

УДК 615.214.2:615.03
ББК 52.817.105

А.В. ГОЛЕНКОВ, Т.А. ИЛЕХМЕТОВА, К.В. ПАВЛОВА, А.Д. ПЕТРОВА

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В РАЗНЫХ СТРАНАХ МИРА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ключевые слова: антипсихотики (нейролептики), страны мира, Российская Федерация (Чувашия), пожилые люди, дети, подростки.

В обзорной статье рассматриваются вопросы использования антипсихотических препаратов в США, некоторых странах Европы, Океании, Азии, Российской Федерации (Чувашия). В частности, анализируются в длительной динамике ассортимент препаратов (международное или торговое название), их распространенность в половозрастных и социальных группах, структура и объем продаж, выписка рецептов врачами общей и частной практики. Отмечается повсеместный рост назначения антипсихотических препаратов больным с психическими расстройствами и коморбидной соматоневрологической патологией. В настоящее время наблюдается преобладание атипичных антипсихотических препаратов (второго поколения), отрабатываются рекомендации по рациональному использованию типичных нейролептиков, инъекционных препаратов длительного действия, сочетанию антипсихотических препаратов между собой и с другими психотропными средствами (полипрагмазия) для эффективной и безопасной терапии.

Антипсихотические препараты (АПП), или нейролептики, были внедрены в психиатрическую практику около 70 лет тому назад в первую очередь для лечения больных с психозами (включая бред, галлюцинации, помрачение сознания, состояния возбуждения и др.) [2, 9, 10]. По мере их изучения расширялись список показаний и арсенал лекарственных средств. По химической (пространственной) структуре АПП могут быть разделены на шесть больших групп (фенотиазинового и другие трициклические производные; бутирофеноны; тioxантены; замещенные бензамиды; производные бензодиазепина или бензотиазепина; производные индола или диона), имеющих разные профили действия на рецепторы мозга (дофаминовые [D] антагонисты с селективным или преимущественным антагонизмом в отношении D₂-рецепторов; дофамино-серотониновые антагонисты; частичные агонисты дофамина; препараты с недофаминовым механизмом действия или потенциально мультирецепторные АПП) и антипсихотическую (потентную) активность (высокую, среднюю и низкую потентность с учетом хлорпромазинового эквивалента). В клинической практике принято выделять типичные АПП (нейролептики; антипсихотики I поколения) и атипичные АПП (антипсихотики II и III поколений), а также АПП пролонгированного действия (депо-препараты, первого и последующих поколений) [9]. На конец 2019 г. в регистре лекарственных средств России по фармакологической группе Нейролептики содержалась информация на 5457 препаратов, 176 торговых названий и 32 действующих вещества.

Согласно данным современной литературы, применение АПП очень различается в разных популяциях, что связано с особенностями организации системы здравоохранения в той или иной стране в целом и психиатрической помощи в частности. Определенную роль играют система подготовки врачей специалистов, национальный, гендерный и возрастной состав населения.

Анализ лекарственных средств, используемых для лечения с определенной патологией (классом болезней по МКБ-10), имеет научный интерес и большое практическое значение, помогает их рациональному назначению с целью повышения эффективности терапии. Все это укладывается в рамки фармако-эпидемиологических и фармакоэкономических исследований, ставших новыми направлениями доказательной медицины [7]. В отечественной литературе не так много публикаций на обозначенную тему, что делает ее актуальной и своевременной.

Цель настоящего обзора – изучение особенностей использования АПП в различных странах мира.

Распространенность применения АПП в разных странах мира

США. АПП в Америке стали широко применяться с 50-х годов прошлого века (1953 г. – хлорпромазин, 1958 г. – галоперидол, трифлуоперазин, тиопроперазин). По данным Национального аудита рецептов, в 1976 г. в различных аптеках был выдан 21 млн рецептов на АПП, в 1985 г. – 19 млн. Три ведущих АПП – тиоридазин, галоперидол и хлорпромазин – составляли от 66% до 69% назначений АПП и наряду с трифлуоперазином, тиктиксеном и флуфеназином составляли более 90% назначений в течение этих 10 лет. На тиоридазин приходилась треть всех назначений АПП, доля хлорпромазина сократилась, а доля галоперидола – увеличилась (особенно в частной медицинской практике для пациентов в возрасте 60 лет и старше). Доля женщин, получающих АПП, уменьшилась, а количество больных с впервые установленным диагнозом психического расстройства (ПР), принимающих эти препараты, возросло, особенно в качестве монотерапии [56].

В конце 80-х – начале 90-х гг. прошлого века в психиатрическую практику был внедрен первый атипичный АПП – клозапин, а чуть позднее – рисперидон. С 1996 по 2003 г. назначение больным атипичных АПП и комбинаций других психотропных средств с АПП увеличилось на 195% и 149%, а типичных АПП – сократилось на 71%. На долю атипичных АПП приходилось 61,2%, типичных АПП – 37,3% и в комбинации с другими психотропными средствами – 38,3%; чаще АПП применялись у пациентов в возрасте от 18 до 40 лет, получающих лечение по страховке и с диагнозами из группы аффективных расстройств [45]. В 2000–2004 гг. в отделениях неотложной помощи на долю типичных АПП приходилось 38%, атипичных АПП – 55%, в комбинации с другими средствами – 8%; число посещений, соответственно, возросло в 1,5, 3,5 и восемь раз [46].

После 2010 г. в США использовались 20 АПП – 10 типичных и 10 атипичных, в том числе несколько АПП пролонгированного действия (галоперидол-деканоат, флуфеназин-деканоат, рисперидон-конста). Среди типичных АПП наиболее часто использовался галоперидол, среди атипичных АПП – кветиапин (кветиакс). Высокопотентные (преимущественно с антипсихотическим действием) препараты (галоперидол, флуфеназин и др.) использовались чаще, чем низкопотентные (тиоридазин, хлорпромазин, хлорпромазин) [10].

Депо-нейролептики используются в США с 1963 г., когда флуфеназин-энантат впервые был одобрен для продажи. В штате Нью-Йорк 21,2% стационарных больных с ПР в первом квартале 1999 г. получали инъекционные АПП пролонгированного действия и 34,1% – в третьем квартале 2008 г. [23]. На основании прогноза 2003 г. использование рисперидона-конста может привести к улучшению результатов лечения психически больных (шизофре-

нией) и снижению общих затрат на здравоохранение по сравнению с аналогичными показателями при пероральном приеме рисперидона, аланзапина, кветиапина, zipразидона, арипипразола и галоперидола [26]. При этом доля полностью приверженных к приему АПП составляла 14,8%, частично приверженных – 20,7% и не соблюдающих лечение – 64,5%. Показатели согласия выполнять назначения врача зависели от этнических и социальных особенностей больных, пола, числа предыдущих госпитализаций. Лучшие показатели приверженности показали больные, находящиеся на амбулаторной помощи с использованием АПП пролонгированного действия [12].

С 1997 по 2007 г. расходы по рецептам АПП в амбулаторных условиях увеличились более чем в три раза (с 1,7 до 7,4 млрд долл.), среднегодовые расходы для лиц с одним или несколькими рецептами АПП увеличились почти в 1,5 раза (с 765 до 1905 долл.). При сравнении данных за 1997 и 2007 гг. общее количество покупок АПП увеличилось с 17,4 до 32,4 млн, расход средств увеличился с 96 до 228 долл. Доля населения, приобретающего АПП, увеличилась с 2,2 (0,8%) до 3,9 млн человек (1,3%). Среднегодовые расходы на приобретение АПП увеличились примерно на 138% (с 96 до 228 долл.). Хотя средний личный счет существенно не изменился, средние расходы увеличились с 75 до 203 долл. США (рост на 17%) [49].

Антипсихотики были одними из самых продаваемых из всех лекарств с прибылью 22 млрд долл. в глобальных продажах в 2008 г. К 2003 г. в США около 3,21 млн пациентов получили антипсихотики на сумму 2,82 млрд долл. Более 2/3 рецептов предназначались для более новых, более дорогих атипичных АПП, стоимость каждого из которых в среднем составляла 164 долл. в год, по сравнению с 40 долл. для типичных АПП. К 2008 г. объем продаж в США достиг 14,6 млрд долл., что является самым продаваемым лекарством в США по терапевтическому классу.

В 2009 г. около 29,4 млн человек среди населения США имели покупки, по крайней мере, одного назначенного психотерапевтом средства (27,3 млн для антидепрессантов и 5 млн для антипсихотиков). Средние расходы на одного человека с расходами на АПП были намного выше, чем на антидепрессанты (1924 долл. против 467 долл.). Доля потребителей АПП по полу не различалась [24].

В Азии. В психиатрии нейролептики эффективны в лечении широкого диапазона ПР – начиная от краткосрочной терапии острого психотического расстройства, возбуждения при делирии и деменции и заканчивая долгосрочной терапией хронических психозов. Атипичные АПП в значительной степени заменили в клинической практике относительно устаревшие препараты из групп фенотиазинов, тioxсантенов и бутирофенонов [55].

В Гонконге с 2004 по 2014 г. число назначений АПП увеличилось с 1,06% до 1,54% в общей популяции, с 0,10% до 0,23% – среди детей в возрасте от 3 до 17 лет и с 2,61% до 3,26% – среди пожилых пациентов (≥ 65 лет), имеющих диагноз «психоз» (54,1% – в 2004 г., 47,5% – в 2014), ПР, связанные с беременностью и родами – с 0,18% до 0,38%. Наблюдалось увеличение назначений АПП второго поколения больным с непсихотическими ПР [37]. Однако препаратами выбора в Азии при шизофрении являются АПП первого поколения в высоких дозах. Были проанализированы данные по 1439 пациентам в шести азиатских странах и территориях, включая Китай, Гонконг, Японию, Корею, Сингапур и Тайвань. Частота назначения АПП составляла 51,6%

в объединенной выборке с широкими межстрановыми вариациями. В 2014 г. общая распространенность применения АПП была самой высокой на Тайване (78,2 пользователя на 1000 человек). Учитывая ограниченные данные, подтверждающие их эффективность, серьезные побочные эффекты и высокую стоимость АПП первого поколения, данную группу препаратов следует использовать с осторожностью. Причины и результаты использования в этой группе населения заслуживают дальнейшего изучения [57]. АПП пролонгированного действия получали 15,3% больных, чаще всего в Сингапуре, за которым следовали Тайвань, Япония и Китай. Депо-препараты также чаще назначались мужчинам (особенно на Тайване и в Японии) в связи с бредом – в Японии, агрессией, в более высоких суточных дозах с одновременным назначением корректоров, но реже с дезорганизованной речью (в Китае) и негативной симптоматикой (в Японии и Сингапуре). При многофакторном анализе значимыми сопутствующими факторами были установка на лечение, молодой возраст, большая длительность болезни, агрессия и отсутствие использования перорального атипичного АПП [48]. Причем рецепт с психотропными препаратами в 2016 г. у взрослых больных с шизофренией значительно варьировал в 15 странах Азии. Средняя доза АПП в аминазиновом эквиваленте составляла 424 ± 376 мг / день; 31,3% и 80,8% больных получали АПП первого и второго поколения, соответственно, а 42,6% – имели антипсихотическую полипрагмазию [25]. Самый высокий показатель полипрагмазии отмечен во Вьетнаме (59,1%), а самый низкий – в Мьянме (22,0%). Средняя психотропная нагрузка у всех пациентов составила $2,01 \pm 1,64$, причем самые высокие и самые низкие нагрузки отмечены в Японии ($4,13 \pm 3,13$) и Индонезии ($1,16 \pm 0,68$), соответственно [58].

