

Н. В. Иванова, В. С. Белов, Т. В. Кузьмина

АНАЛИЗ УРОВНЯ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПСИХИЧЕСКОЙ ГРУППЫ: РЕГИОНАЛЬНЫЙ АСПЕКТ

*УО «Псковский государственный университет», Псков, Россия
ГКУЗ Псковской области «Управление фармации», Псков, Россия*

В статье изложены вопросы оценки уровня безопасности фармакотерапии хронических заболеваний психической группы в условиях отдельно взятого субъекта Российской Федерации.

Выявлено, что в Псковской области при финансировании из федерального и регионального бюджетов льготного лекарственного обеспечения заболеваний психической группы самыми высокочастотными являются эпилепсии и шизофрени.

Выполнены частотный анализ встречаемости побочных эффектов при приеме психотропных препаратов и их систематизация по типу А – предсказуемые и типу В – непредсказуемые реакции. Установлены, что побочные реакции чаще всего встречаются при применении противосудорожных препаратов.

Ключевые слова: *психические болезни, психофармакотерапия, нежелательные побочные реакции, безопасность фармакотерапии.*

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

ANALYSIS OF THE SAFETY LEVEL OF PHARMACOTHERAPY CHRONIC DISEASES OF THE MENTAL GROUP: REGIONAL ASPECT

The article presents the issues of assessing the level of safety of pharmacotherapy of chronic diseases of the mental group in a single subject of the Russian Federation.

It was found that in the Pskov region, when subsidized drug provision for mental illness is financed from the Federal and regional budgets, epilepsies and schizophrenia are the most expensive.

The frequency analysis of the occurrence of side effects when taking psychotropic drugs and their systematization by type A – predictable and type B – unpredictable reactions were performed. It is established that adverse reactions are most often encountered when using anticonvulsants.

Key words: *mental illness, psychopharmacotherapy, unwanted side reactions, safety of pharmacotherapy.*

Одной из серьезных проблем 21-го века становится увеличение уровня заболеваемости населения психическими расстройствами. Согласно исследованиям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) психические нарушения здоровья занимают второе место по распространению среди болезней (сразу после сердечно-сосудистых заболеваний) и входят в первую пятерку заболеваний-лидеров по числу людских трудопотерь [10]. По мнению сотрудников Департамента психического здоровья ВОЗ, к 2030 году депрессивные расстройства станут одной из главных причин снижения средней продолжительности жизни населения. Уже сегодня выявлено, что средняя продолжительность жизни психически-больных в среднем на 13 лет меньше, чем у здоровых людей [8]

Лечение психических расстройств предусматривает применение комплексных методов, включающих психотропную медикаментозную терапию, психотерапевтические воздействия и различные реабилитационные программы [3]. При этом только рациональная, основанная на доказательствах психофармакотерапия, способна определить правильный выбор психотропных лекарственных препаратов, соответствующих современным представлениям о фармацевтической безопасности.

Очевидно, что осложнения фармакотерапии являются серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой [1, 2]. Побочные реакции на лекарственную терапию – обратная сторона медали любого работающего фармацевтического препарата. Множественность побочных действий

лекарств существенно влияет на рост заболеваемости, приводит к увеличению продолжительности пребывания больных в стационарах и значительно повышает стоимость лечения [11]. Также при применении лекарственных средств наблюдается их недостаточная терапевтическая эффективность [11, 14].

Обычно при первом применении лекарственных препаратов побочные реакции встречаются редко, но они могут появиться при длительной фармакотерапии. Это особенно актуально для психиатрических больных, в связи с тем, что большая часть психических заболеваний относится к хроническим и требует постоянного приема психотропных медикаментов для поддержания качественной, достойной и продолжительной жизни.

Антипсихотические лекарственные средства характеризуются различным уровнем риска появления побочных эффектов, включая неврологические, метаболические, сексуальные, эндокринные, седативные и сердечно-сосудистые [6]. В течение всего периода лечения психических расстройств контроль развития экстрапирамидных симптомов, увеличения массы тела, метаболических и сердечно-сосудистых побочных реакций является общепринятым.

Здесь эффективным фармакоэпидемиологическим аналитическим инструментом, позволяющим оценить интенсивность применения тех или иных лекарственных средств пациентами, страдающими хроническими психическими расстройствами, выявить наиболее часто и наиболее редко назначаемые психотропные фармакопрепараты, а также установить характер и преобладающую направленность побочных эффектов от их применения, является частотный анализ [15]. Заметим, что именно частотный анализ, как вид количественного анализа данных, предоставляет возможность результативно оценить уровень безопасности лекарственной терапии хронических психических заболеваний.

Цель исследований

Проведение оценки уровня безопасности фармакотерапии в рамках льготного лекарственного обеспечения пациентов с психическими заболеваниями, а также выполнение ретроспективного обзора применения лекарственных средств DUR (Drug Utilization Review Study) по базе данных Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств [7] ГКУЗ Псковской области «Управление фармации», содержащей сведения о лекарственной непереносимости пациентов психиатрического профиля.

Материалы и методы

Исходные материалы для проведения анализа уровня безопасности психотропной фармакотерапии пациентов-льготников с психическими расстройствами представляют собой разнообразные табличные формы, содержащие количественные и численные сведения об использованных психотропных медикаментозных средствах, данные о частотах их назначения, информацию о встречающихся побочных эффектах при применении психотропных средств, сведения о численности и видах нежелательных побочных реакций за контролируемые временные периоды. Для обработки этой информации использованы методы описательной статистики [9], такие как методы системной группировки, агрегирования и обобщения информации, методы выявления максимального и минимального элементов выборок данных, методы их табличного и графического отображения, а также методы фармакоэпидемиологического, частотного и фармакоэкономического анализа [3, 15].

