

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ПОСТАБСТИНЕНТНОМ ПЕРИОДЕ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

Роскошная Д. В.¹, Скальский С. В.¹, Ступакова Л. В.¹, Титов Д. С.²

¹ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Омск, Россия (644043, Омск, ул. Ленина, 12), e-mail: farm@omsk-osma.ru,

²БУЗОО «Наркологический диспансер», Омск, Россия (644046, Омск, ул. Учебная, 189), e-mail: buzoond@gmail.com

Проведение индивидуализированной, эффективной и безопасной фармакотерапии является ключевой задачей клинической фармакологии. Различия в эффективности антидепрессантов, обнаруживаемые в ходе клинических испытаний, обычно незначительны или трудно доказуемы. Применение антидепрессантов считается патогенетически оправданным и необходимым компонентом лечения опиоидной наркомании. Экономический аспект является одной из важнейших составляющих системы управления качеством медицинской помощи. Целью исследования являлась сравнительная оценка эффективности, безопасности и экономической целесообразности антидепрессантов с различными механизмами действия: дулоксетина, пипофезина, эсциталопрама и тианептина. Клиническая эффективность и безопасность исследуемых антидепрессантов, используемых для коррекции депрессивных расстройств у пациентов с опиоидной наркоманией в постабстинентном периоде, оказалась сопоставимой, а ведущими критериями выбора явились фармакоэкономические преимущества.

Ключевые слова: антидепрессанты, опиоидная наркомания, фармакоэкономика, клинико-экономический анализ.

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF THE USE OF ANTIDEPRESSANTS IN POSTABSTINENT PERIOD OPIOID DEPENDENCE

Roskoshnaya D. V.¹, Skalsky S. V.¹, Stupakova L. V.¹, Titov D. S.²

¹ Omsk state medical Academy, Omsk, Russia (644043, Omsk, Lenin-street, 12), e-mail: farm@omsk-osma.ru,

² The Narcological clinic, Omsk, Russia (644046, Omsk, Uchebnaya-street, 189), e-mail: buzoond@gmail.com

Conduct individualized, effective, safe and cost-effective drug therapy is a key goal of clinical pharmacology. Differences in the effectiveness of antidepressants, found in a clinical trial, are usually small or difficult to prove. The use of antidepressants is pathogenetically justified and necessary component of the treatment of opioid dependence. The economic aspect is one of the most important components of the quality management system of medical care. The aim of this study was to compare efficacy, safety and feasibility of antidepressants with different mechanisms of action: duloxetine, pipofozin, escitalopram and tianeptin. Clinical efficacy and safety study of antidepressants used for the correction of depression in patients with opioid dependence in postabstinent period, is comparable, and the major criteria for selection were the pharmacoeconomic benefits.

Key words: antidepressants, opioid dependence, pharmacoeconomics, clinical-economic analysis.

Введение

Основным вектором клинико-фармакологических исследований является обеспечение эффективной, безопасной и экономически целесообразной фармакотерапии [2, 3, 4]. Депрессивные расстройства являются облигатным признаком патологического влечения к психоактивному веществу, выявляются у подавляющего большинства больных и в наибольшей степени выражены в структуре абстинентного синдрома и постабстинентном периоде [5, 7, 8]. Наличие депрессивных расстройств в структуре постабстинентного синдрома значительно усложняет терапию и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, приводя к ряду негативных последствий: возрастанию риска рецидивов употребления наркотиков и других психоактивных веществ, увеличению частоты и длительности

госпитализаций, усугублению нарушений социальной и семейной адаптации [7]. Многими исследователями установлена сопоставимая эффективность антидепрессантов различных групп при коррекции депрессивных расстройств [1]. В связи с этим экономическая парадигма становится важнейшей составляющей системы управления качеством медицинской помощи, а инструментом, позволяющим провести сравнительную оценку затрат и эффективности использования антидепрессантов разных групп, – фармакоэкономический анализ [2].

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности, безопасности и экономической целесообразности антидепрессантов с различными механизмами действия у пациентов с опийной наркоманией.