Оценка международных тенденций назначения АПП с использованием стандартизированной методологии данных с 2005 по 2014 г. в 16 странах мира показала, что в течение этого периода общая распространенность применения АПП возросла в 10 из 16 исследуемых стран. В 2014 г. общая распространенность применения АПП была самой высокой на Тайване (78,2 на 1000 человек) и самой низкой в Колумбии (3,2 на 1000). У детей и подростков (0–19 лет) применение АПП варьировалось от 0,5/1000 (Литва) до 30,8/1000 (Тайвань). У взрослых (20–64 года) этот диапазон составлял от 2,8/1000 (Колумбия) до 78,9/1000 (застрахованное население США), а у пожилых людей (65+ лет) применение антипсихотиков варьировалось от 19,0/1000 (Колумбия) до 149,0/1000 (Тайвань). Применение атипичных АПП увеличилось во всех популяциях (диапазон атипичных/типичных АПП: от 0,7 (Тайвань) до 6,1 (Новая Зеландия, Австралия). Кветиапин, рисперидон и оланзапин назначались наиболее часто. Распространенность и характер использования АПП в странах заметно различались, хотя в большинстве популяций использование атипичных АПП со временем увеличивалось. Высокие показатели назначений АПП у пожилых и молодых людей в некоторых странах заслуживают дальнейшего изучения и систематического фармакоэпидемиологического мониторинга [29].

Исследование оценки тенденций использования клозапина в международном масштабе (2005–2014) из 17 стран мира показало, что в 2014 г. общая распространенность назначения клозапина была самой высокой в Финляндии (189,2/100 000 человек) и в Новой Зеландии (116,3/100 000), а самой низкой в японской когорте (0,6/100 000) и в частном сегменте США (14,0/100 000). С 2005 по 2014 г. потребление клозапина возросло почти во всех исследованных

странах (относительный рост – 7,8–197,2%). В большинстве стран употребление клозапина было самым высоким в возрастной группе 40–59 лет (от 0,6/100 000 (Япония) до 344,8/100 000 (Финляндия). Среди молодежи (10–19 лет) употребление клозапина было самым высоким в Финляндии (24,7/100 000) и среди застрахованных граждан США (15,5/100 000). Хотя потребление клозапина в большинстве исследованных стран за последние годы возросло, во многих популяциях этот препарат используется недостаточно, при этом характер использования клозапина в разных странах существенно различается [16].

В Скандинавии. Распространенность использования АПП возрастает и популяционные исследования показывают, что использование АПП при непсихотических ПР, таких как депрессия, тревожность, является обычным явлением. В Норвегии было обнаружено, что увеличение использования кветиапина совпадает с уменьшением средних доз и увеличением числа назначений при непсихотических ПР. Среди тех, кто употреблял АПП в Дании, наиболее распространенным психиатрическим диагнозом был «реакция на тяжелый стресс и расстройство адаптации» с последующим серьезным депрессивным эпизодом и органическими ПР. Было проведено многонациональное исследование употребления лекарственных препаратов по рецептам АПП, среди населения Дании, Норвегии и Швеции в течение 11 лет (с 2006 до 2016 г.). В результате исследования выявили 315 982 человек, которые приобрели один или несколько рецептов АПП в Скандинавии в 2006 г., что составляет 16,5 потребителя на 1000 жителей, в 2016 г. это число выросло до 375 354 человек (17,2 пользователя на 1000 жителей).

В 2016 г. общее число потребителей АПП составило 117 473 в Дании, 103 383 в Норвегии и 136 498 в Швеции, что на 18,4%, 26,9% и 0,9%, соответственно, больше, чем в 2006 г. Из скандинавских стран Дания имела самый высокий годовой показатель распространенности в 2016 г. с 20,6 пользователя на 1000 жителей, затем следовали Норвегия – 19,7 и Швеция – 13,9. Среди пациентов старше 75 лет обнаружили высокую распространенность и низкое среднее значение дозы галоперидола, рисперидона и кветиапина. Однако между исследуемыми странами были различия: потребление галоперидола увеличилось в Дании с 2006 по 2016 г. (с 4,5 до 8,2 пользователя/1000 жителей), но уменьшилось в Норвегии и Швеции за тот же период (с 6,2 и 11,2 до 4,4 и 7,1 пользователя/1000 жителей, соответственно). Среди людей моложе 20 лет наиболее часто применяемыми препаратами были кветиапин, рисперидон и арипипразол. Среди взрослых людей (20–64 лет) наиболее часто применяемыми препаратами были хлорпротиксен, оланзапин и кветиапин. В свою очередь, в пожилом возрасте (старше 64 лет) галоперидол, кветиапин и рисперидон были наиболее часто используемыми лекарственными средствами. Хлорпротиксен (АПП первого поколения) по-прежнему широко используется как в Дании, так и в Норвегии, но не в Швеции. Таким образом, обнаружили увеличение распространенности применения АПП в двух странах (Дания и Норвегия) из трех за последнее десятилетие [32].

Франция. В настоящее время продолжающиеся исследования показали увеличение назначений АПП за последние два десятилетия с переходом от нейролептиков первого поколения ко второму поколению. Тем не менее некоторые европейские исследователи, в том числе во Франции, обнаружили, что АПП первого поколения по-прежнему в значительной степени используются в популяции, в то время как в США процент назначений АПП второго поколения

среди молодежи в настоящее время очень низкий. Вторая проблема связана с социально-экономическим статусом пациентов. В очень немногих исследованиях изучалось влияние социально-экономического статуса или статуса проживания на показатели выписки нейролептиков. Для изучения этих двух вопросов провели описательный анализ лекарств, отпускаемых в течение одного года (1 июля 2013 г. – 30 июня 2014 г.), в исчерпывающем исследовании северо-западного региона Франции с населением 3 658 000 человек, включая 941 857 человек моложе 18 лет, чьи социально-экономические условия были известны.

В результате французские исследователи обнаружили, что доля пациентов с назначениями нейролептиков была почти в 10 раз выше в семьях с низким доходом в общей популяции. Одновременно выявили, что географическое распределение пользователей АПП не было однородным: больше в округах с самой низкой медицинской плотностью для детей в возрасте до 10 лет и в районах с низкими социально-экономическими ресурсами для подростков в возрасте 16–20 лет. Кроме того, обнаружили более высокий уровень назначения нейролептиков первого поколения, чем второго поколения (65% против 57%). Отношение АПП первого поколения к препаратам второго поколения уменьшалось с возрастом пациентов: 86% против 32% для субъектов в возрасте 0–4 лет и 63% против 61% для субъектов в возрасте 15–17 лет. Наиболее часто назначаемыми АПП были циамазин и рисперидон, третьим по величине назначенным препаратом был арипипразол [18].

Испания. С 1985 по 2000 г. использование АПП постепенно увеличивалось – с 1,51 суточной дозы на 1000 жителей в день в 1985 г. до 5,73 (2000). Если в 1985 г. наиболее распространенными АПП были типичные нейролептики – галоперидол, флуфеназин (модитен) и тиоридазин, то в 2000 г. – к галоперидолу добавились атипичные АПП, такие как рисперидон и оланзапин. Внедрение оланзапина в конце 1996 г. в психиатрическую практику сократило использование клозапина в два раза. Несмотря на рост использования АПП в Испании, нейролептики назначались реже, чем в среднем по Европе (Скандинавским странам), хотя распространенность шизофрении во всем мире была схожей [47]. За период 1990–2001 гг. использование АПП выросло на 146%. Галоперидол был наиболее часто назначаемым препаратом в Испании в это время. В 2001 г. атипичные АПП составили 49% от общего потребления АПП и 90% от их стоимости [27].

Великобритания. С 1991 по 2000 г. ежегодное использование АПП увеличилось на 16% с 10,5/1000 жителей до 12,2. Рост у мужчин составил 25,2%, у женщин – 2,7%. Тиоридазин был наиболее назначаемым АПП в течение всего периода наблюдения, хотя Комитет по безопасности лекарственных средств отнес его ко второй линии лечения шизофрении. Большинство АПП выписывались больным с непсихотическими ПР, на долю шизофрении приходилось лишь 10% [35].

В 2007–2011 гг. основными потребителями АПП оставались пожилые больные с деменцией, непсихотической депрессией, тревожными и личностными расстройствами, нарушениями сна. Более $\frac{2}{3}$ получали АПП второго поколения, значительно чаще женщины, пожилые люди и больные с низким социально-экономическим статусом («обездоленные»). 62% приходилось на оланзапин и 36% – на кветиапин. Рисперидон получали 22% больных с депрессией, 14% – с тревогой, 12% – с деменцией, 11% – с нарушениями сна, 4% –

расстройствами личности. Менее 50% больных с психозами либо биполярным аффективным расстройством получали АПП первого поколения; средние суточные дозы и продолжительность лечения были выше у больных шизофренией (например, доза рисперидона составляла у них в среднем 4 мг/сут. в течение 1,2 года). Описанные закономерности, по-видимому, обусловлены тем, что использовались данные первичной медицинской помощи [39].

Страны Океании (Австралия и Новая Зеландия). Опрос 1126 больных в середине 90-х годов прошлого века в Австралии показал, что 54,3% принимали «типичные» АПП (24,8% в форме депо), 8,3% – клозапин, 13,3% – рисперидон и 8,8% – оланзапин. Около 30% женщин и 20% мужчин принимали стабилизаторы настроения или антидепрессанты. Более половины респондентов использовали более одного лекарственного агента. Из тех, кто принимал только один препарат, почти 80% сообщили, по крайней мере, об одном побочном эффекте; среднее число побочных эффектов составило 3,9 для типичных АПП и 3,3 – для атипичных. Атипичные АПП, особенно клозапин, пациенты оценивали как более эффективные, чем типичные АПП; депо-препараты, в частности, как правило, рассматривались как бесполезные и связывались с более высоким бременем побочных эффектов [22]. Однако в течение второй половины 2001 г. на атипичные АПП уже приходилось 67,3%, на типичные пероральные АПП – 16,0%, а на депо препараты – 16,7% от общего числа назначений АПП, отпускаемых через общественные аптеки в Австралии. Рост назначения атипичных АПП был в значительной степени обусловлен резким увеличением использования оланзапина (65,0% от общего числа назначений атипичных АПП) [41].