Результаты и обсуждение

По данным Росстата, в Российской Федерации стоят на учете по поводу душевных расстройств около 1,5 млн человек, причем до 50 % из них имеют диагнозы «психозы и состояния слабоумия» [12]. До 2/3 из них являются лицами трудоспособного возраста, каждый третий работает, а каждый четвертый – инвалид по психическому заболеванию. Льготная лекарственная поддержка при этом предоставляется больным шизофренией и эпилепсией [4], а также инвалидам 1, 2 групп по психическому заболеваниям, в частности, таким как аутизм, олигофрения, органические поражения головного мозга, деменция, болезни Альцгеймера и Паркинсона, эндогенные аффективные расстройства и пр. [13]

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

Изучение данных о расходовании лекарственного бюджета Псковской области за 2017–2019 гг. (см. рис. 2) также позволило установить, что наиболее высокзатратными психическими заболеваниями, на лечение которых направлено льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО), являются эпилепсия (от 85 % до 90 % и более) и шизофрения (от 8 % до 13 % и более). За весь анализиру-

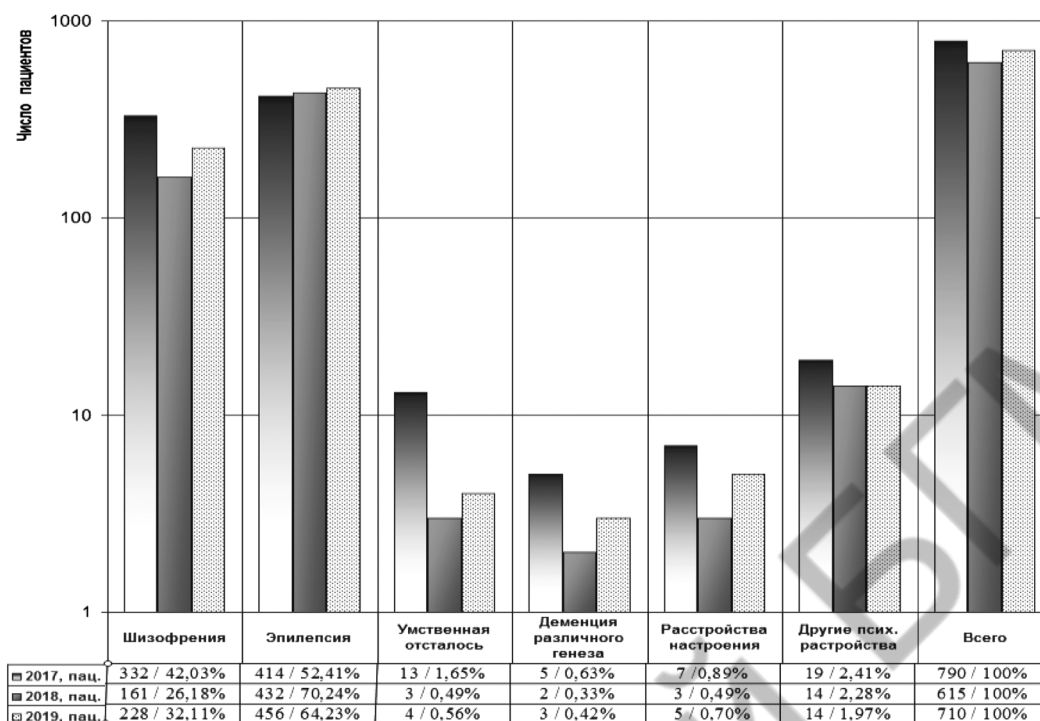


Рисунок 1. Распределение числа психиатрических пациентов-льготников в 2017–2019 гг.

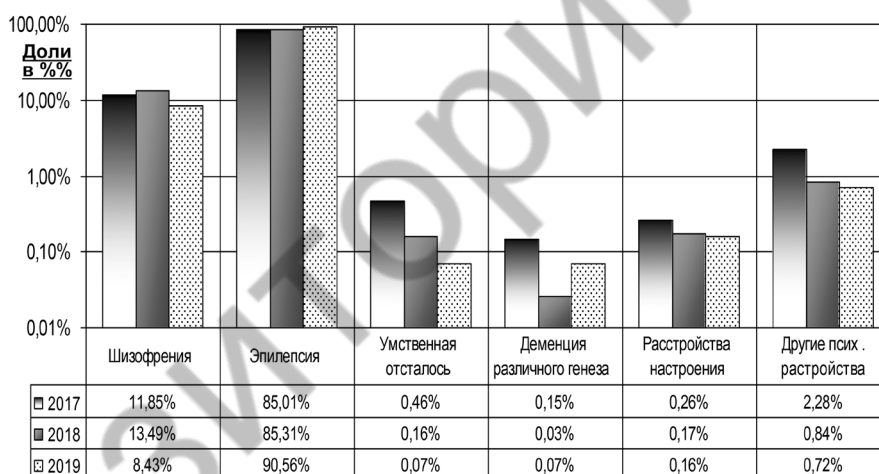


Рисунок 2. Распределение затрат на фармакотерапию психиатрических заболеваний за 2017–2019 гг.

емый период на льготную лекарственную поддержку больных эпилепсией израсходовано 87,27 % средств ЛЛО или более 10 733 тыс. руб. и больных шизофрений – 11,07 % средств ЛЛО или более 1361 тыс. руб.

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

Фармакоэкономический анализ ЛЛО шизофрении. Для проведения исследования были отобраны фармакопрепараты, наиболее часто попадающие в класс «А» при классифицировании по системе ABC, а также препараты, отнесенные к жизненно важным при проведении VEN-анализа. ABC – анализ

проводят параллельно с VEN-анализом. ABC – анализ – это распределение лекарственных препаратов по трем классам в зависимости от объемов их потребления на протяжении какого-либо определенного периода (стоимость единицы препарата умножают на количество его упаковок). На класс А расходуется основной (80 %) объем лекарственного бюджета, класс В – средняя группа ЛС, затраты составляют 15 % от всех расходов, класс С – не более 5 % общей суммы расходов. VEN-анализ, позволяет определить приоритетные группы препаратов в соответствии с делением на жизненно важные (Vital, V), необходимые (Essential, E) и второстепенные (Non-essential, N). Это позволило сформировать для изучения группу из следующих 8 пре-

