

Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности антипсихотических средств на основе анализа спонтанных сообщений по данным подсистемы “Фармаконадзор”

В.Ю. Скрыбин^{1,2}, А.В. Масякин¹, С.В. Назимова^{3,4}, Д.Н. Сосин^{2,5},
А.Н. Ханнанова^{4,5}, В.В. Шипицын¹, М.С. Застрожин², Д.А. Сычев²

¹Московский научно-практический центр наркологии ДЗ Москвы, ²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ³Научный центр психического здоровья, ⁴Российский биотехнологический университет, ⁵Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗ Москвы

Для корреспонденции:
В.Ю. Скрыбин, 109390, Москва, ул. Люблинская, д. 37/1. sardonios@yandex.ru.

Для цитирования:
Скрыбин В.Ю., Масякин А.В., Назимова С.В. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности антипсихотических средств на основе анализа спонтанных сообщений по данным подсистемы “Фармаконадзор”. *Клин фармакол тер* 2023;32(2):66-72 [Skryabin V, Masuykin A, Nazimova S, et al. Pharmacoepidemiologic study of antipsychotics safety. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):66-72 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-66-72.

Цель. Анализ спонтанных сообщений (СС) о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР), зарегистрированных в подсистеме “Фармаконадзор 2.0” АИС Росздравнадзора при назначении антипсихотических средств.

Материал и методы. Был проведен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ спонтанных сообщений о НЛР, наблюдавшихся при применении зарегистрированных в России типичных и атипичных антипсихотиков и зарегистрированных в электронной базе с 01.04.2019 г. (с даты начала функционирования обновленной базы данных) по 30.11.2022 г.

Результаты. Всего за исследуемый период в электронной базе данных было зарегистрировано 1683 СС о НЛР, возникших при применении зарегистрированных в России антипсихотических средств: 872 — для типичных и 811 — для атипичных. Для типичных антипсихотиков чаще всего направлялись СС о НЛР, относящихся к категории “Неврологические НЛР” (388 СС, 43,31%) и “Соматические НЛР” (287 СС, 32,04%). Преобладали НЛР типа А, т.е. предсказуемые дозозависимые нежелательные реакции, связанные с фармакологической активностью лекарственных средств.

Заключение. Среди НЛР, зарегистрированных для типичных антипсихотиков, преобладали экстрапирамидные расстройства, в то время как для атипичных антипсихотиков наиболее характерными были эндокринные и метаболические нарушения.

Ключевые слова. Антипсихотики, нейролептики, фармаконадзор, спонтанные сообщения, нежелательные реакции, НЛР.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) остаются одной из основных проблем здравоохранения во всем мире [1]. Они влияют на результаты лечения, увеличивают частоту госпитализаций и стоимость терапии, повышают показатели заболеваемости и смертности, влияют на качество жизни и удовлетворенность пациентов оказываемой им медицинской помощью [2]. По оценкам экспертов, НЛР занимают четвертое-шестое место среди наиболее распространенных причин смерти, находясь в одном ряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, злокачественными новообразованиями и инсультом [3]. Бремя НЛР еще более усугубилось в связи с пандемией COVID-19 [4].

Антипсихотики (нейролептики) — класс психотропных средств, которые применяют для лечения психотической симптоматики и/или психомоторного возбуждения [5], в том числе при шизофрении, биполярном аффективном расстройстве, депрессивном расстройстве и др. [6,7]. Длительное лечение антипсихотическими препаратами сопряжено с развитием таких НЛР, как увеличение массы тела, сексуальная дисфункция, экстрапирамидные расстройства, ортостатическая гипотензия, гиперпролактинемия [8]. НЛР, вызванные антипсихотиками, негативно влияют на соблюдение пациентом режима приема лекарств, ухудшают его состояние и даже повышают риск развития некоторых заболеваний [9]. По данным некоторых пострегистрационных исследований, 50-80% НЛР и связанных с ними госпитализаций потенциально предотвратимы [10], а их

мониторинг представляет собой один из наиболее важных процессов в рамках системы фармаконадзора [11].

В 1968 г. при поддержке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была создана международная программа для обеспечения сбора данных из максимально возможного числа источников о возможных негативных последствиях применения ЛС [12]. VigiBase – самая крупная международная база данных такого рода, содержащая более 22 млн спонтанных сообщений, отправленных в ВОЗ с 1968 г. В настоящее время полноценными участниками программы международного мониторинга безопасности ЛС являются 136 стран и 29 ассоциированных стран-участниц, на территории которых проживает более 90% населения мира [13]. В России в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 № 323 “Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения” полномочия по федеральному государственному надзору в сфере обращения ЛС возложены на Росздравнадзор.