Материалы и методы

В соответствии с критериями включения/исключения в исследовании приняли участие 136 пациентов с опийной наркоманией: 94 мужчины (69,1 %) и 42 женщины (30,9 %), проходивших лечение в БУЗОО «Наркологический диспансер» в 2006–09 гг., рандомизированные в 4 группы.

Критериями включения являлись: 1) диагноз «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов», установленный врачом психиатром-наркологом по критериям МКБ-10; 2) наличие тревожного, тревожно-дисфорического и астенического вариантов депрессивных расстройств легкой и средней степени тяжести в структуре абстинентного синдрома; 3) информированное согласие на участие в клиническом исследовании; 4) возраст пациентов от 18 лет. Критериями исключения были: 1) текущая зависимость от других психоактивных веществ (кроме никотина); 2) психические заболевания, не связанные с синдромом зависимости от опиоидов; 3) тяжёлое органическое поражение ЦНС с выраженными проявлениями психоорганического синдрома; 4) острые или хронические соматические заболевания в стадии обострения, требующие полифармакотерапии; 5) беременность и кормление грудью.

Исследование начиналось на 5–7 день абстинентного синдрома на фоне стандартизированной терапии. Все пациенты являлись инъекционными потребителями героина, продолжительность употребления опиоидов (медиана) 10,35 лет. Средние суточные дозы героина у 70 % пациентов составляли 1,0–2,0 грамма. Наиболее часто встречающимся клиническим вариантом депрессии был тревожный (55 больных, 40,4±4,21 %). Далее следовали тревожно-дисфорический (44 пациента, 32,4±4,01 %) и астенический (37 больных, 27,2±3,82 %). Депрессивные расстройства легкой степени составили 70,6±3,91 % (96 случаев), среднетяжелые – 29,4±3,91 % (40 случаев). Для выявления и оценки тяжести депрессии использовались шкалы депрессий Центра эпидемиологических исследований

(CES-D) и Гамильтона (HDRS-17). Регистрация побочных эффектов психофармакотерапии проводилась с использованием шкалы UKU. Пациенты на протяжении шести недель получали один из четырех оригинальных антидепрессантов: дулоксетин (Симбалта), пипофезин (Азафен), эсциталопрам (Ципралекс), тианептин (Коаксил). Количество пациентов составило 36, 34, 35 и 31 в группах, получавших дулоксетин, пипофезин, эсциталопрам и тианептин соответственно. Исследуемые группы были сопоставимы по всем показателям (пол, возраст, продолжительность употребления наркотиков, вариант и степень тяжести депрессивных расстройств и др.). Критериями эффективности были редукция стартовых баллов тяжести депрессии не менее чем на 50 % или суммарный балл менее 7 по шкале Гамильтона. При проведении фармакоэпидемиологического исследования была применена АТС/DDD-методология, являющаяся основным инструментом, рекомендованным ВОЗ. Для оценки фармакоэкономических особенностей применения антидепрессантов был использован метод клинико-экономического анализа «минимизации затрат». Накопление и обработка полученных результатов проводилась в электронных таблицах MS Excel. Статистический анализ осуществляли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA-6.

Результаты исследования и обсуждение

Выбор антидепрессантов, включенных в исследование (дулоксетин, пипофезин, эсциталопрам, тианептин), был основан на действующих рекомендациях [9] и данных проведенного фармакоэпидемиологического исследования. Установлено, что на территории г. Омска и Омской области в 2006 г. реализовалось 42 антидепрессанта под разными торговыми названиями, что соответствовало 19 международным непатентованным наименованиям. Использование антидепрессантов населением Омской области составило 457,7 DDDs (Defined Daily Dose – Установленная Ежедневная Доза) на 1000 жителей в год. Ассортимент оригинальных антидепрессантов был представлен 14 препаратами, среди которых лидировали Коаксил (МНН тианептин; селективный стимулятор обратного захвата серотонина; 46,2 DDDs на 1000 жителей в год), Азафен (МНН пипофезин; неселективный ингибитор обратного захвата моноаминов; 21,6 DDDs на 1000 жителей в год) и Ципралекс (МНН эсциталопрам; селективный ингибитор обратного захвата серотонина; 12,3 DDDs на 1000 жителей в год). Симбалта (МНН дулоксетин; 1,5 DDDs на 1000 жителей в год) был единственным оригинальным антидепрессантом, представлявшим группу ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина, что позволило рассмотреть его в качестве четвертого исследуемого антидепрессанта. Выбор Коаксила и Азафена был продиктован действующими стандартами, Ципралекса и Симбалты – ведущими позициями на рынке антидепрессантов. Все препараты являлись оригинальными и не имели аналогов.