Доля назначенных атипичных АПП увеличилась с 61% в 2002 г. до 77% в 2007 г. У мужчин чаще всего они назначались в возрастной группе от 25 до 55 лет, у женщин – 75 лет и старше. Более низкие дозы этих препаратов назначались пожилым людям. На атипичные АПП было потрачено 334,4 млн австралийских долл. в 2007 г. [31].

С 2000 по 2011 г. в Австралии произошло увеличение дозировки атипичных АПП (увеличение на 217,7%), а типичные АПП снизились на 61,2%. Оланзапин был наиболее часто назначаемым АПП [50].

У большинства больных, получающих депо-АПП (89%), был диагноз «шизофрения или шизоаффективное расстройство», чаще всего назначали деканоат зуклопентиксол (57%) в модальной дозе 200 мг и интервале введения один раз в две недели. 53% пациентов имели, по крайней мере, одно снижение дозы в течение курса лечения. У 57% пациентов в прошлом году был проведен как минимум один анализ глюкозы в крови, причем почти половина показала высокие результаты, 47% прошли, по крайней мере, одно исследование липидов в прошлом году, более половины имели высокий уровень общего холестерина и 22% имели высокий уровень триглицеридов [30].

В австралийских исследованиях, опубликованных в период с января 2000 г. по февраль 2015 г., сообщалось о распространенности множественного применения АПП от 5 до 61%. Из исследований, оценивающих используемые дозы, от одной трети до половины всех пациентов, принимавших множественные АПП, получали дозы, превышающие рекомендованные. Больные, принимающие несколько АПП, чаще отмечали один побочный эффект по сравнению с аналогом среди потребителей, принимающих один АПП, несмотря на то, что от 50 до 75% людей с серьезными ПР могут быть успешно переведены на ле-

чение одним лекарственным средством. При этом до 25% отмечают улучшение состояния, а оставшиеся 50% ПР остаются хорошо управляемыми [53].

Полипрагмазия АПП между 2006 и 2015 г. составила 5,9–7,3%. Распространенность одновременного назначения нескольких препаратов была выше, чем ожидалось, несмотря на ограниченные данные о рисках и преимуществах. Увеличение числа полипрагмазий при многократных назначениях можно объяснить плохой связью между пациентами и специалистами здравоохранения [20].

В Австралии в период с 2007 по 2015 г. наблюдали относительное увеличение частоты и распространенности применения АПП (14,2% и 26,8%, соответственно). Галоперидол имел самую высокую долю единичных дозировок среди всех АПП в течение всего периода исследования (47,5% в 2015 г.) [19].

Онлайн-опрос 832 пользователей АПП из 30 стран – преимущественно США, Великобритании и Австралии – показал, что более половины (56%) думали, что лекарства уменьшали проблемы, для которых они были предписаны, но 27% не отметили ухудшения в состоянии. Чуть меньше людей сочли препараты, как правило, «полезными» (41%), чем «бесполезными» (43%). В то время как 35% сообщили, что их «качество жизни» было «улучшено», 54% констатировали «ухудшение». Среднее число зарегистрированных побочных эффектов было 11, в среднем пять на «тяжелом» уровне. О 14 эффектах сообщили 57% участников, в том числе на: «сонливость, чувство усталости, седация» жаловались 92%, «утрату мотивации» (86%), «замедленные мысли» (86%) и «эмоциональное онемение» (85%). Суицидальность (мысли, намерения), как сообщалось, была побочным эффектом в 58% случаев. Пожилые люди отмечали особенно плохие результаты и высокий уровень побочных эффектов. Продолжительность лечения не зависела от эффективности приема АПП, но была тесно связана с отрицательными результатами. 70% респондентов пытались прекратить прием АПП из-за побочных эффектов (64%) и беспокойства по поводу длительного физического здоровья (52%). Большинство (70%) не помнили, чтобы им вообще что-либо говорили врачи о побочных эффектах [44].

Новая Зеландия. 71,3% амбулаторных пациентов в Окленде и Нортленде в 2004 г. были назначены АПП, из которых 82,5% были атипичными: пероральный рисперидон (30,9%), оланзапин (30,3%), кветиапин (17,1%), клозапин (26,3%) и депо-рисперидон (0,4%). Психотические расстройства наблюдались у 73,2% амбулаторных больных, шизофрения была наиболее распространенным ПР в целом (62,5%). Комбинированное антипсихотическое лечение имело место у 13,5%; у 4,8% был какой-то атипичный АПП и у 8,7% был совместный прием с АПП первого и второго поколения. Клозапин реже всего сочетался с типичными АПП. Те, кто получал комбинацию типичных и атипичных АПП, имели большую вероятность назначения антихолинергических препаратов. Атипичные АПП являются предпочтительным лечением для амбулаторных больных с психотическими расстройствами и назначаются в соответствии с руководящими принципами клинической практики. Совместное назначение АПП было низким, но оно может вызывать ненужные побочные эффекты и риски [54].

Показатели назначения АПП в Новой Зеландии варьируют в зависимости от географического положения, этнической принадлежности, пола и возраста. Количество новозеландцев, принимающих АПП, увеличилось до 1 на 36 взрос-

лых в Новой Зеландии (2,81%) в 2015 г., что на 49% больше, чем в 2008 г. Также в зависимости от этнической принадлежности доля назначения АПП варьировала. В 2015 г. АПП были назначены 3,37% маори (коренное население) по сравнению с 3,15% новозеландцев европейского происхождения, 1,87% жителей Тихоокеанских островов и 0,86% азиатов. С 2008 г. количество АПП для взрослых увеличилось во всех этнических группах. Показатели по маори увеличились на 60%, тихоокеанской группе – на 50%, европейской – на 52%, азиатской группе – на 53%.

Абсолютное количество назначений за три года увеличилось на 13%, но доля общих назначений, составленных по каждому классу препаратов, является стабильной. Атипичные АПП увеличились с 86,4% в 2012 г. до 87,4% в 2015 г. Типичные АПП снизились с 13,6% в 2012 г. до 12,6% от общего числа назначений в 2015 г. Кветиапин, оланзапин, клозапин и рисперидон составляли 93% всех атипичных АПП в 2015 г., при этом в 2012-2015 гг. количество дозировок оланзапина и кветиапина увеличилось на 24% и 22%, соответственно, а рисперидона снизилось на 4,7% за три года.

Женщины европейского и азиатского происхождения получали АПП в 1,16 и 1,25 раза больше, чем мужчины. Однако обратное наблюдалось для маори и жителей Тихоокеанских островов, где мужчины по сравнению с женщинами получали АПП в 1,14 и 1,13 раза больше. Мужчины маори в возрасте 25-44 лет получали больше нейролептиков, чем любая другая мужская подгруппа. Женщины-маори, европейского и азиатского происхождения, жители тихоокеанских островов в возрасте старше 65 лет получали АПП с наибольшей частотой.

Существенные различия по этническому признаку были очевидны. Маори были более склонны назначать АПП, чем «европейцам» (3,37% против 3,15% в 2015 г.), и частота назначений АПП маори росла быстрее, чем в других этнических группах (60% за семь лет). В целом женщинам назначали АПП в 1,10 раза больше, чем мужчинам [56].

В Российской Федерации. В отечественной литературе сравнительно мало публикаций результатов фармакоэпидемиологических исследований, посвященных использованию психотропных препаратов и АПП. Известно, что среди лекарственных средств этих групп преобладают дженерики (75%), которые проходят в России исследование биоэквивалентности с отклонением от оригинального в пределах $\pm 20-25\%$. Фармацевтический рынок АПП демонстрировал рост в 2011 г. по сравнению с 2009 г. в натуральном (53,1%) и денежном (22,6%) выражении. Затраты на атипичные АПП выросли в восемь раз (с 0,21 млн руб. до 1,9), на типичные АПП – в 3,8 раза (с 1,52 млн руб. до 5,7) [2]. Лидером потребления (23,3%) среди АПП являлся клопиксол (зуклопентиксол), далее следовал рисперидон – 13,5% (10,0% – в 2009 г.), аминазин (хлорпромазин) – рост на 3,5% [4, 15].

По результатам анализа 30 наиболее востребованных групп лекарственных препаратов, проведенного компанией «Ремедиум», психолептики (нейролептики) занимали 17-е место в 2015 г. и 20-е место – в 2016 г. Объемы продаж препаратов группы психолептиков выросли на 6% в рублях, но снизились на 4% в упаковках относительно показателей предыдущего года. Суммарно в 2016 г. было реализовано 204 млн упаковок лекарственных средств этой группы на сумму порядка 18 млрд руб. Наиболее часто покупаемым препаратом был аминазин [8].

В Чувашской Республике. По результатам однодневной переписи больных с ПР в трех психиатрических больницах республики (2014 г.) АПП (нейролептики) назначались чаще всего. Так, в республиканской психиатрической больнице г. Чебоксары АПП первого и второго поколений использовались примерно с одинаковой частотой (43,4 и 42,8%), пролонги – в 9,4%, в межрайонных психиатрических больницах отчетливо (57,5–67,7%) преобладали типичные АПП, пролонги получали 3,0–6,2% больных [3]. Для сравнения в психиатрических больницах Московской области типичные АПП получали 66,3%, атипичные АПП – 29,3%, депо-препараты (пролонги) – 12,4% [4].

В ходе проведения программы АНКОРПСИ в г. Москва и г. Чебоксары, было выявлено, что наиболее часто назначали: галоперидол, рисперидон, клозапин, зуклопентиксол, трифлуоперазин, оланзапин, кветиапин, флуфеназин-деканоат, хлорпротиксен, тиоридазин, хлорпромазин. Все пациенты получали от одного до трех препаратов. 165 больных (77,4%) получали дополнительно препараты для коррекции экстрапирамидных побочных симптомов (ЭПС; лекарственного паркинсонизма и острой дистонии): тригексифенидил, бипериден и амантадин. Установлено, что тригексифенидил достоверно чаще назначался при обеднении мимики, треморе, гримасах, а амантадин – при причудливых положениях конечностей или торса. У больных, принимавших тригексифенидил, отмечались более выраженные ЭПС, нежели у остальных пациентов [1, 5].

Использование АПП у детей и подростков. В данный момент при изучении решения проблемы со здоровьем значительное внимание уделяется фармакологическому воздействию на симптомы ПР. Так, отмечается рост количества использования лекарственных препаратов во всех возрастных группах, в том числе у детей и подростков. В период с 1993 по 2009 г. количество применяемых АПП на 100 человек увеличилось с 0,24 до 1,83 для детей, с 0,78 до 3,76 – для подростков и с 3,25 до 6,18 – для взрослых. Получается, что частота назначений АПП для детей увеличилась в семь раз, тогда как для подростков – в четыре раза и для взрослых – в два раза [43].