В настоящее время наиболее распространенным методом осуществления фармаконадзора в мире является метод спонтанных сообщений, который предполагает добровольную передачу специалистом системы здравоохранения или потребителем данных о НЛР, возникшей на фоне применения ЛС, в адрес уполномоченного органа в сфере фармаконадзора [14]. Данный метод имеет очевидные преимущества, к которым относятся простота его применения и широкий охват, включающий все популяции пациентов. Однако как специалисты, так и потребители далеко не всегда сообщают о НЛР, поэтому на практике реальное их количество значительно превышает количество зарегистрированных извещений. Например, в Великобритании, Швеции и Канаде, которые относятся к странам с высоким уровнем сообщаемости, выявляется не более 10% от общего числа серьезных НЛР [15]. Кроме того, метод спонтанных сообщений не позволяет установить истинную частоту возникновения НЛР, поскольку для этого необходимы данные об объеме потребления ЛС. Наконец, известно, что наибольшее количество спонтанных сообщений о НЛР регистрируется в течение первых лет применения препарата в клинической практике, в то время как со временем наиболее распространенные нежелательные реакции становятся хорошо известными практикующим врачам, которые реже о них сообщают [16].

Целью исследования было провести фармакоэпидемиологический анализ спонтанных сообщений о НЛР, зарегистрированных в подсистеме “Фармаконадзор 2.0” АИС Росздравнадзора при назначении антипсихотических ЛС.

Материал и методы

В ретроспективном фармакоэпидемиологическом обсервационном исследовании анализировали спонтанные сообщения о НЛР, возникших при применении зарегистрированных в России типичных антипсихотиков (алимемазина тартрат, галоперидол, дроперидол, зуклопентиксол,

левомепромазин, перициазин, перфеназин, тиопроперазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флупентиксол, флуфеназин, хлорпромазин, хлорпротиксен – всего 14 МНН) и атипичных антипсихотиков (азенапин, амисульприд, арипипразол, брекспипразол, zipрасидон, кветиапин, клозапин, луразидон, оланзапин, палиперидон, рисперидон, сертиндол, сульпирид, тиаприд – всего 14 МНН) и зарегистрированных в электронной базе данных подсистемы “Фармаконадзор 2.0” АИС Росздравнадзора за период с 01.04.2019 г. (с даты начала функционирования обновленной базы данных) по 30.11.2022 г. Данные для анализа были представлены Центром фармаконадзора ФГБУ “ИМЦЭУ-АОСМП” Росздравнадзора в электронном виде с соблюдением действующего законодательства о защите персональных данных и врачебной тайне.

Критерием включения в исследование было наличие среди ЛС, подозреваемых в развитии НЛР, одного или нескольких антипсихотических ЛС. Из исследования исключали дубликаты и невалидные спонтанные сообщения в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза. Причинно-следственную связь оценивали посредством классификации ВОЗ (WHO-UMC). В исследование включали спонтанные сообщения, для которых причинно-следственная связь хотя бы одной из указанных сторон была оценена как “возможная”, “вероятная” или “определенная”.

Результаты

Всего за период с 01.04.2019 г. по 30.11.2022 г. в электронной базе данных подсистемы “Фармаконадзор 2.0” АИС Росздравнадзора было зарегистрировано 1683 спонтанных сообщений о НЛР, возникших при применении зарегистрированных в России антипсихотических ЛС: 872 – для типичных (алимемазина тартрат, галоперидол, дроперидол, зуклопентиксол, левомепромазин, перициазин, перфеназин, тиопроперазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флупентиксол, флуфеназин, хлорпромазин, хлорпротиксен – всего 14 МНН) и 811 – для атипичных антипсихотиков (азенапин, амисульприд, арипипразол, брекспипразол, zipрасидон, кветиапин, клозапин, луразидон, оланзапин, палиперидон, рисперидон, сертиндол, сульпирид, тиаприд – всего 14 МНН). В качестве показаний к назначению указанных ЛС чаще всего указывались шизофрения, психотические расстройства и биполярное аффективное расстройство. Данные о динамике количества спонтанных сообщений о НЛР представлены в табл. 1.

Лидерами по количеству спонтанных сообщений о НЛР были типичные антипсихотические ЛС галоперидол (30,39% от общего числа спонтанных сообщений для типичных антипсихотиков и 15,75% от общего числа спонтанных сообщений для всех антипсихотиков), хлорпромазин (13,19% и 6,84%), хлорпротиксен (12,85% и 6,66%), перициазин (12,16% и 6,30%) и тиоридазин (9,18% и 4,76%), а также атипичные антипсихотические ЛС рисперидон (31,57% от общего числа спонтанных сообщений для атипичных антипсихотиков и 15,21% от общего числа спонтанных сообщений для всех антипсихотиков), кветиапин (19,73% и 9,51%), клозапин (15,42% и 7,43%), оланзапин (10,11% и 4,88%) и палиперидон (9,01% и 4,34%). Возможно, эти показа-

ТАБЛИЦА 1. Динамика количества спонтанных сообщений о НЛР при применении антипсихотических ЛС в Российской Федерации