Эффективность фармакотерапии антидепрессантами подтверждалась уменьшением выраженности депрессивных расстройств в ходе лечения, регистрируемым с помощью шкал субъективной и объективной оценки.

Клиническая эффективность антидепрессантов не зависела от варианта депрессивного расстройства, длительности и интенсивности наркотизации, пола и зависела от степени тяжести депрессии. Общая эффективность терапии к концу исследования по шкале Гамильтона составила $58,1 \pm 4,23$ %, в том числе по группам: дулоксетин $52,8 \pm 4,28$ %, пипофезин $61,8 \pm 4,17$ %, эсциталопрам $54,3 \pm 4,27$ %, тианептин $58,1 \pm 4,23$ %. (рис. 1).

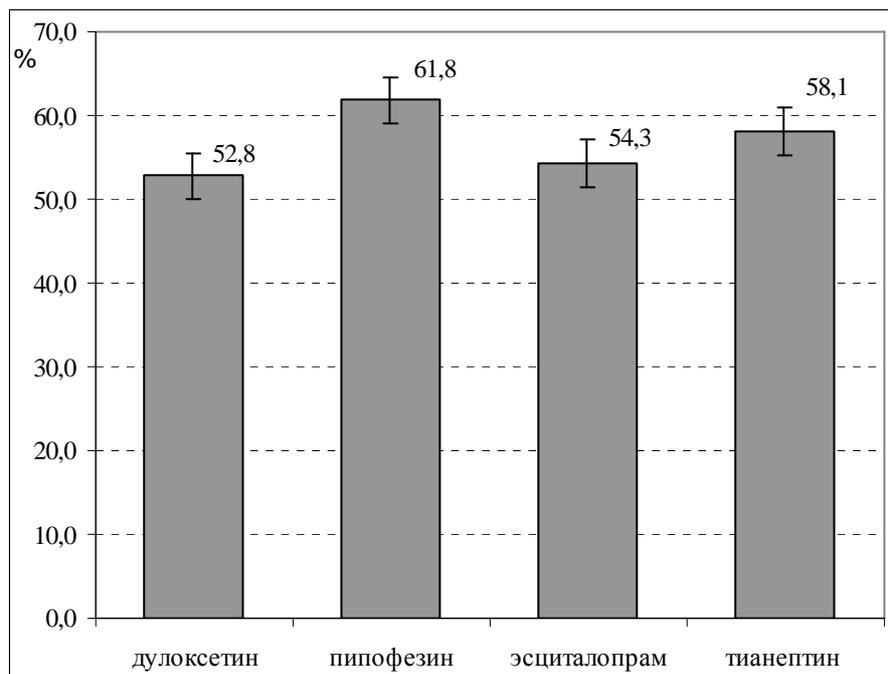


Рис. 1. Клиническая эффективность антидепрессантов по группам исследования (в %, ДИ=95,0 %)

Клиническая эффективность антидепрессантов, оцениваемая с помощью шкалы Гамильтона, к концу исследования в каждой из исследуемых групп оказалась сопоставимой (баллы от $6,25 \pm 0,44$ до $7,04 \pm 0,57$; $N = 1,65$; $p = 0,645$). Основным фармакологический эффект антидепрессантов реализовался, начиная с первой недели терапии, что подтверждалось статистически значимым снижением суммарного балла по шкале Гамильтона во всех группах по сравнению с предыдущим и исходным значениями, и продолжал нарастать до конца исследования ($p < 0,01 - 0,001$, W-критерий Вилкоксона во всех случаях).

Таким образом, препараты дулоксетин, пипофезин, эсциталопрам и тианептин показали сопоставимый антидепрессивный эффект у больных опийной наркоманией, страдающих депрессивными расстройствами в постабстинентном периоде.

