyatnye pobochnye reaktsii i kontrol' bezopasnosti [Drugs: Unfavorable side effects and safety control]. Moscow, Eksmo Publ., 2008, 256 p.
5. Belousov Yu.B., Kukes V.G., Lepakhin V.K., Petrov V.I. Klinicheskaya farmakologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Clinical pharmacology. National guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media, 2014, 976 p.
6. Probyn A.J. Some drugs more equal than others: pseudo-generics and commercial practice. Aust. Health Rev. 2004, vol. 28(2), pp. 207-217. <https://doi.org/10.1071/AH040207>.
7. Versantvoort C., Maliepaard M., Lekkerkerker F. Generics: what is the role of registration authorities. Medicine. The Netherlands journal of medicine, 2008, vol. 66(2), pp. 62-66.
8. Ivanova N.V. Regional'nye osobennosti monitoringa bezopasnosti lekarstvennykh sredstv v Pskovskoy oblasti [Regional peculiarities of drug safety monitoring in Pskov region]. Proc. of the conference 'Health is the basis of human potential: issues and solutions'. Saint Petersburg, 2015, vol.10, part 1, pp. 425-427.
9. Khasan A., Falkai P., Vobrok T. et al. Rukovodstvo po biologicheskoy terapii shizofrenii Vsemirnoy federatsii obshchestv biologicheskoy psikhiatrii (WFSBP) [The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Biological Therapy Manual for Schizophrenia]. Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv [Current therapies for psychiatric disorders]. Tematicheskii vypusk «Terapiya shizofrenii», 2014, vol. 2, 36 p.
10. Vorob'ev P.A. ABC-, VEN- i chastotnyy analizy v zdavookhraneni [ABC-, VEN- and frequency analysis in healthcare. Problems of standardization in health care]. Problemy standartizatsii v zdavookhraneni, 2004, v.3, p.3-5.
11. Kochetkov A.G., Land O.V., Masenko V.I. et al. Metody statisticheskoy obrabotki meditsinskikh dannykh [Methods of statistical processing of medical data]. Moscow, RKNPK, 2012, 42 p.
12. Shmatova Yu.E. Dinamika statisticheskikh i sotsiologicheskikh pokazateley sostoyaniya psikhicheskogo zdorov'ya naseleniya Rossii [Dynamics of statistical and sociological indicators of mental health of the Russian Population]. Problemy razvitiya territorii, 2019, vol. 3(101), pp.76-96. <https://doi.org/10.15838/ptd.2019.3.101.5>.
13. Feoktistova Yu. V., Poddubnyy E. A., Maneeva E. S., Eliseeva E. V. Normativno-pravovye i organizatsionnye osnovy l'gotnogo lekarstvennogo obespecheniya otdel'nykh kategori grazhdan [Legislative and organizational fundamentals of preferential medicinal provision of certain categories of citizens]. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik, 2018, vol. 21, no.4, pp.120-127.
14. Smirnova I. Invalidnost po psyhicheskomu zabolevaniyu [electronic resource]. Available at: <https://invalidu.com/bolezny/invalidnost-psiicheskomu-zabolevaniyu> (accessed 09 September, 2020).

References