	2019	2020	2021	2022	Всего
<i>Типичные антипсихотики</i>					
Алимемазина тартрат	0	0	2	0	2
Галоперидол	50	64	70	81	265
Дроперидол	1	4	2	3	10
Зуклопентиксол	11	15	26	8	60
Левомепромазин	4	16	18	14	52
Перициазин	14	25	28	39	106
Перфеназин	2	7	6	4	19
Тиопроперазин	0	0	0	0	0
Тиоридазин	15	25	18	22	80
Трифлуоперазин	3	11	14	4	32
Флупентиксол	3	9	1	0	13
Флуфеназин	2	2	1	1	6
Хлорпромазин	14	24	40	37	115
Хлорпротиксен	20	40	28	24	112
Итого	139	242	254	237	872
<i>Атипичные антипсихотики</i>					
Азенапин	0	0	0	0	0
Амисульприд	2	6	2	1	11
Арипипразол	5	3	4	5	17
Брексипипразол	0	0	0	0	0
Зипрасидон	9	0	0	1	10
Кветиапин	24	38	53	45	160
Клозапин	27	30	31	37	125
Луразидон	0	5	9	2	16
Оланзапин	10	18	28	26	82
Палиперидон	9	38	13	13	73
Рisperидон	34	62	104	56	256
Сертиндол	4	2	4	0	10
Сультпирид	8	17	12	9	46
Тиаприд	0	1	4	0	5
Итого	132	220	264	195	811

ТАБЛИЦА 2. Динамика количества спонтанных сообщений о НЛР при применении антипсихотических ЛС в международной базе данных ВОЗ VigiBase

	2019	2020	2021	2022	Всего
<i>Типичные антипсихотики</i>					
Алимемазина тартрат	313	336	134	169	952
Галоперидол	2164	2562	1607	2052	8385
Дроперидол	110	117	76	91	394
Зуклопентиксол	317	282	231	231	1061
Левомепромазин	260	219	168	202	849
Перициазин	21	23	17	21	82
Перфеназин	184	306	148	163	801
Тиопроперазин	0	0	0	0	0
Тиоридазин	29	10	17	56	112
Трифлуоперазин	82	72	40	140	334
Флупентиксол	165	161	174	112	612
Флуфеназин	176	99	124	162	561
Хлорпромазин	569	733	409	484	2195
Хлорпротиксен	51	54	24	31	160
Итого	4441	4974	3169	3914	16498
<i>Атипичные антипсихотики</i>					
Азенапин	343	84	72	95	594
Амисульприд	548	945	594	567	2654
Арипипразол	5302	4828	3066	6117	19313
Брексипипразол	1845	1090	959	1051	4945
Зипрасидон	540	558	429	404	1931
Кветиапин	4944	5014	3924	3755	17637
Клозапин	15072	14254	13494	18147	60967
Луразидон	3092	1404	2393	1476	8365
Оланзапин	3805	4341	3394	3677	15217
Палиперидон	4354	2949	2936	3409	13648
Рisperидон	7237	6954	4119	4648	22958
Сертиндол	8	5	5	7	25
Сультпирид	296	321	165	178	960
Тиаприд	106	97	49	44	296
Итого	47492	42844	35599	43575	16951

тели отражают объем потребления ЛС (чем чаще применяется ЛС, тем чаще сообщается о возникновении НЛР на фоне его применения). В базе данных не было выявлено сообщений о НЛР при применении типичного антипсихотика тиопроперазина, а также атипичных нейролептиков азенапина и брексипипразола. Это может быть связано с тем, что азенапин был изъят из обращения на территории РФ в 2017 г., а брексипипразол зарегистрирован в РФ в 2022 году, но фактически стал доступен лишь в ноябре-декабре 2022 г. Три указанных ЛС (тиопроперазин, азенапин и брексипипразол) были исключены из дальнейшего анализа.

Динамика суммарного количества спонтанных сообщений о НЛР при применении типичных и ати-

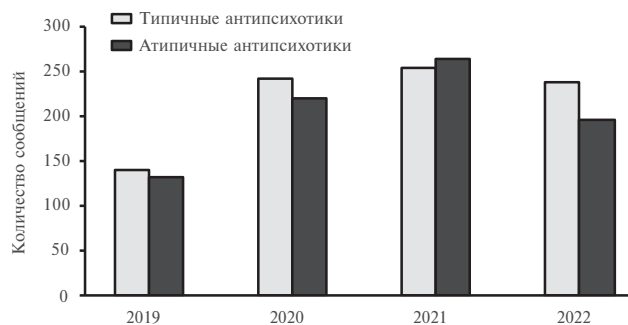


Рис. 1. Динамика количества спонтанных сообщений о НЛР при применении антипсихотических средств в РФ

пичных антипсихотиков в РФ в 2019–2022 гг. представлена на рис. 1. Как видно на рисунке, количество зарегистрированных Росздравнадзором спонтанных сообщений о НЛР во все исследуемые годы было сопоставимым для типичных и атипичных антипсихотиков. Пики количества спонтанных сообщений о НЛР при применении большинства атипичных антипсихотиков в разные годы в целом совпадали с периодами регистрации препаратов-дженериков в РФ и началом их применения в обычной клинической практике.