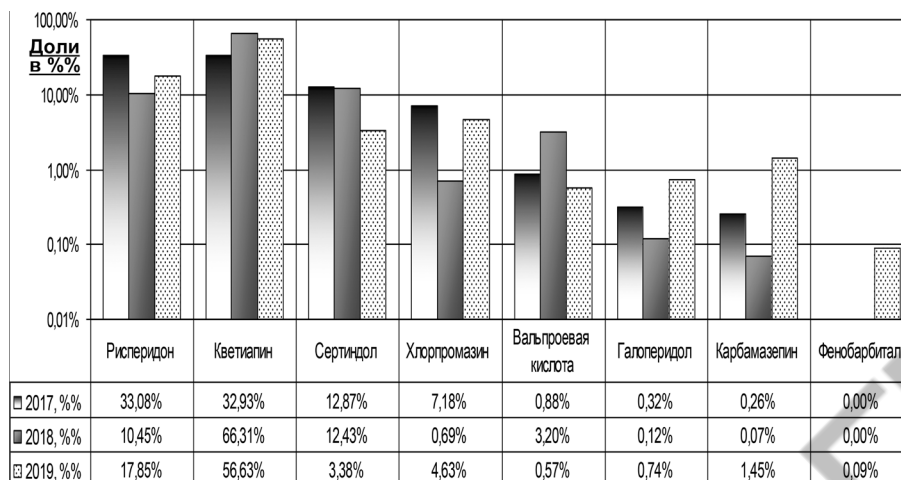


Рисунок 3. Частотный анализ финансовых затрат на приобретение основных препаратов для лечения шизофрении в 2017–2019 гг.

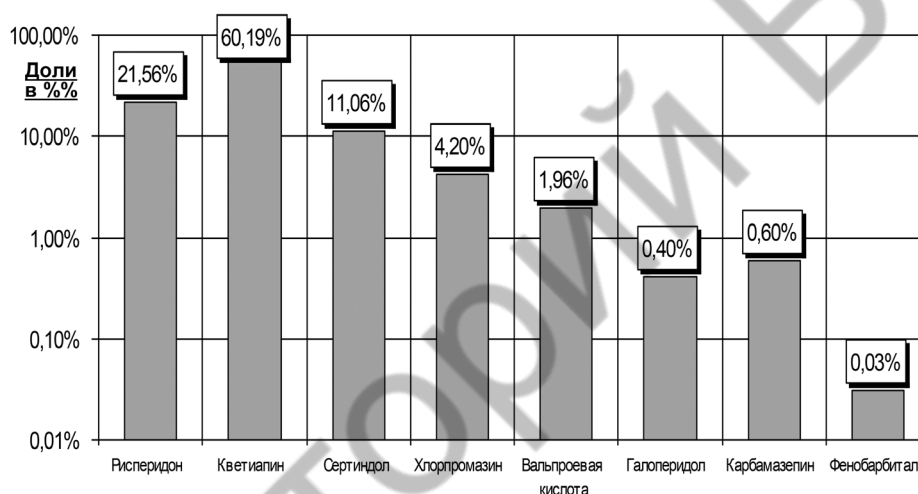


Рисунок 4. Относительное распределение финансовых затрат в 2017–2019 гг. на ЛЛО больных шизофренией

препаратов: Рисперидон, Кветиапин, Сертиндол, Хлорпромазин, Вальпроевая кислота, Галоперидол, Карбамазепин и Фенобарбитал (с 2019 года). Частотный анализ распределения финансовых затрат на отмеченные фармакопрепараты по годам представлен на рис. 3.

На рис. 4 представлено распределение консолидированного бюджета за 2017–2019 гг. на ЛЛО больных шизофренией в разрезе основных препаратов для данной категории пациентов.

При этом частота назначения основных препаратов для данной категории пациентов по годам (2017–2019 гг.) характеризуется следующим распределением – см. рис. 5.

В целом за период 2017–2019 гг. число назначений фармакопрепаратов из анализируемого списка характеризуется следующими показателями:

Рисперидон, 138 назначений (19,14 % от всех 741 обращений).

Кветиапин, 44 назначения (6,10 % от 741 обращений).

Сертиндол, 18 назначений (2,50 % от 741 обращений).

Хлорпромазин, 27 назначений (3,74 % от 741 обращений).

Вальпроевая кислота, 10 назначений (1,39 % от 741 обращений).

Галоперидол, 29 назначений (4,02 % от 741 обращений).

Карбамазепин, 10 назначений (1,39 % от 741 обращений).

Фенобарбитал, 1 назначение (0,14 % от 741 обращений).

Сопоставление этих назначений и данных рис. 4 выявило, что за период 2017–2019 гг. из числа всех обратившихся пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами наиболее часто (для 19,14 % пациентов) назначался жизненно важный препарат Рисперидон, на приобретение которого было израсходовано 21,56 % лекарственного бюджета шизофрении. Следующим по частоте назначений – 6,10 % является препарат

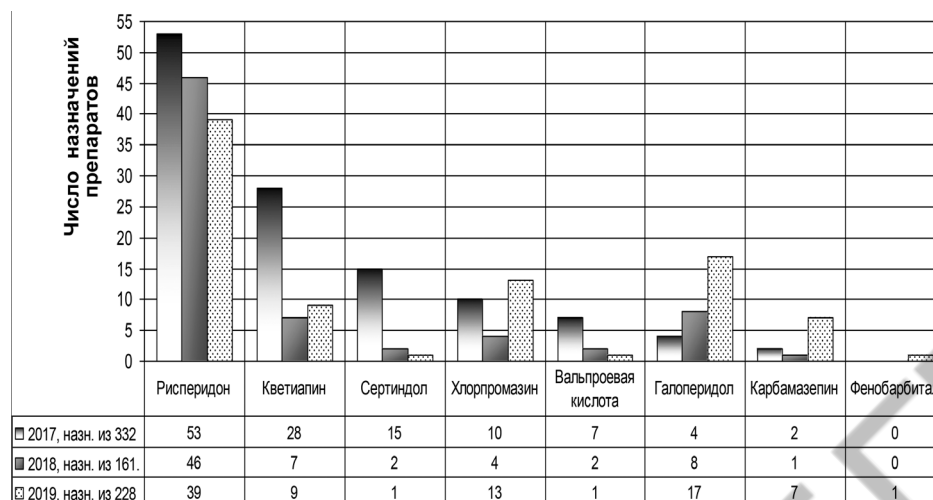


Рисунок 5. Число назначений основных препаратов в 2017–2019 гг. больным шизофренией