В период с 2005 по 2009 г. частыми диагнозами у детей и подростков (63,0 и 33,7%, соответственно) стали расстройства поведения, при которых назначают АПП, среди взрослого населения были распространены депрессивные (21,2%) и биполярные расстройства (20,2%). АПП чаще назначают детям (67,7%) и подросткам (71,6%), чем взрослым (50,3%). Назначение и применение лекарственных средств в педиатрической практике с каждым годом увеличиваются. В последние годы детям, подросткам и взрослым АПП назначают в равных пропорциях [1].

Одинаковое назначение лекарственных препаратов отмечается в большинстве европейских стран. С 2005 по 2012 г. ежегодное увеличение применения АПП среди молодежи возросла в четырех из пяти исследуемых стран: в Дании – на 83,9%, Германии – на 40,8%, Нидерландах – на 31,7% и Великобритании – на 29,3%. В США наблюдалось снижение этих показателей на 15,6% [15, 33, 38]. В 2012 г. наибольшая распространенность применения АПП наблюдалась в Нидерландах (1,03%), что было в восемь раз выше, чем в стране с самой низкой распространенностью (Великобритания – 0,14%). За исключением Нидерландов, использование АПП было выше в группе старшего возраста, причем среди 15–19-летних пациентов демонстрировалась наи-

большая распространенность. Только в нидерландской группе использование АПП было самым высоким в группе пациентов в возрасте 10–14 лет (2012 г. – 1,59%) [8].

В ходе статистических исследований, проведенных в Германии, было установлено, что наиболее часто назначаемым АПП является рisperидон при следующих ПР: гиперкинетическое расстройство с дефицитом внимания и гиперактивностью – 61,5%; поведенческое расстройство – 36,5%; нарушение когнитивного развития – 23,0%; тревожные расстройства и эмоциональные нарушения – 17,4%; депрессии – 16,4%; расстройства адаптации – 6%; расстройства личности – 4,6%; шизофрения – 3,6%; обсессивно-компульсивные расстройства – 2,4%; расстройства сна – 0,9%. У одного пациента может отмечаться более одного диагноза. Однако эти сведения не отображают реальную ситуацию показаний для применения рisperидона в детской психиатрической практике [28].

Всегда до начала терапии перед лечащим врачом стоит задача: поставить правильный диагноз. Ряд заболеваний проявляются психотической симптоматикой, что важно для точности диагноза. Не все дети и подростки с ПР имеют такие симптомы. После установления диагноза и принятия решения о приеме АПП в качестве лекарственной терапии необходимо решить, какой нейролептик следует назначать. Препаратом выбора является АПП с наименьшими побочными эффектами и лучшей переносимостью. С учетом этого в качестве препаратов первого выбора рекомендовано использование арипипразола, рisperидона или zipразидона [33].

При хорошей переносимости пациентами таких лекарственных препаратов, как арипипразол, рisperидон или zipразидон, при приеме стандартной терапевтической дозы, но при отсутствии эффективности лечения следует назначить дальнейшую терапию оланзапином вследствие того, что другие препараты первого выбора имеют одинаковую эффективность. В сравнительных исследованиях оланзапин проявлял более значимый, выраженный терапевтический эффект. Для достижения максимальной эффективности его терапевтическая доза составляла более 30 мг/сут. При недостаточной эффективности оланзапина в адекватных дозах в качестве другого лекарственного препарата можно рассмотреть клозапин [17, 18, 28, 29].

АПП у пожилых. Развитие гериатрической психофармакологии было основано на достижениях гериатрической психиатрии и клинической фармакологии, а также на увеличении инвестиций в исследования старения со стороны Национального института психического здоровья и академических учреждений. Клинические испытания у пожилых людей показывают, что эффективность АПП сохраняется на протяжении всей жизни, но чувствительность к специфическим побочным эффектам изменяется в пожилом возрасте, а плохая переносимость часто снижает эффективность лечения. Значение гериатрической психофармакологии будет возрастать по мере увеличения средней продолжительности жизни во всем мире [40]. Поэтому важно мнение экспертов о применении АПП у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше) относительно показаний к применению АПП, их выбора при различных состояниях (например, делириях, деменции, шизофрении, бредовом расстройстве, психотических расстройствах настроения) и для пациентов с сопутствующими заболеваниями или историей побочных эффектов, стратегии дозирования, длительности лечения и комбинации лекарств.

У пожилых 1452 пациентов из восьми стран Азии с шизофренией провели исследование, в котором изучали применение низких доз АПП в период с 2001 по 2009 г. В общей сложности 594 пациента получали низкие дозы АПП (40,9%) в трех исследованиях. АПП первого поколения назначались в 40,8% случаев, второго поколения в низких дозах – 56,2%.

Пациенты, получавшие низкие дозы АПП, чаще были женщинами, имели более старший возраст, меньшую продолжительность ПР и менее выраженные положительные симптомы. Среди пациентов в шести странах и территориях, которые участвовали в трех исследованиях, пациенты из Японии в меньшей степени получали низкие дозы АПП [11].

Применение АПП распространено у пожилых азиатских пациентов с шизофренией. Учитывая ограниченные данные, подтверждающие эффективность, потенциально серьезные побочные эффекты и высокую стоимость, АПП следует использовать с осторожностью в этой группе населения. Причины и результаты использования АПП в этой популяции пациентов заслуживают дальнейшего изучения. АПП второго поколения часто использовались у азиатских пожилых пациентов с шизофренией и ЭПС. Учитывая потенциальные неблагоприятные воздействия АПП второго поколения на существующие ЭПС, необходимо определить причины их частого использования [38].

Montastruc et al. сообщили, что годовая распространенность применения АПП во Франции составляет 2,0% среди населения в целом и 3,6% среди лиц старше 65 лет [42]. В Каталонии (Испания) в период с 2008 по 2013 г. потребление населением АПП в целом увеличилось с 9,8 до 11,9 определенных суточных доз на 1000 жителей и в сутки [5]. Распространенность использования АПП оценивалась как процент лиц ≥ 70 лет в общей популяции, у которых был как минимум один зарегистрированный рецепт АПП в период с 1 января по 31 декабря 2015 г., для всего населения, а также по возрасту и полу. В течение одного года 89 431 человек ≥ 70 лет (60 329 женщин, 67,5%) получил по крайней мере один рецепт АПП (21,3% АПП первого поколения и 78,7% АПП второго поколения). Это соответствовало распространенности в 9,12% из тех, кто был ≥ 70 лет (женщины – 10,42%; мужчины – 7,25%). Каждый пациент находился на лечении в среднем 7,5 месяца. Воздействие АПП второго поколения было более длительным, чем АПП первого поколения (8,2 против 4,4 месячных единиц на пациента в год). Распространенность использования увеличивалась с возрастом, достигая 20,9% среди тех, кому было ≥ 90 лет [14].

Многие вопросы об использовании АПП у пожилых пациентов остаются без ответа. Группа из 52 американских экспертов по лечению пожилых людей (38 гериатрических психиатров, 14 гериатрических терапевтов/семейных врачей) достигла консенсуса по 78% вариантов, оцененных по 9-балльной шкале. Они не рекомендовали использовать АПП при паническом расстройстве, генерализованном тревожном расстройстве, непсихотической депрессии, ипохондрии, невропатической боли, сильной тошноте, укачивании или раздражительности, враждебности и нарушениях сна в отсутствие основного психиатрического синдрома. Тем не менее АПП были одобрены при некоторых других ПР. При возбуждении у больных со слабоумием и психозом рекомендациями первой линии экспертов был один АПП, а также добавление тимостабилизаторов. Рисперидон (0,5–2,0 мг/день) был первой линией такой терапии, затем следовали кветиапин (50–150 мг / день) и оланзапин (5,0–7,5 мг/день) в качестве вариантов второй линии. Первой рекомендацией экспертов в отношении поздней

шизофрении был рисперидон (1,25–3,5 мг/день). Кветиапин (100–300 мг/день), оланзапин (7,5–15 мг/день) и арипипразол (15–30 мг/день) были на втором месте. Для пожилых пациентов с бредовым расстройством единственным рекомендуемым лечением были АПП. Терапией выбора при психотической депрессии у пожилых больных было назначение АПП с антидепрессантами (98% первой линии), проведение ЭСТ было другим альтернативным вариантом лечения (71% первая линия). При психотической мании предпочтительным лечением являлся тимостабилизатор и АПП (98%; первая линия). Рисперидон (1,25–3,0 мг/день) и оланзапин (5–15 мг/день) были вариантами первой линии в сочетании со стабилизатором настроения при мании с психозом; второй линии – кветиапин (50–250 мг/день). В случае эффективности терапии длительность приема АПП колебалась от 1 недели (возбуждение) до шести месяцев (психотические расстройства). Для пациентов с диабетом, дислипидемией или ожирением эксперты рекомендовали не назначать клозапин, оланзапин и типичные АПП (особенно низкой и средней потенции). Клозапина, зипразидона и обычных АПП (особенно низкой и средней потенции) также следует избегать у пациентов с пролонгацией QT или застойной сердечной недостаточностью. Для пациентов с когнитивными нарушениями, запорами, диабетом, диабетической невропатией, дислипидемией, ксерофтальмией и ксеростомией эксперты предпочитали назначать рисперидон либо кветиапин (вторая линия). Более четверти экспертов сочли нежелательными комбинациями: клозапин и карбамазепин, зипразидон и трициклический антидепрессант (ТСА) и обычный низкопотентный АПП и флуоксетин. Комбинируя антидепрессанты и АПП, эксперты призывали быть осторожными при назначении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, которые являются более сильными ингибиторами ферментов CYP 450 (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин), нефазодона, ТСА и моноаминоксидазы. Они рекомендовали дополнительный мониторинг при сочетании любого АПП с литием, карбамазепином, ламотриджином или вальпроатом (кроме арипипразола, рисперидона или обычного высокоэффективного вальпроата) или с кодеином, фенитоином или трамадолом. Эксперты достигли высокого уровня консенсуса по многим ключевым вопросам лечения. В рамках экспертного мнения и с учетом того, что данные будущих исследований будут иметь приоритет, эти руководящие принципы обеспечивают направление для общих клинических дилемм при применении АПП у пожилых пациентов [13].

Половые различия в применении нейролептиков. Установлено, что пол является важным фактором, влияющим на назначение АПП. Различия в дозах АПП между полами могут быть связаны с различиями в ответах на лечение и сочетанием фармакокинетических, фармакодинамических, генетических, гормональных и психосоциальных факторов. В исследованиях, которые проводились в Китае, Гонконге, Японии, Корее, Сингапуре, Тайване, было обнаружено, что у мужчин более выражены негативные симптомы и агрессивное поведение, в связи с чем им назначают большие дозы нейролептиков и даже используют полипрагмазию. Довольно часто у мужчин применяют препараты депо, тем самым снижая частоту и тяжесть рецидивов с последующей госпитализацией. Стабилизаторы настроения также могут быть использованы для контроля агрессивного и импульсного поведения и усиливать действие АПП. У женщин в большей степени были обнаружены изменения настроения, в связи с чем им также часто выписывают нормотимики. Что ка-

сается побочных эффектов, то женщины чаще жалуются на развитие ЭПС и антихолинергические побочные эффекты, поэтому им назначают атипичные АПП, у которых к тому же менее выражено влияние на уровень пролактина. Помимо этого большинство АПП вызывают увеличение массы, тем самым повышая риск развития сахарного диабета, гипертонии, ишемической болезни сердца и связанных с ними состояний, особенно у женщин. Предполагается, что вызванное АПП увеличение массы является результатом повышенного аппетита, связанного с взаимодействием этих препаратов с дофаминергическими, серотонинергическими и гистаминергическими рецепторами. Но в этом неотъемлемым фактором является генетический. В целом также обнаружено, что пациентки женского пола с шизофренией лучше реагируют на АПП [57].