Для сравнения нами были проанализированы данные о количестве НЛР, зарегистрированных в международной базе данных ВОЗ VigiBase с 2019 по 2022 г. (табл. 2). Количество сообщений, полученных ВОЗ, было значительно выше, что обусловлено большим количеством стран, участвующих в мониторинге, и более жесткой политикой фармаконадзора в данных странах. В литературе неоднократно обсуждался вопрос о том, что при проведении клинических исследований количество репортируемых нежелательных явлений на территории РФ примерно в 10 раз ниже, чем в других странах [17]. В международной базе данных ВОЗ VigiBase наибольшее количество спонтанных сообщений о НЛР было зарегистрировано для типичных антипсихотических ЛС галоперидола (50,83% от общего числа спонтанных сообщений для типичных антипсихотиков и 4,51% от общего числа спонтанных сообщений для всех

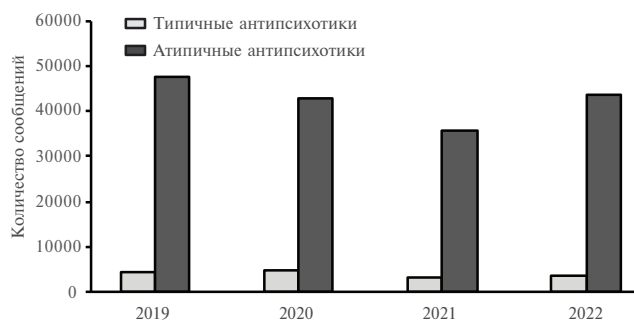


Рис. 2. Динамика количества спонтанных сообщений о НЛР при применении антипсихотических средств в странах ВОЗ

антипсихотиков), хлорпромазина (13,31% и 1,18%), зуклопентиксола (6,44% и 0,57%), алимемазина тартрата (5,77% и 0,52%) и левомепромазина (5,15% и 0,46%), а также атипичных антипсихотических ЛС клозапина (35,97% от общего числа спонтанных сообщений для атипичных антипсихотиков и 32,78% от общего числа спонтанных сообщений для всех антипсихотиков), рисперидона (13,55% и 12,35%), арипипразола (11,40% и 10,39%), кветиапина (10,41% и 9,49%) и оланзапина (8,98% и 8,18%). В базе данных ВОЗ VigiBase за указан-

ный период не было выявлено сообщений о НЛР при применении типичного антипсихотика тиопроперазина.

Динамика суммарного количества спонтанных сообщений о возникновении НЛР при применении типичных и атипичных антипсихотиков в странах ВОЗ за период 2019–2022 гг. представлена на рис. 2. Приведенные данные наглядно демонстрируют значительную разницу между количеством спонтанных сообщений о НЛР, зарегистрированных для типичных и атипичных антипсихотиков. С одной стороны, это может быть обусловлено тем, что наиболее распространенные нежелательные эффекты типичных нейролептиков хорошо известны практикующим врачам, вследствие чего частота сообщений о них значительно снижается по сравнению с атипичными антипсихотическими ЛС. С другой стороны, после истечения сроков действия патентной защиты на “ЛС-блокбастеры” из группы атипичных антипсихотиков увеличилось количество зарегистрированных дженериков, выход которых на фармацевтические рынки мог способствовать увеличению частоты сообщений о возникновении НЛР на фоне их применения.

В большинстве случаев отправителями спонтанных сообщений о НЛР в РФ были медицинские работники

ТАБЛИЦА 3. Распределение спонтанных сообщений о НЛР при применении антипсихотических ЛС в Российской Федерации по типу отправителя

Антипсихотики, МНН	Фарм. компания	Мед. работник	Рег. центр фармаконадзора	Уполномоченный орган	Другое*
<i>Типичные</i>					
Алимемазина тартрат	2	0	0	0	0
Галоперидол	9	197	24	34	1
Дроперидол	0	6	0	1	3
Зуклопентиксол	0	40	12	8	0
Левомепромазин	1	42	4	5	0
Перициазин	0	91	1	14	0
Перфеназин	1	15	3	0	0
Тиоридазин	1	63	2	14	0
Трифлуоперазин	0	27	4	1	0
Флупентиксол	1	8	2	2	0
Флуфеназин	0	4	0	2	0
Хлорпромазин	4	79	11	21	0
Хлорпротиксен	5	81	2	23	1
Итого	24	653	65	125	5
<i>Атипичные</i>					
Амисульприд	1	9	0	1	0
Арипипразол	3	13	1	0	0
Зипрасидон	6	3	0	1	0
Кветиапин	12	91	30	26	1
Клозапин	9	90	6	20	0
Луразидон	4	6	5	0	1
Оланзапин	8	54	14	6	0
Палиперидон	39	28	4	2	0
Рисперидон	18	214	17	7	0
Сертиндол	0	7	3	0	0
Сульпирид	3	34	4	4	1
Тиаприд	4	0	0	1	0
Итого	107	549	84	68	3

Примечание: *дистрибьютор, сотрудничающие центры ВОЗ по международному мониторингу ЛС

ТАБЛИЦА 4. Распределение спонтанных сообщений о НЛР при применении антипсихотических ЛС в Российской Федерации по их разновидностям