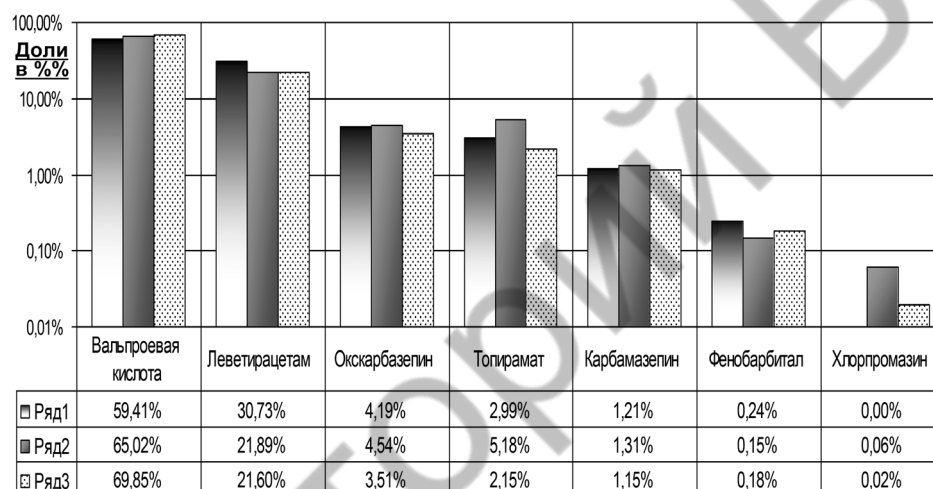


Рисунок 6. Частотный анализ финансовых затрат на приобретение основных противоэпилептических препаратов в 2017–2019 гг.

Кветиапин, при этом на его приобретение затрачено 60,19 % бюджета ЛЛО шизофрении. Минимальное число пациентов (только 0,14 %) получали психотропный препарат Фенобарбитал (затраты на него составили 0,03 % от бюджета ЛЛО шизофрении). Также относительно редко больным шизофренией назначались такие препараты как: Вальпроевая кислота – 1,39 % пациентов (1,96 % от затрат ЛЛО шизофрении) и Карбамазепин – также 1,39 % пациентов (0,60 % от затрат ЛЛО шизофрении).

Фармакоэкономический анализ ЛЛО эпилепсии. Аналогично, как при анализе ЛЛО шизофрении, были отобраны следующие основные противоэпилептические препараты: Вальпроевая кислота, Леветирацетам, Окскарбазепин, Топирамат, Карбамазепин, Фенобарбитал и Хлорпромазин. Частотный анализ распределения финансовых затрат на эти препараты по годам представлен на рис. 6.

На рис. 7 представлено распределение консолидированного бюджета за 2017–2019 гг. на ЛЛО

больных эпилепсией в разрезе основных противоэпилептических препаратов.

Частота назначения 7 основных противоэпилептических препаратов в разрезе по годам (2017–2019 гг.) характеризуется следующим распределением (см. рис. 8).

В целом за период 2017–2019 гг. число назначений фармакопрепаратов из анализируемого списка 7 основных противоэпилептических лекарств характеризуется следующими показателями:

Вальпроевая кислота, 688 назначений (52,82 % от 1302 обращений).

Карбамазепин, 169 назначений (12,98 % из 1302 обращений).

Леветирацетам, 189 назначений (14,52 % из 1302 обращений).

Фенобарбитал, 48 назначений (3,69 % из 1302 обращений).

Топирамат, 62 назначения (4,76 % из 1302 обращений).

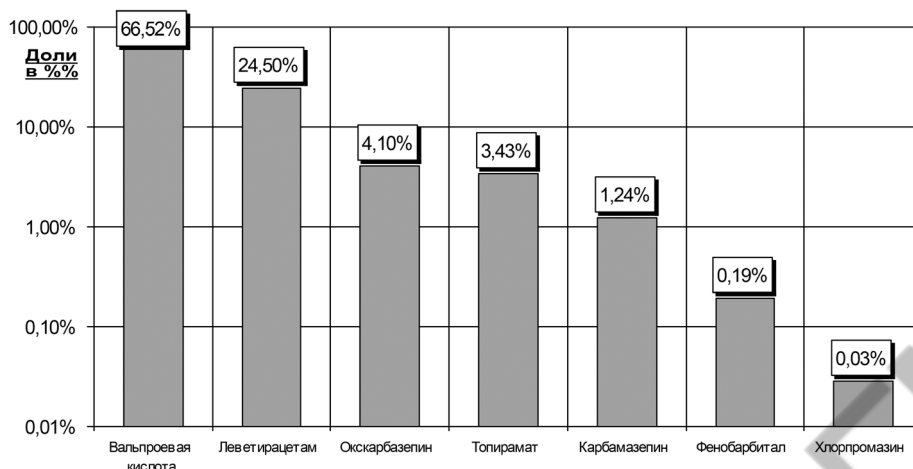


Рисунок 7. Относительное распределение финансовых затрат в 2017–2019 гг. на ЛЛО больных эпилепсией в разрезе основных противоэпилептических препаратов

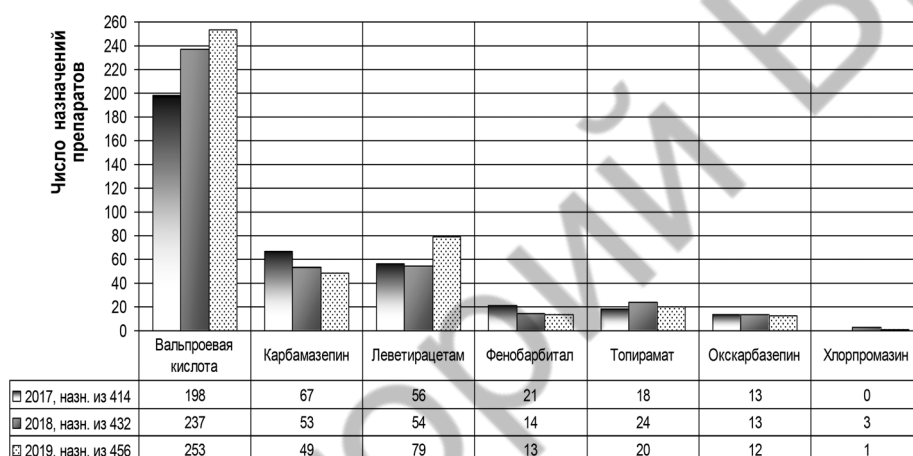


Рисунок 8. Количество назначений основных противоэпилептических препаратов в 2017–2019 гг. больным эпилепсией

Окскарбазепин, 38 назначений (2,92 % из 1302 обращений).