В процессе фармакотерапии антидепрессантами был зарегистрирован ряд побочных эффектов, которые, как правило, были легкими и редуцировались самостоятельно в течение

двух недель, хотя у трех пациентов, получавших дулоксетин, послужили поводом для отказа от терапии (табл. 1).

Таблица 1

Побочные эффекты на фоне терапии антидепрессантами (абс.)

Побочный эффект	Дулоксетин (n=36)		Пипофезин (n=34)		Эсциталопрам (n=35)		Тианептин (n=31)	
	1 нед	2 нед	1 нед	2 нед	1 нед	2 нед	1 нед	2 нед
Седация	-	-	3	1	1	1	2	1
Напряжение	2	2	1	-	1	-	1	-
Тремор	1	-	1	-	-	2	1	1
Сухость во рту	1	-	2	2	2	-	-	-
Тошнота	5	3	-	-	1	-	-	-
Диарея	1	-	-	-	-	-	1	-
Запор	-	-	-	-	1	-	-	-
Головная боль	2	-	2	1	2	1	2	1

Всего было зарегистрировано 8 побочных эффектов, возникавших с различной частотой, связанных с применением изучаемых антидепрессантов.

С целью оптимизации затрат на лечение депрессивных расстройств у пациентов с опийной наркоманией было проведено фармакоэкономическое исследование в соответствии с отраслевым стандартом (приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002) [6]. Клиническая эффективность антидепрессантов оказалась сопоставимой и составила в среднем по группам 58,1 %. В связи с отсутствием статистически значимых различий между препаратами во влиянии на депрессивную симптоматику был проведен сравнительный фармакоэкономический анализ с использованием метода «минимизации затрат» – частного случая анализа «затраты – эффективность». Учитывали прямые затраты на приобретение только антидепрессантов, т.к. объем сопутствующей терапии был неизменным. Затраты на лечение антидепрессантами представляли собой произведение стоимости DDD (0,06 – дулоксетин; 0,075 – пипофезин; 0,01 – эсциталопрам; 0,0375 – тианептин) на количество дней приема (табл. 2).

Таблица 2

Оценка затрат на лечение антидепрессантами пациентов с опийной наркоманией

МНН	Дулоксетин (n=36)	Пипофезин (n=34)	Эсциталопрам (n=35)	Тианептин (n=31)
Торговое название, форма выпуска	Симбалта капсулы 0,06 №28	Азафен таблетки 0,025 №250	Ципралекс таблетки 0,01 №28	Коаксил таблетки 0,0125 №30
Производитель	Boehringer-Ingelheim	ЗАО «Макиз-Фарма»	Lundbeck	Servier
Стоимость упаковки,	1394,54	497,75	1582,66	214,06

руб*				
DDD, граммы	0,06	0,075	0,01	0,0375
Стоимость DDD, руб	49,81	5,97	56,52	21,41
Стоимость 6 недель лечения 1 пациента, руб	2091,81	250,87	2373,99	899,05

* – фактическая цена при закупке БУЗОО «Наркологический диспансер»

Учитывали прямые затраты на приобретение только антидепрессантов, т.к. объем сопутствующей терапии был неизменным (рис. 2).