Антипсихотики, МНН	Неврологические НЛР	Психические НЛР	Соматические НЛР	ЗНС	Итого
<i>Типичные</i>					
Алимемазина тартрат	0	0	2	0	2
Галоперидол	148	45	73	10	276
Дроперидол	1	0	9	0	10
Зуклопентиксол	35	10	14	3	62
Левомепромазин	21	10	20	1	52
Перициазин	62	18	28	2	110
Перфеназин	8	5	8	0	21
Тиоридазин	22	24	34	0	80
Трифлуоперазин	15	5	13	1	34
Флупентиксол	7	2	4	0	13
Флуфеназин	2	1	1	2	6
Хлорпромазин	41	26	48	2	117
Хлорпротиксен	26	53	33	1	113
Итого	388	199	287	22	896
<i>Атипичные</i>					
Амисульприд	4	2	5	0	11
Арипипразол	10	3	4	0	17
Зипрасидон	1	3	6	0	10
Кветиапин	60	55	43	2	160
Клозапин	42	50	30	4	126
Луразидон	5	5	6	0	16
Оланзапин	24	22	35	1	82
Палиперидон	22	18	32	1	73
Рисперидон	99	27	128	2	256
Сертиндол	2	2	6	0	10
Сульпирид	15	10	21	0	46
Тиаприд	3	2	0	0	5
Итого	287	199	316	10	812

Примечание: ЗНС - злокачественный нейролептический синдром

ТАБЛИЦА 5. Распределение спонтанных сообщений о НЛР при применении антипсихотических ЛС в Российской Федерации по исходам

Антипсихотики, МНН	Смерть	Выздоровление с последствиями	Без изменений	Улучшение	Выздоровление без последствий	Нет данных	Итого
<i>Типичные</i>							
Алимемазина тартрат	0	0	0	0	0	2	2
Галоперидол	5	4	11	109	118	18	265
Дроперидол	1	0	0	1	7	1	10
Зуклопентиксол	0	0	5	27	24	4	60
Левомепромазин	1	0	6	11	30	4	52
Перициазин	0	1	2	28	68	7	106
Перфеназин	0	0	0	4	14	1	19
Тиоридазин	0	0	1	23	46	10	80
Трифлуоперазин	0	0	3	13	15	1	32
Флупентиксол	0	0	1	5	4	3	13
Флуфеназин	0	1	2	2	1	0	6
Хлорпромазин	0	10	0	45	53	7	115
Хлорпротиксен	1	0	4	39	48	20	112
Итого	8	16	35	307	428	78	872
<i>Атипичные</i>							
Амисульприд	0	0	3	3	5	0	11
Арипипразол	0	0	0	5	9	3	17
Зипрасидон	1	0	1	1	1	6	10
Кветиапин	0	0	12	64	59	25	160
Клозапин	3	0	13	39	50	20	125
Луразидон	0	0	3	3	9	1	16
Оланзапин	0	1	15	26	24	16	82
Палиперидон	1	1	9	15	39	8	73
Рisperидон	1	1	43	79	114	18	256
Сертиндол	0	0	1	5	3	1	10
Сульпирид	0	0	5	13	22	6	46
Тиаприд	0	0	0	2	3	0	5
Итого	6	3	105	255	338	104	811

(71,42%), в то время как остальные 28,58% сообщений были получены от других субъектов обращения ЛС: фармацевтических компаний, Центрального аппарата и Территориальных подразделений Росздравнадзора, дистрибьюторов и сотрудничающих центров ВОЗ по международному мониторингу ЛС (табл. 3).

С целью анализа структуры НЛР, возникающих при применении антипсихотических ЛС, мы использовали классификацию Д.И. Малина, в соответствии с которой выделяют неврологические НЛР (экстрапирамидные расстройства), психические НЛР, соматические НЛР и злокачественный нейролептический синдром (табл. 4) [18]. Если одно спонтанное сообщение содержало информацию о нескольких НЛР, такие события рассматривали по отдельности за исключением случаев, когда они могли быть объединены согласно правилам кодирования. В связи с этим общее количество НЛР в табл. 4 не соответствует общему количеству зарегистрированных спонтанных сообщений.

Как видно из таблицы, для типичных антипсихотиков наиболее часто направляются спонтанные сообщения о неврологических (388 спонтанных сообщений, 43,31%) и соматических НЛР (287 спонтанных сообщений, 32,04%). Среди неврологических НЛР преобладали экстрапирамидные расстройства; также часто регистрировались вегетативные нарушения и судорожная готовность. На долю НЛР со стороны психики приходится 22,21% от общего числа спонтанных сообщений,

зарегистрированных для всех типичных антипсихотических ЛС. Кроме того, зарегистрированы 22 спонтанных сообщения о возникновении злокачественного нейролептического синдрома (2,46% от всех спонтанных сообщений, полученных для типичных антипсихотических ЛС). Кроме того, зарегистрированы 22 спонтанных сообщения о возникновении злокачественного нейролептического синдрома (2,46% от всех спонтанных сообщений, полученных для типичных антипсихотических ЛС), преимущественно на фоне применения галоперидола (10 спонтанных сообщений или 45,46%).