Хлорпромазин, 4 назначения (0,31 % от 1302 обращений).

Сопоставление этих назначений и данных рис. 7 выявило, что за период 2017–2019 гг. более половине обратившихся пациентов с эпилепсией был назначен жизненно важный препарат Вальпроевая кислота, на закупки которого было истрачено практически 2/3 (66,52 %) финансовых ресурсов из средств на ЛЛО фармакотерапии эпилепсии. Следующими по частоте назначений выявлены препараты Левитирацетам – 14,52 % (24,5 % от бюджета ЛЛО эпилепсии) и Карбамазепин – 12,98 % пациентов (4,10 % от бюджета ЛЛО эпилепсии). Наименьшее число назначений (0,31 % пациентов с эпилепсией) было у противоэпилептического препарата Хлорпромазин, на приобретение которого затрачено 0,03 % от бюджета ЛЛО эпилепсии.

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

и частоте назначения на протяжении исследуемого периода 2017–2019 гг. является препарат Вальпроевая кислота.

Фармакоэпидемиологический анализ безопасности фармакотерапии психических расстройств. На этом этапе проводились исследования данных о лекарственной непереносимости пациентов психиатрического профиля, с целью установления уровня безопасности лекарственных препаратов психотропной группы, которые наиболее часто дают побочные реакции при их применении.

Анализ информации Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств [7] ГКУЗ Псковской области «Управление Фармации», в котором хранятся 2400 сообщений о непереносимости лекарств по фармакологическим группам препаратов, включая группу психотропных, позволил установить лекарственные средства, применение которых приводит к нежелательным побочным реакциям (НПР): Вальпроевая кислота, Карбамазепин, Топирамат, Левитирацетам, Рисперидон, Кветиапин и другие. Детальные сведения о неперено-

симости некоторых из этих фармакопрепаратов пациентами психиатрического профиля приведены далее.

Препарат Вальпроевая кислота. Из базы данных сообщений о нежелательных побочных реакциях выявлено, что побочные эффекты от приема данного препарата имели место у 87 человек, а это составляет более 20 % от лиц, принимающих данное лекарственное средство. В таблице 1 приведены подробные сведения о НПР пациентов психиатрического профиля при приеме препарата Вальпроевая кислота в разрезе его торговых наименований.

Видно, что наибольшее количество побочных реакций или отсутствие терапевтического эффекта имеется у препарата Вальпроевая кислота с торговыми названиями «Вальпарин XR» (у 44 пациентов (50,6 %), 14 видов НПР) и «Энкорат хроно» (у 28 больных (32,2 %), 11 видов НПР), при этом наиболее распространенным являются такие негативные реакции как: терапевтическая неэффективность препарата (59,8 %), расстройство желудочно-кишечного тракта – тошнота, рвота (38,5 %), кожная сыпь или зуд (28,8 %), головная боль (26,8 %), головокружение (9,2 %), вялость или слабость (9,2 %).

Препарат Карбамазепин. Побочные эффекты при приеме данного лекарства были выявлены

у 32 пациентов психиатрического профиля. В таблице 2 представлены данные об этих эффектах в разрезе торговых наименований препарата Карбамазепин.

Как следует из представленных данных наибольшее число побочных реакций или отсутствие лечебного эффекта наблюдалось у препарата Карбамазепин с торговыми названиями «Карбамазепин Курган» (в 8 (25,0 %) зарегистрированных случаях, 7 видов НПР), «Карбалеписин Ретард» (в 7 (21,9 %) случаях, 4 вида НПР) и «Карбамазепин-Алси» (6 случаев или 18,8 %, 7 видов НПР). Наиболее часто при этом встречались следующие побочные проявления: неэффективность препарата (68,8 %), расстройство ЖКТ – тошнота, рвота (28,1 %), головная боль и головокружение (по 28,1 %). Минимальное число сообщений о наличии НПР после приема препарата Карбамазепин поступило на лекарственное средство с торговым названием «Карбамазепин Синтез» (1 сообщение (3,1 %), 3 вида НПР).

Препарат Топирамат. У 31 пациента были зарегистрированы после приема этого препарата нежелательные побочные реакции, сведения о которых приведены в таблице 3.

Из представленных сведений следует, что максимальное число побочных эффектов наблюдается

Таблица 1. Нежелательные побочные реакции при приеме препарата Вальпроевая кислота в разрезе торговых наименований

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

Таблица 2. Нежелательные побочные реакции при приеме препарата Карбамазепин в разрезе торговых наименований

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

Таблица 3. Нежелательные побочные реакции при приеме препарата Топирамат в разрезе торговых наименований

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

после приема препаратов с торговыми наименованиями «Топалепсин» (8 случаев (25,8 %), 6 видов НПР), «Топирамат Канон» (7 случаев (22,6 %), 4 вида НПР) и «Макситопир» (6 случаев (19,4 %), 7 видов НПР). В зарегистрированных обращениях отмечаются следующие побочные реакции: неэффективность препарата (71,0 %), расстройство ЖКТ (12,9 %) и головная боль (12,9 %). Минимальное количество сообщений об побочных реакциях и эффектах поступило на препарат с наименованием «Топсавер» (3 отзыва), причем упоминается только его терапевтическая неэффективность. Несколько лучше ситуация у препарата с названием «Топирамат Канофарма» – только 2 жалобы на следующие побочные проявления: неэффективность лекарства, головокружение и атаксия.

Препарат Леветирацетам. Нежелательные побочные реакции от этого лекарства зарегистрированы у 36 человек. Все обращения касаются двух препаратов с торговыми названиями: «Леветира-

цетам Канон» (19 случаев (52,8 %), 10 видов НПР) и «Леветинол» (17 случаев (47,2 %), 10 видов НПР) – см. данные в таблице 4.