ГАМКергическая дисфункция тесно связана с патофизиологией шизофрении. В одном из исследований были проанализированы уровни экспрессии нескольких ГАМКергических генов в передней поясной извилине (ППИ) у умерших пациентов с шизофренией ($n = 21$) и в группе сравнения людей без ПР ($n = 18$). Анализ выявил значительные различия в экспрессии ГАМКергических генов в зависимости от пола и статуса лекарства. В группе мужчин по сравнению с контролем экспрессия генов была обычно ниже в случаях шизофрении со значительно более низкими уровнями экспрессии GABA-A α 5, GABA-A β 1 и GABA-A ϵ . У женщин экспрессия ГАМКергических генов была выше в случаях шизофрении со значительно более высокой экспрессией генов GABA-A β 1 и GAD67. Анализ действия лекарств у пациентов с шизофренией выявил значительно более высокую экспрессию GABA-A α 1-3, GABA-A β 2, GABA-A γ 2 и GAD67 в группе, получавшей лекарство, по сравнению с аналогичным показателем в группе, не получавшей лекарство. Эти данные показывают, что половые различия в экспрессии ГАМКергических генов возникают в ППИ при шизофрении. Таким образом, данные подтверждают предыдущие выводы о ГАМКергической дисфункции при шизофрении и подчеркивают важность учета пола в анализах патофизиологии шизофрении. Половые различия в ГАМКергической регуляции функции ППИ могут способствовать различиям, наблюдаемым у пациентов с шизофренией у мужчин и женщин. Кроме того, эти результаты показывают, что АПП могут изменять передачу сигналов в ППИ, поддерживая потенциал мишеней для разработки новых АПП [21].

Использование нейролептиков врачами общей практики. После появления атипичных АПП препараты этой группы в большей части заменили типичные АПП. Так, начиная с 1995 г., снизилась потребность в госпитализации пациентов с ПР. Врачи общей практики (ВОП) стали назначать АПП второго поколения: рисперидон, оланзапин и кветиапин, что, в свою очередь, привело к повышению показателей терапевтической эффективности в амбулаторном лечении ПР. В Испании с 1995 г. уменьшилось число госпитализаций пациентов с 451 до 387 в 1998 г. и до 395 в 2000 г., когда показатели составляли 593 из 1230 заболевших. В проведенном в Америке исследовании также было показано, что число госпитализаций среди пациентов с ПР ниже при первичном назначении АПП врачом общей практики, чем при назначении препаратов первого поколения. То, что АПП второго поколения имеют высокую стоимость, не должно ограничивать их применение по показателю соотношения цена/эффективность в долгосрочном периоде, так как этот показатель является более выгодным по сравнению с АПП при условии уменьшения бремени, возлагаемого на общество, пациентов, их семьи, а также экономи-

ческих затрат, связанных с госпитализациями. Стоит заметить, что снижение частоты госпитализаций пациентов с ПР связано с изменениями в структуре оказания психиатрической помощи, смещения акцента на использование социальных ресурсов, направленных на социальную реабилитацию и повышение значимости первичного звена медицинской практики [6].

Анкеты 516 врачей (85% из которых были специалистами по семейной медицине, 15% – других) по 152 практикам ВОП разных форм собственности показали, что для большинства врачей (62%) легче назначить психотропные препараты, чем прекратить их прием (доверительный интервал 95%, 57–66%) против 8% (6–10%). Многие из них сочли психотерапию более подходящей, чем психотропные препараты в случаях легкого ПР: 81% (77–84%) против 4% (3–6%). Проблемы для лечения психотропными препаратами были обусловлены в основном социально-экономическими или медицинскими причинами. Врачи были в среднем удовлетворены уровнем назначений антидепрессантов и седативных препаратов в зависимости от медицинских потребностей. Многие терапевты считают, что их назначение АПП слишком низкое, нежели высокое: 33% (28–39%) против 7% (4–10%) [51].

Кветиапин является АПП, который широко назначается семейными врачами, несмотря на доказательства существования более безопасных альтернатив. 15 городских ВОП в Альберте (провинция в Канаде) в 2015–2016 гг. назначали кветиапин с целью поддержания повседневной функции пациентов со сложными психосоциальными потребностями. Показаниями являлись неясные или множественные диагнозы психического здоровья и сложные психосоциальные проблемы. ВОП неохотно прекращали прием лекарств, начатых коллегами. Ограниченные знания о побочных эффектах кветиапина побуждали тех, кто назначал препарат, выбирать низкие дозы. Это помогало ВОП лечить пациентов с ПР без назначения бензодиазепинов, но осведомленность о побочных эффектах кветиапина была низкой [36].

Оценка использования АПП и распространенность/заболеваемость потребителей АПП в Италии в 1999–2002 гг. показала постоянный рост атипичных АПП на протяжении этого времени. Женщины, пожилые люди и пациенты, страдающие психотическими расстройствами, отличными от шизофрении, с большей вероятностью получали АПП. Наиболее распространенным не по назначению употреблением атипичных АПП была старческая деменция. Быстро растущее использование этого нового класса АПП подчеркивает необходимость лучшей оценки их профиля безопасности и точного определения их роли в лечении ПР [52].

Консенсусное мнение экспертов об АПП. Опрос 50 экспертов о фармакологическом лечении психотических расстройств достиг консенсуса по 88% вариантов ответов, оцененных по 9-балльной шкале. Эксперты в подавляющем большинстве одобрили атипичные АПП для лечения психотических расстройств. Рисперидон был лучшим выбором для пациентов с первым и/или повторным психотическими эпизодами, получающих другие новые атипичные АПП в качестве первой или второй линии в зависимости от клинической ситуации. Клозапин и инъекционные атипичные АПП длительного действия были другим вариантом второй линии терапии для пациентов с множественными эпизодами. Рекомендации экспертов по дозировке соответствовали инструкциям лекарств, и их оценки эквивалентности дозы среди АПП следовали линейному закону. Они считали 3–6 недель адекватным испытанием

АПП, но с возможным продолжением приема АПП 4–10 недель, прежде чем вносить существенные изменения в схему лечения, если будет частичный ответ. Эксперты рекомендовали попытаться улучшить реакцию путем увеличения дозы атипичных и депо-препаратов АПП перед переходом на другой препарат; было меньше согласия относительно увеличения дозы обычных АПП до изменения лечения, вероятно, из-за опасений по поводу побочных эффектов при более высоких дозах. Если возникала необходимость в изменении терапии из-за низкой эффективности, рисперидон рекомендовался экспертом в первую очередь, независимо от того, какое лекарство было первоначально опробовано. Наблюдалось определенное расхождение в отношении того, сколько препаратов следует попробовать перед переходом на клозапин, который также является АПП выбора для пациентов с суицидальным поведением. При изменении пероральных АПП эксперты считали кросс-титрование предпочтительной стратегией. При переходе на инъекционный АПП подчеркивалась важность продолжения приема АПП в таблетках до тех пор, пока не будут достигнуты терапевтические уровни инъекционного агента. Когда у пациентов возникает рецидив из-за проблем с соблюдением приема АПП, эксперты рекомендовали использовать инъекционный АПП пролонгированного действия и выбрали бы атипичный инъекционный препарат. Они подчеркнули важность мониторинга проблем со здоровьем, особенно ожирения, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, рискованного поведения в связи с ВИЧ, медицинских осложнений злоупотребления психоактивными веществами, интенсивного курения и его последствий, гипертонии и аменореи у пациентов, получающих АПП. Несмотря на то, что многим пациентам назначают дополнительное лечение, несколько АПП и в комбинации с различными классами лекарств (например, АПП в сочетании со стабилизаторами настроения или антидепрессантами), эксперты оказали мало поддержки любой из этих стратегий, за исключением назначения антидепрессантов для пациентов с дисфорией/депрессией, антидепрессантов или ЭСТ для пациентов с суицидальным поведением и стабилизаторов настроения для пациентов с агрессией/насилием. Отвечая на вопрос о показателях ремиссии и выздоровления, эксперты считали, что быстрая редукция психотических симптомов является наиболее важным показателем ремиссии, в то время как более устойчивое улучшение во многих областях жизнедеятельности (например, профессиональное/образовательное функционирование, отношения со сверстниками, независимая жизнь) важно для оценивания выздоровления (интермиссии).

Эксперты достигли высокого уровня консенсуса по многим ключевым вопросам лечения. При этом подчеркивалось, что данные будущих исследований будут иметь приоритет, а эти руководящие принципы обеспечивают направление для решения распространенных клинических дилемм, возникающих при фармакологическом лечении психотических расстройств. Их можно использовать для информирования врачей и обучения пациентов относительно преимуществ различных вмешательств. Врачам-специалистам необходимо помнить, что ни одно из руководств не может учитывать все сложности, связанные с уходом за каждым отдельным пациентом, и при применении этих рекомендаций следует опираться на здравые клинические суждения, основанные на профессиональном опыте [34].

Заключение. Обзор литературы по использованию АПП в разных странах мира позволяет утверждать, что нейролептики остаются одной из распро-

страненных групп лекарственных средств среди населения. Причем почти повсеместно в мире наблюдается увеличение назначения АПП, главным образом, при непсихотических ПР (поведенческих нарушениях, депрессии, тревоге, личностных расстройствах, нарушениях сна и др.). При психозах (шизофрении, расстройствах шизофренического спектра, аффективных) проводятся исследования по оптимизации использования АПП, направленные на редукцию негативной и когнитивной симптоматики, стабилизацию (профилактику) аффективных расстройств, более безопасное применение с минимизацией (коррекцией) побочных эффектов и повышения приверженности к терапии; апробации инъекционных атипичных АПП, в том числе и длительного действия. Происходит переход к использованию АПП второго поколения, внедрению новых препаратов в психиатрическую практику (арипипразин, буфепрунокс, норклозапин), появляющихся на фармакологическом рынке. Продолжаются сравнительные исследования АПП, включая депо-препараты, изучение их побочных эффектов и осложнений, разработка рекомендаций по использованию АПП у детей и подростков, женщин репродуктивного возраста (беременных и кормящих матерей), лиц пожилого и старческого возраста врачами общесоматической сети (общей практики, семейными). Особое внимание уделяется назначению нескольких АПП одному больному, сочетанию их с другими группами психотропных средств, фармакоэкономическим аспектам. Можно надеяться, что проведенные исследования будут способствовать оптимизации оказания психиатрической и медицинской помощи населению.