При применении атипичных антипсихотических ЛС чаще всего регистрировались соматические (316 спонтанных сообщений, 38,92% от общего количества спонтанных сообщений, полученных для атипичных антипсихотиков) и неврологические НЛР (287 спонтанных сообщений, 35,35%). Доля психических НЛР составила 24,51%. Зарегистрированы 10 спонтанных сообщений о развитии злокачественного нейролептического синдрома (4 – на фоне применения клозапина). В структуре соматических НЛР, возникавших на фоне назначения атипичных антипсихотиков, преобладали эндокринные и метаболические нарушения: гиперпролактинемия, галакторея, аменорея, нарушения менструального цикла, сексуальная дисфункция, а также увеличение массы тела, повышение уровня триглицеридов, глюкозы и холестерина в крови.

К зарегистрированным экстрапирамидным расстройствам при применении обеих групп антипсихотических ЛС чаще всего относились проявления паркинсонизма, острой дистонии, акатизии и поздней дискинезии. Отправители спонтанных сообщений описывали эти симптомы как мышечную скованность, ригидность или напряженность, гипертоonus, тремор, паркинсонизм, брадикинезию, экстрапирамидные нарушения, окулогирные кризы и неусидчивость. Экстрапирамидные расстройства чаще всего регистрировались при применении типичных антипсихотических ЛС, а также рисперидона и кветиапина.

Доля НЛР типа В (реакции гиперчувствительности) составила 6,24% для всех антипсихотических ЛС. Преобладали НЛР типа А, т.е. предсказуемые дозозависимые нежелательные реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС.

Далее был проведен анализ исходов НЛР (табл. 5). Чаще всего среди известных исходов регистрировались “выздоровление без последствий” и “улучшение состояния”. Самым редким исходом было “выздоровление с последствиями”.

Обсуждение

При анализе структуры НЛР установлено, что частота нейролептических экстрапирамидных расстройств остается высокой, особенно при назначении типичных

антипсихотических ЛС. Это может быть обусловлено как фармакологическими свойствами отдельных лекарственных веществ, так и сложившимися стереотипами назначения нейролептиков. Лекарственно-индуцированные экстрапирамидные расстройства — ятрогенная нежелательная реакция со стороны экстрапирамидной системы, чаще всего развивающаяся на фоне приема ЛС, изменяющих активность дофаминергической системы [19]. Они представляют собой комплекс двигательных нарушений, возникающих в результате изменения функции преимущественно базальных ганглиев [20]. Согласно опубликованным данным, с приемом ЛС связывают от 4 до 22% всех случаев паркинсонизма [21]. Экстрапирамидные расстройства могут стигматизировать пациентов и вызвать у них субъективный дистресс и снижение приверженности к лечению, а также затруднять клиническую оценку негативных симптомов шизофрении [22]. Развитие экстрапирамидных расстройств в большинстве случаев требует снижения дозы нейролептика и назначения препаратов-корректоров [23].

Острые экстрапирамидные расстройства возникают в течение нескольких дней или недель после начала приема антипсихотика или увеличения его дозы, в то время как поздние могут развиваться спустя нескольких месяцев или даже лет после начала лечения [24]. Предполагается, что причиной поздней дискинезии является относительный холинергический дефицит, вторичный по отношению к гиперчувствительности дофаминовых рецепторов в стриатуме (конкретнее — в неостриатуме, т.е. хвостом ядре и скорлупе). В целом, предполагаемые механизмы, лежащие в основе этих побочных явлений, включают снижение концентрации дофамина в стриатуме и гиперчувствительность к дофамину при лекарственно-индуцированном паркинсонизме и поздней дискинезии, соответственно [25]. Для лечения лекарственного паркинсонизма обычно применяют антихолинергические средства центрального действия, такие как тригексифенидил и бипериден, однако антихолинергические препараты могут ухудшить течение поздней дискинезии. Поэтому лучше заменить антипсихотические ЛС на препараты, которые реже вызывают паркинсонизм и позднюю дискинезию [22].

При анализе мы выявили спонтанные сообщения о развитии злокачественного нейролептического синдрома, который является редкой, но опасной для жизни ятрогенной НЛР, наблюдающейся на фоне приема антипсихотиков [26]. Частота его у пациентов, получающих антипсихотики, варьируется от 0,02 до 3,23% [27]. Хотя злокачественный нейролептический синдром может развиваться при применении как типичных, так и атипичных нейролептиков, наиболее сильная ассоциация установлена с галоперидолом вследствие его высокой аффинности к D₂-дофаминовым рецепторам [26]. В нашем исследовании частота развития злокачественного нейролептического синдрома была выше при назначении типичных антипсихотиков. Чаще всего он наблюдался при применении галоперидола и зуклопен-

тиксолола из группы типичных антипсихотиков, а также клозапина, кветиапина и рисперидона из группы атипичных антипсихотических ЛС. Однако интерпретировать полученные данные следует осторожно, так как в большинстве сообщений пациенты получали более одного ЛС и делать однозначные выводы о причинно-следственных связях не всегда возможно.

Среди НЛР, зарегистрированных при применении атипичных антипсихотических ЛС, преобладали соматические, особенно эндокринные и метаболические нарушения. Действительно, в опубликованных работах достаточно давно предполагалось, что связывание и блокирование 5-HT_{2C}-гистаминовых рецепторов может быть причиной частого повышения массы тела при применении антипсихотических ЛС второго поколения [28,29]. Установлено, что стимуляция 5-HT_{2C} рецепторов приводит к изменению пищевого поведения у животных в форме уменьшения объема потребляемой пищи [30]. Соответственно, антагонисты этих рецепторов, в том числе большинство антипсихотических ЛС второго поколения, вызывают увеличение объема потребляемой пищи и как следствие, массы тела.