Наиболее часто встречаются следующие побочные реакции: отсутствие лечебного эффекта (неэффективность) (47,2 %), расстройство ЖКТ – тошнота, рвота (25,0 %), головная боль (19,4 %).

Препарат Рисперидон. Здесь выявлено меньше всего сообщений о побочных реакциях после приема препарата – только от 9 человек. Все обращения касались трех торговых наименований лекарства: «Торендо», «Рисперидон Канон», «Рисперидон Озон» (таблица 5), при этом наибольшее число случаев с НПР зарегистрировано после применения «Торендо» (5 случаев (55,6 %), 6 видов НПР).

Среди побочных проявлений после приема препарата Рисперидон наиболее часто встречались раздражительность (66,7 %) и расстройство сна (55,6 %).

Таблица 4. Нежелательные побочные реакции при приеме препарата Леветирацетам в разрезе торговых наименований

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

Таблица 5. Нежелательные побочные реакции при приеме препарата Рисперидон в разрезе торговых наименований

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

Анализ результатов исследований (таблицы 1–5), а также зарегистрированных в базе данных Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств сообщений о побочных реакциях на применение фармакопрепаратов психотропной группы показал, что все побочные эффекты можно разделить на два основных типа:

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

Тип В, не прогнозируемые побочные эффекты: индивидуальная непереносимость, идиосинкразия, гиперчувствительность, галлюцинации и т. п.

Ниже в таблицах 6 и 7 приведены сводные данные по распространенности НПР при приеме

лекарств психиатрической группы – тип А (таблица 6), тип В (таблица 7).

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

По данным таблицы 7 установлено, что среди побочных расстройств типа В самыми распространенными являются следующие побочные эффекты: неэффективность лекарственного препарата (63,0 %), кожная сыпь или зуд (12,1 %), расстройство сна (6,7 %), причем у четырех лекарств, а именно у препаратов Вальпроевая кислота, Леветирацетам, Леводоба + Карбидоба, Рисперидон

Таблица 6. Распространенность НПР типа А

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

выявлено наибольшее число разновидностей НПР, соответственно, 10, 6, 7 и 6 видов НПР. Достаточно редко встречаются следующие побочные проявления после приема психотропных лекарств (по 0,5 % каждый): провалы в памяти, носовое кровотечение, прибавка в весе 20 кг, ЭЭГ отклонения, лицевая боль, отек конечностей, онемение, гипертермия, одышка, мочекаменная болезнь, судороги, гипертония.

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

Здесь следует отметить, что у препарата Рисперидон частота появления побочных реакций умеренна и составляет чуть более 20 % при приеме лекарств с торговыми названиями «Рисперидон Канон» или «Рисперидон Озон». Дальнейший анализ видов нежелательных последствий от приема этих лекарственных средств позволяет утверждать, что

препарат с наименованием «Рисперидон Канон», имеющий такие побочные проявления как раздражительность (тип А), расстройство сна (тип В), сердцебиение (тип В) предпочтительнее для применения по сравнению с препаратом с названием «Рисперидон Озон», у которого имеют место следующие побочные эффекты: раздражительность (тип А), агрессивное поведение (тип В), кожная сыпь или зуд (тип В), суицидальные мысли (тип В), гипертермия (тип В). Препарат Рисперидон с торговым названием «Торендо» назначать пациентам с шизофренией следует с осторожностью в силу наличия у него более широкого спектра побочных эффектов, таких как: раздражительность (тип А), расстройство сна (тип В), расстройство ЖКТ – тошнота, рвота (тип А), агрессивное поведение (тип В), сердцебиение (тип В), плохой аппетит (тип А).

При изучении данных о НПР при приеме противосудорожного лекарства Вальпроевая кислота установлено, что у препаратов с торговыми наименованиями «Конвулекс», «Депакин Хроносфера» не выявлено такой побочной реакции как неэффективность, что позволяет именно их рекомендовать в первую очередь для назначения больным эпилепсией. При этом у препарата «Конвулекс» в составе побочных эффектов отмечены кожная сыпь или зуд (тип В), вялость или слабость (тип В), плохой аппетит (тип А). У «Депакин Хроносфера» зафиксированы среди побочных реакций расстрой-

Таблица 7. Распространенность НПР типа В

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

ство ЖКТ – тошнота, рвота (тип А) и кожная сыпь или зуд (тип В).

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

Заметим, что лекарственная непереносимость Вальпроевой кислоты, приведшая к появлению у пациентов перечисленных побочных эффектов,

проявилась, прежде всего, у тех больных эпилепсией, которые принимали дженерики – воспроизведенные лекарственные препараты Вальпроевой кислоты.

Анализ обобщенных данных таблиц 6 и 7 позволяет установить, что самыми распространенными негативными реакциями пациентов на психотерапию являются:

1. Отсутствие терапевтического эффекта, неэффективность препарата (тип В) – 63 %.

2. Расстройство ЖКТ – тошнота, рвота (тип А) – 28,5 %.

3. Головная боль (тип А) – 22,6 %.

4. Головокружения (тип А) – 18,8 %.
5. Кожные высыпания или зуд (тип В) – 12 %.
6. Вялость или слабость (тип А) – 11,3 %.

Изучение распространенности нежелательных побочных реакций у пациентов позволило выявить, что чаще всего они встречаются у больных, принимающих противосудорожные препараты, такие как: Вальпроевая кислота (35,5 %), Карбамазепин (16,0 %), Леветирацетам (14,5 %), Топирамат (10,5 %).

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

- Пароксетин (антидепрессант, НПР: 2 вида, встречаемость – 0,5 %).
- Оланзапин (средство для лечения шизофрении, НПР: 4 вида, встречаемость – 1,0 %).
- Кветиапин (средство для лечения шизофрении, НПР: 4 вида, встречаемость – 1,5 %).
- Ламотриджин (противосудорожное противоэпилептическое средство, НПР: 5 видов, встречаемость – 2,3 %).