Литература

1. Антохин Е.Ю., Дробижев М.Ю., Калинина Е.В., Сорокина Е.Ю. Практика применения антипсихотиков и корректоров в психиатрии. Первые результаты программы АНКОРПСИ (антипсихотики и корректоры в психиатрии). Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 2. С. 91–94.
2. Голенков А.В. Основы психиатрии: синдромы и психотропные средства. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2019. 104 с.
3. Голенков А.В., Сафронов С.А., Кузнецов С.Д. Результаты однодневной переписи больных с психическими расстройствами в трех психиатрических больницах Чувашии // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 3. С. 56–60.
4. Горбенко Л.Н., Дьяченко С.В., Кортелев В.В., Слободенюк Е.В. Анализ структуры фармацевтического рынка нейролептиков в госпитальном секторе на примере города Хабаровска // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. Т. 1. С. 91–94.
5. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Костюк Г.П., Нарышкин А.В. Контингент пациентов психиатрической больницы (по материалам однодневной переписи) // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 2. С. 5–14.
6. Касерес М.С., Пенас-Ледо Е.М., Рубиа А., Лерена А. Повышение использования антипсихотиков второго поколения в первичном звене медицинской помощи: возможная взаимосвязь с числом госпитализаций пациентов с шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 1. С. 56–60.
7. Петров В.И. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика – новые направления доказательной медицины // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2005. № 4(16). С. 3–7.
8. Препараты лидеры Российского фармацевтического рынка в 2016 году // Ремедиум. 2017. № 3. С. 118–150.
9. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. М.: Литтерра, 2014. 1080 с.
10. Шацберг А.Ф., Дебаттиса Ч. Руководство по клинической психофармакологии / под общ. ред. А.Б. Смулевича, С.В. Иванова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 656 с.
11. Adams C.E., Fenton M., Quraishi S., David A.S. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 2001, vol. 179, pp. 290–299.
12. Ahn J., McCombs J.S., Jung C., Croudace T.J., McDonnell D., Ascher-Svanum H., Edgell E.T., Shi L. Classifying patients by antipsychotic adherence patterns using latent class analysis: charac-

teristics of nonadherent groups in the California Medicaid (Medi-Cal) program. *Value Health*, 2008, vol. 11(1), pp. 48–56. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00214.x.

13. Alexopoulos G.S., Streim J., Carpenter D., Docherty J.P. Using antipsychotic agents in older patients. *J. Clin. Psychiatry*, 2004, vol. 65, Suppl. 2, pp. 5–99.

14. Asensio C., Escoda N., Sabaté M., Carbonell P., López P., Laporte J.R. Prevalence of use of antipsychotic drugs in the elderly in Catalonia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2018, vol. 74(9), pp. 1185–1186. DOI: 10.1007/s00228-018-2469-6.

15. Bachmann C.J., Aagaard L., Bernardo M., Brandt L. et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2017, vol. 136(1), pp. 37–51. DOI: 10.1111/acps.12742.

16. Bachmann C.J., Lempp T., Glaeske G., Hoffmann F. Antipsychotic Prescription in Children and Adolescents (An Analysis of Data from a German Statutory Health Insurance Company from 2005 to 2012). *Deutsches Ärzteblatt Int.*, 2014, vol. 111(3), pp. 25–34. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0025.

17. Bo Q.J., Li X.B., Wang Z.M., Li A.N., Ma X., Wang C.Y. Extrapiramidal Symptoms During Risperidone Maintenance Treatment in Schizophrenia: A Prospective, Multicenter Study. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2016, vol. 36, no. 2, pp. 125–129.

18. Bonnot O., Dufresne M., Herrera P., Michaud E., Pivette J., Chaslerie A., Sauvaget A., Vigneau C. Influence of socioeconomic status on antipsychotic prescriptions among youth in France. *BMC Psychiatry*, 2017, vol. 8, pp. 17–82. DOI: 10.1186/s12888-017-1232-1233.

19. Brett J., Karanges E.A., Daniels B., Buckley N.A., Schneider C., Nassir A., Zoega H., McLachlan A.J., Pearson S.A. Psychotropic medication use in Australia, 2007 to 2015: Changes in annual incidence, prevalence and treatment exposure. *Aust. NZJ Psychiatry*, 2017, vol. 51(10), pp. 990–999. DOI: 10.1177/0004867417721018.

20. Brett J., Daniels B., Karanges E.A., Buckley N.A., Schneider C., Nassir A., McLachlan A.J., Pearson S. Psychotropic polypharmacy in Australia, 2006 to 2015: a descriptive cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2017, vol. 83(11), pp. 2581–2588. DOI: 10.1111/bcp.13369.

21. Bristow G.C., Bostrom J.A., Haroutunian V., Sodhi M.S. Sex differences in GABAergic gene expression occur in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Schizophr Res.*, 2015, vol. 167(1–3), pp. 57–63. DOI: 10.1016/j.schres.2015.01.025.

22. Castle D., Morgan V., Jablensky A. Antipsychotic use in Australia: the patients' perspective. *Aust. N Z J Psychiatry*, 2002, vol. 36(5), pp. 633–641. DOI: 10.1046/j.1440-1614.2002.01037.x.

23. Citrome L., Jaffe A., Levine J. Data points: depot antipsychotic use in New York State hospitals, 1994 to 2009. *Psychiatr. Serv.*, 2010, vol. 61(1), p. 9. DOI: 10.1176/appi.ps.61.1.9.

24. Davis K. Use and Expenses for Prescribed Psychotherapeutics, by Subclass, 2009: Estimates for the U.S. Civilian Noninstitutionalized Population. Statistical Brief #386. September 2012. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available at: http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data_files/publications/st386/stat386.shtml.

25. Dong M., Zeng L.N., Zhang Q., Yang S.Y., Chen L.Y. et al. Prescription of antipsychotic and concomitant medications for adult Asian schizophrenia patients: Findings of the 2016 Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns (REAP) survey. *Asian J. Psychiatr.*, 2019, vol. 45, pp. 74–80. DOI: 10.1016/j.ajp.2019.08.010.

26. Edwards N.C., Locklear J.C., Rupnow M.F., Diamond R.J. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics*, 2005, vol. 23, Suppl 1, pp. 75–89. DOI: 10.2165/00019053-200523001-00007.

27. García del Pozo J., Isusi Lomas L., Carvajal García-Pando A., Martín Rodríguez I., Sáinz Gil M., García del Pozo V., Velasco Martín A. Evolution of antipsychotic drug consumption in the autonomous community of Castile and Leon, Spain (1990–2001). *Rev. Esp. Salud Pública*, 2003, vol. 77(6), pp. 725–733.

28. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Br. Med. J.*, 2000, vol. 321, pp. 1371–1376. DOI: 10.1136/bmj.321.7273.1371.

29. Hálfðánarson Ó., Zoëga H., Aagaard L., Bernardo M., Brandt L. et al. International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005–2014. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2017, vol. 27, no. 10, pp. 1064–1076. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.07.001.

30. Herriot P., Kheirani K. Survey of depot antipsychotic prescribing in southern Adelaide. *Australas Psychiatry*, 2005, vol. 13(3), pp. 253–257. DOI: 10.1080/j.1440-1665.2005.02196.x.

31. Hollingworth S.A., Siskind D.J., Nissen L.M., Robinson M., Hall W.D. Patterns of antipsychotic medication use in Australia 2002–2007. *Aust. NZJ Psychiatry*, 2010, vol. 44(4), pp. 372–377. DOI: 10.3109/00048670903489890.

32. Højlund M., Pottegård A., Johnsen E., Kroken R.A., Reutfors J., Munk-Jørgensen P., Correll C.U. Trends in utilization and dosing of antipsychotic drugs in Scandinavia: Comparison of 2006 and 2016. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2019, vol. 28, pp. 1598–1606. DOI: 10.1111/bcp.13945.

33. Kalverdijk L.J., Bachmann C.J., Aagaard L., Burcu M., Glaeske G. et al. A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005–2012. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health*, 2017, vol.11. no. 55, pp. 1–9. DOI: 10.1186/s13034-017-0192-1.
34. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D., Docherty J.P. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J. Clin. Psychiatry*, 2003, vol. 64, suppl 12, pp. 5–19.
35. Kaye J.A., Bradbury B.D., Jick H. Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2003, vol. 56(5), pp. 569–575. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01905.x.
36. Kelly M., Dornan T., Pringsheim T. The lesser of two evils: a qualitative study of quetiapine prescribing by family physicians. *CMAJ Open.*, 2018, vol. 30, no. 6(2), pp. E191–E196. DOI: 10.9778/cmajo.20170145.
37. Lao K.S.J., Tam A.W.Y, Wong I.C.K., Besag F.M.C., Man K.K.C., Chui C.S.L., Chan E.W. Prescribing trends and indications of antipsychotic medication in Hong Kong from 2004 to 2014: General and vulnerable patient groups. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2017, vol. 26(11), pp. 1387–1394. DOI: 10.1002/pds.4244.
38. Lehmkuhl G., Schubert I. Psychotropic Medication in Children and Adolescents. *Deutsches Ärzteblatt Int.*, 2014, vol. 111(3), pp. 23–24. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0023.
39. Marston L., Nazareth I., Petersen I., Walters K., Osborn D.P. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open.*, 2014, vol. 4(12), e006135. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006135.
40. Meyers B.S., Jeste D.V. Geriatric psychopharmacology: evolution of a discipline. *J. Clin. Psychiatry*, 2010, vol. 71(11), pp. 1416–1424. DOI: 10.4088/JCP.10r06485gry.
41. Mond J., Morice R., Owen C., Korten A. Use of antipsychotic medications in Australia between July 1995 and December 2001. *Aust. NZJ. Psychiatry*, 2003, vol. 37(1), pp. 55–61. DOI: 10.1046/j.1440-1614.2003.01110.x.
42. Montastruc F., Bénard-Larivière A., Noize P., Pambrun E., Diaz-Bazin F., Tournier M., Bégaud B., Pariente A. Antipsychotics use: 2006–2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2018, vol. 74(5), pp. 619–626. DOI: 10.1007/s00228-017-2406-0.
43. Olfson M., Blanco C., Liu S.M., Wang S., Correll C.U. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2012, vol. 69(12), pp. 1247–1256. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.647.
44. Read J., Williams J. Positive and Negative Effects of Antipsychotic Medication: An International Online Survey of 832 Recipients. *Curr. Drug Saf.*, 2019, vol. 14(3), pp. 173–181. DOI: 10.2174/1574886314666190301152734.
45. Sankaranarayanan J., Puumala S.E. Antipsychotic use at adult ambulatory care visits by patients with mental health disorders in the United States, 1996–2003: national estimates and associated factors. *Clin. Ther.*, 2007, vol. 29(4), pp. 723–741. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.04.017.
46. Sankaranarayanan J., Puumala S.E. Epidemiology and characteristics of emergency department visits by US adults with psychiatric disorder and antipsychotic mention from 2000 to 2004. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2007, vol. 23(6), pp. 1375–1385. DOI: 10.1185/030079907X187900.
47. Santamaría B., Pérez M., Montero D., Madurga M., de Abajo F.J. Use of antipsychotic agents in Spain through 1985–2000. *Eur. Psychiatry*, 2002, vol. 17(8), pp. 471–476. DOI: 10.1016/s0924-9338(02)00705-8
48. Sim K., Su A., Ungvari G.S., Fujii S., Yang S.Y., Chong M.Y., Si T., Chung E.K., Tsang H.Y., Chan Y.H., Shinfuku N., Tan C.H. Depot antipsychotic use in schizophrenia: an East Asian perspective. *Hum. Psychopharmacol.*, 2004, vol.19(2), pp. 103–109. DOI: 10.1002/hup.571.
49. Stagnitti M.N. Trends in Antipsychotics Purchases and Expenses for the U.S. Civilian Noninstitutionalized Population, 1997 and 2007. Statistical Brief #275. January 2010. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available at: http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data_files/publications/st275/stat275.pdf.
50. Stephenson C.P., Karanges E., McGregor I.S. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. *Aust. NZJ. Psychiatry*, 2013, vol. 47(1), pp. 74–87. DOI: 10.1177/0004867412466595.
51. Svensson S.A., Hedenrud T.M., Wallerstedt S.M. Attitudes and behaviour towards psychotropic drug prescribing in Swedish primary care: a questionnaire study. *BMC Fam. Pract.*, 2019, vol. 20(1): 4. DOI: 10.1186/s12875-018-0885-4.
52. Trifirò G., Spina E., Brignoli O., Sessa E., Caputi A.P., Mazzaglia G. Antipsychotic prescribing pattern among Italian general practitioners: a population-based study during the years 1999–2002. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2005, vol. 61(1), pp. 47–53. DOI: 10.1007/s00228-004-0868-3.
53. Westaway K. Sluggett J.K., Alderman C., Procter N., Roughead E. Prevalence of multiple antipsychotic use and associated adverse effects in Australians with mental illness. *Int. J. Evid. Based Healthc.*, 2016, vol. 14(3), pp. 104–112. DOI: 10.1097/XEB.0000000000000082.