В целом, зарегистрированные спонтанные сообщения соответствовали общему спектру НЛР, характерных для отдельных представителей антипсихотических ЛС. Интерпретируя полученные результаты, важно помнить о том, что данные для анализа были получены методом спонтанных сообщений в условиях реальной клинической практики. Это означает, что к полученным результатам применимы те же ограничения, которые присущи методу спонтанных сообщений. Таким образом, нами приводится не истинная частота возникновения НЛР на фоне терапии исследуемыми ЛС, а частота репортирования о них. Например, клиницисты могли расценить НЛР как не подлежащие сообщению регуляторным органам или связанные с назначением других ЛС. Тем не менее, проведенное исследование позволяет выделить наиболее часто репортируемые НЛР и сохранить настороженность в отношении проблем безопасности антипсихотических ЛС в целом.

Заключение

Результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа показали, что НЛР остаются актуальной проблемой терапии пациентов, нуждающихся в приеме антипсихотических ЛС. Среди НЛР, зарегистрированных при применении типичных антипсихотиков, преобладали экстрапирамидные расстройства, в то время как для атипичных антипсихотиков наиболее характерными нежелательными реакциями были соматические, в частности, эндокринные и метаболические нарушения. Полученные нами результаты в целом соответствуют современным представлениям о безопасности исследуемых ЛС.

Большинство зарегистрированных НЛР являются дозозависимыми и предсказуемыми. Для предотвращения их развития целесообразно применение персонализированного подхода к назначению антипсихотических

ЛС с целью повышения безопасности терапии. Это подтверждается современными публикациями, согласно которым персонализированное назначение психотропных ЛС (в частности, с применением фармакогенетических исследований) позволяет повысить безопасность антипсихотической терапии [31].

Конфликт интересов: нет.

1. Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Serv Res* 2020;20(1):5.
2. Sultana J, Cutroneo P, Trifirsi G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4(Suppl 1):S73-7.
3. Louet HL, Pitts PJ. Twenty-first century global ADR management: a need for clarification, redesign, and coordinated action. *Ther Innov Regul Sci* 2023; 57(1):100-3.
4. Lee JY, Ang ASY, Mohd Ali N, et al. Incidence of adverse reaction of drugs used in COVID-19 management: a retrospective, observational study. *J Pharm Policy Pract* 2021;14(1):84.
5. Остроумова О.Д., Голобородова И.В., Исаев Р.И., Переверзев А.П. Антипсихотики: особенности нежелательных побочных реакций у лиц пожилого и старческого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019;119(2):105-17 [Ostroumova OD, Goloborodova IV, Isaev RI, Pereverzev AP. Antipsychotics: features of adverse reactions in the elderly. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(2):105-117 (In Russ.)].
6. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. Bipolar disorders. *Lancet* 2020;396:1841-56.
7. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord* 2022;302:385-400.
8. Ames D, Carr-Lopez SM, Gutierrez MA, et al. Detecting and managing adverse effects of antipsychotic medications: current state of play. *Psychiatr Clin North Am* 2016;39(2):275-311.
9. Guo K, Feng Z, Chen S, et al. Safety profile of antipsychotic drugs: analysis based on a provincial spontaneous reporting systems database. *Front Pharmacol* 2022;13:848472.
10. Giardina C, Cutroneo PM, Mocciano E, et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol* 2018;9:350.
11. Мильчаков К.С. Рекомендации по мониторингу информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов в РФ в контексте фармаконадзора. Безопасность и риск фармакотерапии 2022;10(3):218–29 [Mil'chakov KS. Recommendations for monitoring information on the safety and efficacy of medicines in the Russian Federation in the context of pharmacovigilance. *Safety and risk of pharmacotherapy* 2022;10(3):218–29 (In Russ.)].
12. Казаков А.С., Дармостукова М.А., Букатина Т.М. и др. Сравнительный анализ международных баз данных о нежелательных реакциях лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2020;8(3):134-40 [Kazakov AS, Darmostukova MA, Bukatina TM, et al. Comparative analysis of international databases on adverse drug reactions. *Safety and risk of pharmacotherapy* 2020;8(3):134-40 (In Russ.)].
13. Watson S, Chandler R, Taavola H, et al. Safety concerns reported by patients identified in a Collaborative Signal Detection Workshop using VigiBase: results and reflections from Lareb and Uppsala Monitoring Centre. *Drug Saf* 2018;41(2): 203-12.
14. Перова Н.Н., Рябчунова Л.В., Головина В.Н. Развитие службы фармаконадзора в медицинских организациях. Многопрофильный стационар 2019;6(1): 37-43 [Perova NN, Rjabchunova LV, Golovina VN. Development of pharmacovigilance services in health-care organisations. *Mnogoprofil'nyj stacionar* 2019; 6(1):37-43 (In Russ.)].
15. Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2014;7(1):26-31 [Kostyleva MN, Belousov JuB, Gracianskaja AN, Postnikov SS. Assessing the safety of drug therapy in clinical practice. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* 2014;7(1):26-31 (In Russ.)].
16. Глаголев С.В., Поливанов В.А., Чижова Д.А., Горелов К.В. Мониторинг безопасности лекарственных средств: состояние и перспективы. Вестник Росздравнадзора 2013;4:17-20 [Glagolev SV, Polivanov VA, Chizhova DA, Gorelov KV. Drug safety monitoring: status and prospects. *Bulletin of Roszdravnadzor* 2013;4:17-20. (In Russ.)].
17. Меркулов В.А., Бунятян Н.Д., Лепяхин В.К. и др. Оценка нежелательных реакций при применении лекарственных средств в России в 2013 году. Безопасность и риск фармакотерапии 2014;1:31-41 [Merkulov VA, Bunyatjan ND, Lepahin VK, et al. Assessment of adverse drug reactions in Russia in 2013. *Safety and risk of pharmacotherapy* 2014;1:31-41. (In Russ.)].
18. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. М.: Вузовская книга, 2000, 208 с.
19. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Методы диагностики антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств. Сибирское медицинское обозрение 2019;5:5-13 [Vajman EJe, Shnajder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Diagnostic methods for antipsychotic-induced extrapyramidal disorders. *Siberian Medical Review* 2019;5(119):5-13 (In Russ.)].
20. Маслов К.А. Корректоры лекарственно-индуцированных экстрапирамид-