Средний уровень фармакобезопасности можно отметить у следующих психотропных препаратов:

- Прамипексол (противопаркинсоническое средство, НПР: 7 видов, встречаемость – 2,5 %).
- Леводопа + Бенсеразид (противопаркинсоническое средство, НПР: 8 видов, встречаемость НПР – 2,3 %).
- Рисперидон (средство для лечения шизофрении, НПР: 10 видов, встречаемость – 5,6 %).
- Топирамат (противосудорожное противоэпилептическое средство, НПР: 10 видов, встречаемость – 10,5 %).

Из перечисленных условно безопасных и среднебезопасных фармакопрепаратов отметим, что Кветиапин, Рисперидон и Топирамат входят в те группы препаратов, по которым был проведен фармакоэкономический анализ в настоящей работе.

Препарат Кветиапин при этом является, пожалуй, одним из самых безопасных лекарственных средств при лечении шизофрении, что подтверждается, прежде всего, малым количеством сообщений от принимающих его пациентов о наличии побочных реакций (только 4 сообщения (2,2 %) о наличии НПР типа А и 2 сообщения (1,0 %) о НПР типа В. Следует отметить, что Кветиапин является вторым по популярности (после Рисперидона) препаратом, назначаемым лицам с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами.

Рисперидон имеет средний уровень фармакобезопасности, и в силу умеренной стоимости по сравнению с препаратом Кветиапин, нашел

широкое применение в лечении шизофрении – доля назначений психически-больным пациентам составляет 19,14 %.

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

Выводы

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

2. Анализ результатов расходования финансовых ресурсов льготного лекарственного обеспечения Псковской области за 2017–2019 гг. показал, что доминирующими направлениями льготной лекарственной поддержки являлись фармакотерапия эпилепсии (87,27 % от общих затрат на ЛЛО за анализируемый период или более 10 733 тыс. руб.) и шизофрении (11,07 % затрат на ЛЛО или более 1361 тыс. руб.).

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

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

5. В финансово-затратном аспекте лидерами среди психотропных препаратов в 2017–2019 гг. являлись: в группе препаратов для лечения шизофрении – Кветиапин и Рисперидон, на приобретение которых израсходовано, соответственно, 60,19 % и 21,56 % из средств ЛЛО шизофрении; в группе противоэпилептических препаратов – Вальпроевая кислота и Леветирацетам, потребовавшие 55,52 % и 24,50 % из средств ЛЛО эпилепсии, соответственно.

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

7. Среди основных препаратов для фармакотерапии шизофрении и эпилепсии относительно безопасными по НПР являются следующие: Кветиапин – условно безопасный препарат, Рисперидон и Топирамат – препараты со средним уровнем фармакобезопасности,

8. Основными психофармакопрепаратами, приводящими к множественному появлению побочных реакций с высокой частотой их возникновения, т. е. являющимися наименее безопасными, являются противосудорожные препараты, такие как: Вальпроевая кислота, Карбамазепин, Левитирацетам.

К сожалению, в большинстве стран мира, в том числе и в России, имеется крайне мало данных о характере и частоте побочных эффектов после приема лекарственных препаратов. Предполагается, что реальная ситуация скорее хуже, чем лучше. Причины такой обстановки обусловлены, во-первых, недостатками надлежащего нормативно-правового и организационного регулирования системы мониторинга безопасности лекарственных средств, особенно в части непосредственной регистрации нежелательных побочных эффектов при приеме фармакопрепаратов; во-вторых, наличием фальсифицированной фармацевтической продукции; в-третьих, отсутствием или недостаточно полной независимой информации о наличии на фармацевтическом рынке тех или иных лекарственных средств и их аналогов, о взаимозаменяемости, терапевтической эквивалентности и биоэквивалентности фармакопрепаратов, о дженериках – воспроизведенных лекарственных препаратах; в-четвертых, нерациональным использованием лекарств и проблемами системы государственных закупок.

По этим причинам вопросы повышения эффективности работы системы фармаконадзора, улучшения качества и своевременности учета данных о наличии нежелательных побочных реакций при приеме психотропных средств являются актуальными и требуют повышенного внимания при их

решении. При этом для повышения активности медицинских работников в области фармаконадзора необходимо принятие ряда мер, направленных на включение в программу обучения медицинских специалистов вопросов безопасности лекарственных препаратов и фармаконадзора, а также на повышение мотивации медицинских работников путем учета их работы по фармаконадзору при прохождении аккредитации и аттестации.

Авторы заявляют, что отсутствуют любые источники финансирования данной статьи.

Авторы заявляют, что отсутствуют конфликты интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Литература

1. Astakhova, A. V., Lepakhin V. K. Lecarstva: Neblsogopriiitnye pobochnye reakcii i control bezopasnosti, – M.: Eksmo, 2008. – 256 p.
2. Belousov, Yu. B., Kukes V. G., Lepakhin V. K., Petrov V. I. Clinicheskaya farmacologiya. Nacionalnoe rukovodstvo. – M.: GEOTAR-Media, 2014. – 976 p.
3. Davydov, A. T. Osnovnye principy lecheniya psyhicheskikh rastroystv (rol i psihi mesto psihofarmacoterapii) // Obzory po clinicheskoy farmacologii. – 2004. – T. 23, № 2. – P. 52–61.
4. Feoktistova, Yu. V., Poddubny E. A., Maneeva E. S., Eliseeva E. V. Legislative and organizational fundamentals of preferential medicinal provision of certain categories of citizens // Tavricheskij medico-biologicheskij vtstnik. – 2018. – T. 21, № 4. – P. 120–127.
5. Gurovich, I., Lubov E. Pharmacoepidemiolodiya i pharmacoetconomika v psyhiiatrii. – M.: Medpractika-V, 2003. – 264 p.
6. Hasan, A., Falkai P., Vobrok T., Liberman D., Glentoy B., Gattaz V. F., Meller H. Yu., Mosolov S. N. i dr. Rukovodstvo po biologicheskoy terapii schizoprenii Vsemirnoy federacii obshchestv biologicheskoy psyhiiatrii (WFSBP) // Sovremennaya terapiya psyhicheskikh rastroystv. Tematicheskij vypusk. – 2014. – № 2. – 36 c.
7. Ivanova, N. V. Regionalnye osobennosti monitoringa bezopasnosti lekastvennyh sredstv v Pskovskoy oblasti // Trudy 10 vserossiyskoy nauchno-practicheskoy konferencii s mejdunarodnym uchastiem «Zdorovie – osnova chelovecheskogo potenciala.Problemy i puty ih resheniya». – SPb., 2015. – T. 10, ch. 1. – P. 425–427.
8. Kachaeva, M. A., Shport S. V., Trushchelev S. A. WHO strategic directions for the protection of mental health // Rossiyskij psyhiiatricheskij journal. – 2017. – № 6. – P. 10–23.
9. Kochetov, A. G., Lyang O. V., Masenko V. P., Zhiron I. V., Nakonechnikov S. N., Tereshchenko S. N. Metody statisticheskoy obrabotki medicinskih dannyh: Metodicheskie recomendacii dlya ordinatorov i aspirantov medicinskih uchebnyh zavedeniy, nauchnyh rabotnikov. – M.: RKNPK, 2012. – 42 p.
10. Krot, K. V., Meshalkina S. Yu., Slobodenuk E. V. Socialno-economiceskaiy znachimost psyhicheskikh rastroystv: regionalnye aspecty // Dalnevostochniy medicinskiy journal. – 2016. – № 1. – P. 91–96.
11. Probyn, A. J. Some drugs more equal than others: pseudo-generics and commercial practice // Aust. Health Rev. – 2004. – Vol. 28, № 2. – P. 207–217. DOI: 10.1071/AHO40207 ИНОСТР.
12. Shmatova, Yu. E. Dynamics of statistical and sociological indicators of mental health of the Russian Population. Problems