54. Wheeler A. Atypical antipsychotic use for adult outpatients in New Zealand's Auckland and Northland regions. *NZ Med. J.*, 2006, vol. 119(1237): U2055.

55. Wilkinson S., Mulder R.T. Antipsychotic prescribing in New Zealand between 2008 and 2015. *NZ Med. J.*, 2018, vol. 131, no. 1485, pp. 52–59.

56. Wysowski D.K., Baum C. Antipsychotic drug use in the United States, 1976–1985. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1989, vol. 46(10), pp. 929–932.

57. Xiang Y.T., Wang C.Y., Si T.M., Lee E.H., Ungvari G.S., Chiu H.F., Yang S.Y., Chong M.Y., Tan C.H., Kua E.H., Fujii S., Sim K., Yong M.K., Trivedi J.K., Chung E.K., Udomratn P., Chee K.Y., Sartorius N., Shinfuku N. Use of Anticholinergic drugs in patients with schizophrenia in Asia from 2001 to 2009. *Pharmacopsychiatry*, 2011, pp. 114–118. DOI: 10.1055/s-0031-1275658.

58. Yang S.Y., Chen L.Y., Najoan E., Kallivayalil R.A., Viboonma K., Jamaluddin R. et al. Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2018, vol. 72(8), pp. 572–579. DOI: 10.1111/pcn.12676.

ГОЛЕНКОВ АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golenkovav@inbox.ru).

ИЛЕХМЕТОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА – студентка V курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (iltanya0903@mail.ru).

ПАВЛОВА КРИСТИНА ВЛАДИМИРОВНА – студентка V курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pavlovakristina100@gmail.com).

ПЕТРОВА АЛЕКСАНДРА ДМИТРИЕВНА – студентка V курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (aleksandra.p.1997@mail.ru).

Andrei V. GOLENKOV, Tatyana A. ILEKHMETOVA,
Kristina V. PAVLOVA, Alexandra D. PETROVA

THE USE OF ANTIPSYCHOTIC DRUGS IN DIFFERENT COUNTRIES OF THE WORLD: LITERATURE REVIEW

Key words: antipsychotics (neuroleptics), countries of the world, the Russian Federation (Chuvashia), elderly people, children, teenagers.

The review article discusses the use of antipsychotic drugs in the United States, some countries in Europe, Oceania, Asia, and the Russian Federation (Chuvashia). In particular, the range of drugs (international or trade name), their prevalence in gender, age and social groups, the sales pattern and sales volume, and prescriptions by general and private practitioners are analyzed over a long period of time. A widespread increase in prescribing antipsychotic medications to patients with mental disorders and comorbid somatoneurological pathology is noted. Currently, there is a predominance of atypical antipsychotic drugs (second generation), recommendations are being developed for the rational use of typical neuroleptics, long-acting injectable drugs, the combination of antipsychotic drugs with each other and with other psychotropic drugs (polypragmasy) for effective and safe therapy.

References

1. Antokhin E.Yu., Drobizhev M.Yu., Kalinina E.V., Sorokina E.Yu. *Praktika primeneniya antipsikhotikov i korrektorov v psikiatrii. Pervye rezul'taty programmy ANKORPSI (antipsikhotiki i korrekory v psikiatrii)* [The practice of using antipsychotics and prooferaders in psychiatry. The first results of the AN-CORPSI program (antipsychotics and prooferaders in psychiatry)]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya* [Social and Clinical Psychiatry], 2015, vol. 25, no. 2, pp. 91–94.

2. Golenkov A.V. *Osnovy psikiatrii: sindromy i psikhotropnye sredstva* [The basics of psychiatry: syndromes and psychotropic drugs]. Cheboksary, Chuvash University Publ., 2019, 104 p.

3. Golenkov A.V., Safronov S.A., Kuznetsov S.D. *Rezul'taty odnodnevnoi perepisi bol'nykh s psikhi-cheskimi rasstroistvami v trekh psikiatricheskikh bol'nitsakh Chuvashii* [Results of a one-day census of patients with mental disorders in three psychiatric hospitals in Chuvashia]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psi-khiatriya* [Social and Clinical Psychiatry], 2015, vol. 25, no. 3, pp. 56–60.

4. Gorbenko L.N., D'yachenko S.V., Kortelev V.V., Slobodenyuk E.V. *Analiz struktury farmatsevtiche-skogo rynka neiroleptikov v gospi-tal'nom sektore na primere goroda Khabarovska* [Analysis of the

structure of the pharmaceutical market of neuroleptics in the hospital sector using the example of the city of Khabarovsk]. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*, 2013, vol. 1, pp. 91–94.

5. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Kostyuk G.P., Naryshkin A.V. *Kontingent patsientov psikiatriche-skoj bol'nitsy (po materialam odnodnevnoi perepisi)* [The contingent of patients in a psychiatric hospital (based on materials from a one-day census)]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*, 2013, vol. 23, no. 2, pp. 5–14.

6. Kaseres M.S., Penas-Ledo E.M., Rubia A., Lerena A. *Povyshenie ispol'zovaniya antipsikhotikov vtorogo pokoleniya v pervichnom zvene meditsinskoj pomoshchi: vozmozhnaya vzaimosvyaz' s chislom gospitalizatsii patsientov s shizofreniei* [Increased use of second-generation antipsychotics in primary care: a possible relationship with the number of hospitalizations of patients with schizophrenia]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*, 2009, vol. 19, no 1, pp. 56–60.

7. Petrov V.I. *Farmakoepidemiologiya i farma-koekonomika – novye napravleniya dokazatel'noi meditsiny* [Pharmacoepidemiology and pharmacoconomics are new areas of evidence-based medicine]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2005, no. 4 (16), pp. 3–7.

8. *Preparaty lidery Rossiiskogo farmatsevticheskogo rynka v 2016 godu* [Drugs leaders of the Russian pharmaceutical market in 2016]. *Remedium*, 2017, no. 3, pp. 118–150.

9. Aleksandrovskiy Yu.A., Neznanov N.G., eds. *Ratsional'naya farmakoterapiya v psikiatricheskoj praktike: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei* [Rational Pharmacotherapy in Psychiatric Practice: A Guide for Practitioners]. Moscow, Littera Publ., 2014, 1080 p.

10. Smulevich A.B., Ivanov S.V., eds., Shatsberg A.F., Debattista Ch. *Rukovodstvo po klinicheskoi psikhofarmakologii. 2-e izd., pererab. i dop.* [Guidelines for Clinical Psychopharmacology. 2nd ed.]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2017, 656 p.

11. Adams C.E., Fenton M., Quraishi S., David A.S. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 2001, vol. 179, pp. 290–299.

12. Ahn J., McCombs J.S., Jung C., Croudace T.J., McDonnell D., Ascher-Svanum H., Edgell E.T., Shi L. Classifying patients by antipsychotic adherence patterns using latent class analysis: characteristics of nonadherent groups in the California Medicaid (Medi-Cal) program. *Value Health*, 2008, vol. 11(1), pp. 48–56. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00214.x.

13. Alexopoulos G.S., Streim J., Carpenter D., Docherty J.P. Using antipsychotic agents in older patients. *J. Clin. Psychiatry*, 2004, vol. 65, Suppl. 2, pp. 5–99.

14. Asensio C., Escoda N., Sabaté M., Carbonell P., López P., Laporte J.R. Prevalence of use of antipsychotic drugs in the elderly in Catalonia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2018, vol. 74(9), pp. 1185–1186. DOI: 10.1007/s00228-018-2469-6.

15. Bachmann C.J., Aagaard L., Bernardo M., Brandt L. et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2017, vol. 136(1), pp. 37–51. DOI: 10.1111/acps.12742.

16. Bachmann C.J., Lempp T., Glaeske G., Hoffmann F. Antipsychotic Prescription in Children and Adolescents (An Analysis of Data from a German Statutory Health Insurance Company from 2005 to 2012). *Deutsches Ärzteblatt Int.*, 2014, vol. 111(3), pp. 25–34. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0025.

17. Bo Q.J., Li X.B., Wang Z.M., Li A.N., Ma X., Wang C.Y. Extrapyramidal Symptoms During Risperidone Maintenance Treatment in Schizophrenia: A Prospective, Multicenter Study. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2016, vol. 36, no. 2, pp. 125–129.

18. Bonnot O., Dufresne M., Herrera P., Michaud E., Pivette J., Chaslerie A., Sauvaget A., Vigneau C. Influence of socioeconomic status on antipsychotic prescriptions among youth in France. *BMC Psychiatry*, 2017, vol. 8, pp. 17–82. DOI: 10.1186/s12888-017-1232-1233.