- ных расстройств в России, в современной клинической практике врача-психиатра. Вопросы прикладного практического применения. Психиатрия и психофармакотерапия 2022;24(1):26-32 [Maslov KA. Correctors of drug-induced extrapyramidal disorders in Russia, in modern clinical practice of the psychiatrist. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy* 2022;24(1):26-32 (In Russ.)].
21. Васильев Ю.Н., Быков Ю.Н., Бендер Т.Б. Экстрапирамидные расстройства: учебное пособие для врачей. Иркутск: ИГМУ, 2018, 84 с.
22. Ali T, Sisay M, Tariku M, et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2021;16(9):e0257129.
23. Бурашника И.С., Миннекева К.А., Сычев Д.А. и др. Сравнительный анализ нежелательных реакций при применении типичных и атипичных антипсихотиков. Вестник Росздравнадзора 2016;5:109-13 [Burashnikova IS, Minnekeeva KA, Sychev DA, et al. Comparative analysis of adverse reactions when using typical and atypical antipsychotics. *Bulletin of Roszdravnadzor* 2016;5:109-13 (In Russ.)].
24. Halterman MW. Drug induced movement disorders. *Neurology* 2006;67:1728-9.
25. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia – key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurol Ther* 2018;7(2):233-48.
26. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Архипов В.В., Насырова Р.Ф. Злокачественный нейролептический синдром. Современная терапия психических расстройств 2020;4:13-21.
27. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management. *Asian J Psychiatr* 2017;29:106-9.
28. Reynolds GP. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *J Psychopharmacol* 2004;18:340-5.
29. Adan RA, Vanderschuren LJ, la Fleur SE. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:208-17.
30. Lencz T, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11(4):405-15.
31. Arranz MJ, Gonzalez-Rodriguez A, Perez-Blanco J, et al. A pharmacogenetic intervention for the improvement of the safety profile of antipsychotic treatments. *Transl Psychiatry* 2019;9(1):177.

Pharmacoepidemiologic study of antipsychotics safety

V. Skryabin^{1,2}, A. Masyakin¹, S. Nazimova^{3,4}, D. Sosin^{2,5}, A. Khannanova^{4,5}, V. Shipitsyn¹, M. Zastrozhin², D. Sychev²

¹Moscow Research and Practical Centre on Addictions, ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, ³Mental Health Research Center, ⁴Russian Biotechnology University, ⁵Psychiatric Clinical Hospital №4, Moscow, Russia

Aim. To analyse spontaneous reports (SRs) of adverse drug reactions (ADRs) related to antipsychotics in Russia.

Material and methods. We used electronic database to extract SRs of ADRs related to typical and atypical antipsychotics in Russia from 01.04.2019 to 30.11.2022.

Results. A total of 1,683 SRs of ADRs related to antipsychotic medicines were registered over the study period: 872 SRs for typical antipsychotics and 811 SRs for atypical antipsychotics. For typical antipsychotics, the most frequently reported SRs were “Neurological ADRs” (388 SRs, 43.31%) and “Somatic ADRs” (287 SRs, 32.04%).

Conclusion. Extrapyramidal disorders predominated among the ADRs reported for typical antipsychotics, while endocrine and metabolic disorders were the most common for atypical antipsychotics.

Key words. *Antipsychotics, spontaneous reports, adverse drug reactions.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V. Skryabin. Lublinskaya 37/1, Moscow, 109390, Russia. sardonios@yandex.ru.

To cite: Skryabin V, Masyakin A, Nazimova S, et al. Pharmacoepidemiologic study of antipsychotics safety. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):66-72 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-66-72.