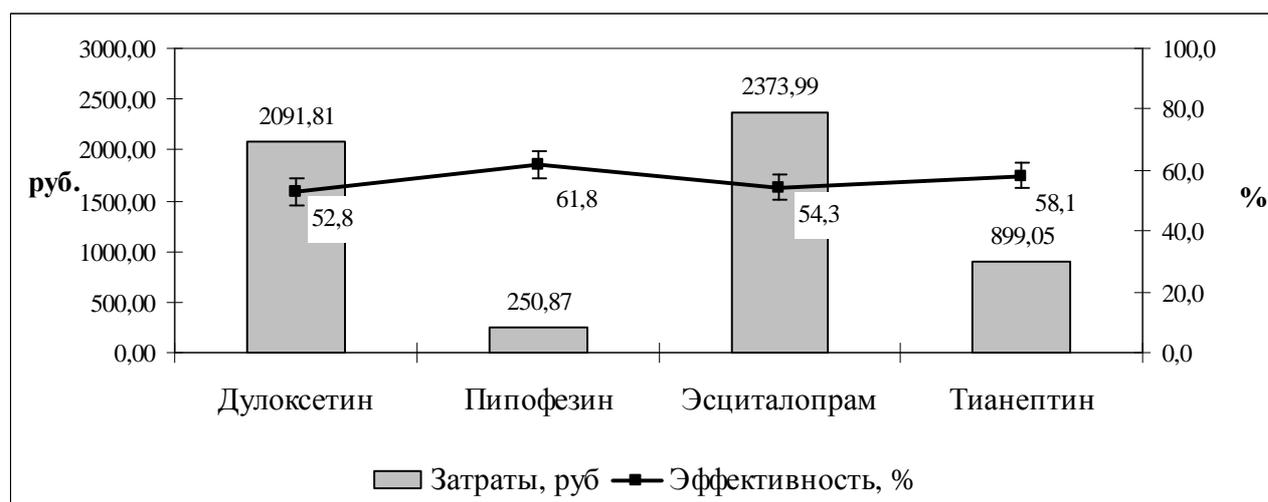


Рис. 2. Сравнительная клинко-экономическая характеристика терапии антидепрессантами пациентов с опийной наркоманией

В ходе фармакоэкономического анализа установлено, что явные экономические преимущества имеет терапия депрессивных расстройств пипофезином при сопоставимой эффективности с дулоксетином, эсциталопрамом и тианептином у пациентов с опийной наркоманией в постабстинентном периоде.

Выводы

1. Антидепрессанты дулоксетин, пипофезин, эсциталопрам, тианептин эффективны как средства коррекции депрессивных расстройств в постабстинентном периоде у пациентов с опийной наркоманией, а их клиническая эффективность через шесть недель лечения сопоставима.
2. Возникающие побочные эффекты (седация, напряжение, тремор, сухость во рту, тошнота, диарея, запор, головная боль) имеют легкую степень выраженности и регрессируют самостоятельно в течение двух недель.
3. Стоимость антидепрессивного эффекта уменьшается в ряду «эсциталопрам-дулоксетин-тианептин-пипофезин». Выраженные экономические преимущества имеет терапия пипофезином.

4. Учитывая сопоставимую клиническую эффективность и безопасность исследуемых антидепрессантов, используемых для коррекции депрессивных расстройств у пациентов с опийной наркоманией в постабстинентном периоде, ведущими критериями выбора являются фармакоэкономические преимущества.

Список литературы

1. Антидепрессанты: мнение психиатров и клиническая практика (расширенный реферат) / F. Deront [и др.] // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – № 4. – С. 245-250.
2. Клинико-экономический анализ [Текст] / ред.: П. А. Воробьев [и др.]. – 3-е изд., доп., с прилож. – М.: Ньюдиамед, 2007. – 778 с.
3. Клиническая фармакология. Национальное руководство: [с прил. на компакт-диске] / ред. Ю. Б. Белоусов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 965 с.
4. Кукес В. Г. Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев // Ремедиум. – 2010. – № 1. – С. 38-40.
5. Наркология. Национальное руководство: [с прил. на компакт-диске] / ред.: Н. Н. Иванец [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 719 с.
6. Отраслевой стандарт “Клинико-экономические исследования. Общие положения” 91500.14.0001-2002 (утв. приказом Минздрава от 27 мая 2002 г. №163).
7. Пятницкая И. Н. Общая и частная наркология [Текст]: рук. для врачей / И. Н. Пятницкая. – М.: Медицина, 2008. – 638 с.
8. Рохлина М. Л. Наркомании, токсикомании [Текст]: практ. рук. / М. Л. Рохлина. – М.: Литтерра, 2010. – 256 с.
9. Стандарты (модели протоколов) диагностики и лечения наркологических больных: Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.04.98 №140 // Здравоохранение: журн. для руководителя и гл. бухгалтера. – 1998. – № 9. – С. 97-109.

Рецензенты:

Сулейманов Салават Шейхович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и патофизиологии Краевого ГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск.

Зверев Яков Федорович, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул.