of Territory's Development. – 2019. – № 3 (101). – P. 76–96. DOI: 10.15838/ptd.2019.3.101.5.

13. *Smirnova, I.* (2020) Invalidnost po psihicheskomu zabolevaniyu (electronic resource). Available at: <https://invalidu.com/bolezny/invalidnost-psihicheskomu-zabolevaniyu> (accessed 20 July 2020).

14. *Versantvoort, C., Maliepaard M., Lekkerkerker F.* Generics: what is the role of registration authorities // *Medicine. The Netherlands journal of medicine.* – 2008. – Vol. 66, № 2. – P. 62–66. ИНОСТР.

15. *Vorobiev, P. A.* ABC-, VEN- i chastotniy analizy v sdravoohranenii // *Problemy standartizatsii v sdravoohranenii.* – 2004. – № 3. – P. 3–5.

References

1. *Astakhova, A. V., Lepakhin V. K.* Medication: Adverse Reactions and Safety Controls. – M.: Eksmo, 2008. – 256 p.

2. *Belousov, Yu. B., Kukes V. G., Lepakhin V. K., Petrov V. I.* Clinical Pharmacology. National guidance. – M.: GEOTAR-Media, 2014. – 976 p.

3. *Davydov, A. T.* Basic principles of treatment of mental disorders (role and psyche place of psychopharmacotherapy) // *Obzory po clinicheskoy farmacologii.* – 2004. – T. 23, № 2. – P. 52–61.

4. *Feoktistova, Yu. V., Poddubny E. A., Maneeva E. S., Eliseeva E. V.* Legislative and organizational fundamentals of preferential medicinal provision of certain categories of citizens // *Tavricheskiy medico-biologicheskiy vtstnik.* – 2018. – T. 21, № 4. – P. 120–127.

5. *Gurovich, I., Lubov E.* Pharmacoepidemiology and pharmacoetsonomics in psychiatry. – M.: Medpraktika-V, 2003. – 264 p.

6. *Hasan, A., Falkai P., Vobrok T., Liberman D., Glentoy B., Gattaz V. F., Meller H. Yu., Mosolov S. N. i dr.* Biological Therapy Guide for Schizophrenia of the World Federation of Biological

Psychiatric Societies (WFSBP) // *Sovremennaya terapiya psyhicheskikh rastroystv. Tematicheskii vypusk.* – 2014. – № 2. – 36 s.

7. *Ivanova, N. V.* Regional features of drug safety monitoring in the Pskov region // *Trudy 10 vserossiyskoy nauchno-practicheskoy konferencii s mejdunarodnym uchastiem «Zdorovie – osnova chelovecheskogo potenciala. Problemy i puty ih resheniya».* – SPb., 2015. – T. 10, ch. 1. – P. 425–427.

8. *Kachaeva, M. A., Shport S. V., Trushchelev S. A.* WHO strategic directions for the protection of mental health // *Rossiyskiy psyhiatricheskii journal.* – 2017. – № 6. – P. 10–23.

9. *Kochetov, A. G., Lyang O. V., Masenko V. P., Zhirov I. V., Nakonechnikov S. N., Tereshchenko S. N.* Methods of statistical processing of medical data: Methodological recommendations for residents and graduate students of medical educational institutions, researchers. – M.: RKNPK, 2012. 42 p.

10. *Krot, K. V., Meshalkina S. Yu., Slobodenuk E. V.* Socio-economic significance of mental disorders: regional aspects // *Dalnevostochniy medicinskiy journal.* – 2016. – № 1. – P. 91–96.

11. *Probyn, A. J.* Some drugs more equal than others: pseudo-generics and commercial practice // *Aust. Health Rev.* – 2004. – Vol. 28, № 2. – P. 207–217. DOI: 10.1071/AH040207 ИНОСТР

12. *Shmatova, Yu. E.* Dynamics of statistical and sociological indicators of mental health of the Russian Population. *Problems of Territory's Development.* – 2019. – № 3 (101). – P. 76–96. DOI: 10.15838/ptd.2019.3.101.5.

13. *Smirnova, I.* (2020) Mental Disability [Electronic resource]. Available at: <https://invalidu.com/bolezny/invalidnost-psihicheskomu-zabolevaniyu> (accessed 20 July 2020).

14. *Versantvoort, C., Maliepaard M., Lekkerkerker F.* Generics: what is the role of registration authorities // *Medicine. The Netherlands journal of medicine.* – 2008. – Vol. 66, № 2. – P. 62–66. ИНОСТР

15. *Vorobiev, P. A.* ABC-, VEN- and frequency analyzes in health care // *Problemy standartizatsii v sdravoohranenii.* – 2004. – № 3. – P. 3–5.

Поступила 12.01.2021 г.