19. Brett J., Karanges E.A., Daniels B., Buckley N.A., Schneider C., Nassir A., Zoega H., McLachlan A.J., Pearson S.A. Psychotropic medication use in Australia, 2007 to 2015: Changes in annual incidence, prevalence and treatment exposure. *Aust. NZJ Psychiatry*, 2017, vol. 51(10), pp. 990–999. DOI: 10.1177/0004867417721018.

20. Brett J., Daniels B., Karanges E.A., Buckley N.A., Schneider C., Nassir A., McLachlan A.J., Pearson S. Psychotropic polypharmacy in Australia, 2006 to 2015: a descriptive cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2017, vol. 83(11), pp. 2581–2588. DOI: 10.1111/bcp.13369.

21. Bristow G.C., Bostrom J.A., Haroutunian V., Sodhi M.S. Sex differences in GABAergic gene expression occur in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Schizophr Res.*, 2015, vol. 167(1–3), pp. 57–63. DOI: 10.1016/j.schres.2015.01.025.

22. Castle D., Morgan V., Jablensky A. Antipsychotic use in Australia: the patients' perspective. *Aust. N Z J Psychiatry*, 2002, vol. 36(5), pp. 633–641. DOI: 10.1046/j.1440-1614.2002.01037.x.

23. Citrome L., Jaffe A., Levine J. Data points: depot antipsychotic use in New York State hospitals, 1994 to 2009. *Psychiatr. Serv.*, 2010, vol. 61(1), p. 9. DOI: 10.1176/appi.ps.61.1.9.

24. Davis K. Use and Expenses for Prescribed Psychotherapeutics, by Subclass, 2009: Estimates for the U.S. Civilian Noninstitutionalized Population. Statistical Brief #386. September 2012. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available at: http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data_files/publications/st386/stat386.shtml.

25. Dong M., Zeng L.N., Zhang Q., Yang S.Y., Chen L.Y. et al. Prescription of antipsychotic and concomitant medications for adult Asian schizophrenia patients: Findings of the 2016 Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns (REAP) survey. *Asian J. Psychiatry*, 2019, vol. 45, pp. 74–80. DOI: 10.1016/j.ajp.2019.08.010.
26. Edwards N.C., Locklear J.C., Rupnow M.F., Diamond R.J. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics*, 2005, vol. 23, Suppl 1, pp. 75–89. DOI: 10.2165/00019053-200523001-00007.
27. García del Pozo J., Isusi Lomas L., Carvajal García-Pando A., Martín Rodríguez I., Sáinz Gil M., García del Pozo V., Velasco Martín A. Evolution of antipsychotic drug consumption in the autonomous community of Castile and Leon, Spain (1990–2001). *Rev. Esp. Salud Pública*, 2003, vol. 77(6), pp. 725–733.
28. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Br. Med. J.*, 2000, vol. 321, pp. 1371–1376. DOI: 10.1136/bmj.321.7273.1371.
29. Hálfðánarson Ó., Zoëga H., Aagaard L., Bernardo M., Brandt L. et al. International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005–2014. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2017, vol. 27, no. 10, pp. 1064–1076. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.07.001.
30. Herriot P., Kheirani K. Survey of depot antipsychotic prescribing in southern Adelaide. *Australas Psychiatry*, 2005, vol. 13(3), pp. 253–257. DOI: 10.1080/j.1440-1665.2005.02196.x.
31. Hollingworth S.A., Siskind D.J., Nissen L.M., Robinson M., Hall W.D. Patterns of antipsychotic medication use in Australia 2002–2007. *Aust. NZJ Psychiatry*, 2010, vol. 44(4), pp. 372–377. DOI: 10.3109/00048670903489890.
32. Højlund M., Pottegård A., Johnsen E., Kroken R.A., Reutfors J., Munk-Jørgensen P., Correll C.U. Trends in utilization and dosing of antipsychotic drugs in Scandinavia: Comparison of 2006 and 2016. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2019, vol. 28, pp. 1598–1606. DOI: 10.1111/bcp.13945.
33. Kalverdijs L.J., Bachmann C.J., Aagaard L., Burcu M., Glaeske G. et al. A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005–2012. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health*, 2017, vol. 11, no. 55, pp. 1–9. DOI: 10.1186/s13034-017-0192-1.
34. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D., Docherty J.P. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J. Clin. Psychiatry*, 2003, vol. 64, suppl 12, pp. 5–19.
35. Kaye J.A., Bradbury B.D., Jick H. Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2003, vol. 56(5), pp. 569–575. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01905.x.
36. Kelly M., Dornan T., Pringsheim T. The lesser of two evils: a qualitative study of quetiapine prescribing by family physicians. *CMAJ Open.*, 2018, vol. 30, no. 6(2), pp. E191–E196. DOI: 10.9778/cmajo.20170145.
37. Lao K.S.J., Tam A.W.Y., Wong I.C.K., Besag F.M.C., Man K.K.C., Chui C.S.L., Chan E.W. Prescribing trends and indications of antipsychotic medication in Hong Kong from 2004 to 2014: General and vulnerable patient groups. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2017, vol. 26(11), pp. 1387–1394. DOI: 10.1002/pds.4244.
38. Lehmkuhl G., Schubert I. Psychotropic Medication in Children and Adolescents. *Deutsches Ärzteblatt Int.*, 2014, vol. 111(3), pp. 23–24. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0023.
39. Marston L., Nazareth I., Petersen I., Walters K., Osborn D.P. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open.*, 2014, vol. 4(12), e006135. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006135.
40. Meyers B.S., Jeste D.V. Geriatric psychopharmacology: evolution of a discipline. *J. Clin. Psychiatry*, 2010, vol. 71(11), pp. 1416–1424. DOI: 10.4088/JCP.10r06485gry.
41. Mond J., Morice R., Owen C., Korten A. Use of antipsychotic medications in Australia between July 1995 and December 2001. *Aust. NZJ. Psychiatry*, 2003, vol. 37(1), pp. 55–61. DOI: 10.1046/j.1440-1614.2003.01110.x.
42. Montastruc F., Bénard-Larivière A., Noize P., Pambrun E., Diaz-Bazin F., Tournier M., Bégaud B., Pariente A. Antipsychotics use: 2006–2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2018, vol. 74(5), pp. 619–626. DOI: 10.1007/s00228-017-2406-0.
43. Olfson M., Blanco C., Liu S.M., Wang S., Correll C.U. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2012, vol. 69(12), pp. 1247–1256. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.647.
44. Read J., Williams J. Positive and Negative Effects of Antipsychotic Medication: An International Online Survey of 832 Recipients. *Curr. Drug Saf.*, 2019, vol. 14(3), pp. 173–181. DOI: 10.2174/1574886314666190301152734.
45. Sankaranarayanan J., Puumala S.E. Antipsychotic use at adult ambulatory care visits by patients with mental health disorders in the United States, 1996–2003: national estimates and associated factors. *Clin Ther.*, 2007, vol. 29(4), pp. 723–741. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.04.017.

46. Sankaranarayanan J., Puumala S.E. Epidemiology and characteristics of emergency departments visits by US adults with psychiatric disorder and antipsychotic mention from 2000 to 2004. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2007, vol. 23(6), pp. 1375–1385. DOI: 10.1185/030079907X187900.
47. Santamaria B., Pérez M., Montero D., Madurga M., de Abajo F.J. Use of antipsychotic agents in Spain through 1985–2000. *Eur. Psychiatry*, 2002, vol. 17(8), pp. 471–476. DOI: 10.1016/s0924-9338(02)00705-8.
48. Sim K., Su A., Ungvari G.S., Fujii S., Yang S.Y., Chong M.Y., Si T., Chung E.K., Tsang H.Y., Chan Y.H., Shinfuku N., Tan C.H. Depot antipsychotic use in schizophrenia: an East Asian perspective. *Hum. Psychopharmacol.*, 2004, vol.19(2), pp. 103–109. DOI: 10.1002/hup.571.
49. Stagnitti M.N. Trends in Antipsychotics Purchases and Expenses for the U.S. Civilian Noninstitutionalized Population, 1997 and 2007. Statistical Brief #275. January 2010. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available at: http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data_files/publications/st275/stat275.pdf.
50. Stephenson C.P., Karanges E., McGregor I.S. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. *Aust. NZJ. Psychiatry*, 2013, vol. 47(1), pp. 74–87. DOI: 10.1177/0004867412466595.
51. Svensson S.A., Hedenrud T.M., Wallerstedt S.M. Attitudes and behaviour towards psychotropic drug prescribing in Swedish primary care: a questionnaire study. *BMC Fam. Pract.*, 2019, vol. 20(1): 4. DOI: 10.1186/s12875-018-0885-4.
52. Trifirò G., Spina E., Brignoli O., Sessa E., Caputi A.P., Mazzaglia G. Antipsychotic prescribing pattern among Italian general practitioners: a population-based study during the years 1999–2002. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2005, vol. 61(1), pp. 47–53. DOI: 10.1007/s00228-004-0868-3.
53. Westaway K. Sluggett J.K., Alderman C., Procter N., Roughead E. Prevalence of multiple antipsychotic use and associated adverse effects in Australians with mental illness. *Int. J. Evid. Based Healthc.*, 2016, vol. 14(3), pp. 104–112. DOI: 10.1097/XEB.0000000000000082.
54. Wheeler A. Atypical antipsychotic use for adult outpatients in New Zealand's Auckland and Northland regions. *NZ Med. J.*, 2006, vol. 119(1237): U2055.
55. Wilkinson S., Mulder R.T. Antipsychotic prescribing in New Zealand between 2008 and 2015. *NZ Med. J.*, 2018, vol. 131, no. 1485, pp. 52–59.
56. Wysowski D.K., Baum C. Antipsychotic drug use in the United States, 1976–1985. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1989, vol. 46(10), pp. 929–932.
57. Xiang Y.T., Wang C.Y., Si T.M., Lee E.H., Ungvari G.S., Chiu H.F., Yang S.Y., Chong M.Y., Tan C.H., Kua E.H., Fujii S., Sim K., Yong M.K., Trivedi J.K., Chung E.K., Udomratn P., Chee K.Y., Sartorius N., Shinfuku N. Use of Anticholinergic drugs in patients with schizophrenia in Asia from 2001 to 2009. *Pharmacopsychiatry*, 2011, pp. 114–118. DOI: 10.1055/s-0031-1275658.
58. Yang S.Y., Chen L.Y., Najoan E., Kallivayalil R.A., Viboonma K, Jamaluddin R. et al. Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2018, vol. 72(8), pp. 572–579. DOI: 10.1111/pcn.12676.

ANDREI V. GOLENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golenkovav@inbox.ru).

TATYANA A. ILEKHMETOVA – 5th Course Student of the Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (iltanya0903@mail.ru).

KRISTINA V. PAVLOVA – 5th Course Student of the Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pavlovakristina100@gmail.com).

ALEXANDRA D. PETROVA – 5th Course Student of the Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (aleksandra.p.1997@mail.ru).
