

К. А. Посохова¹, Л. М. Матюк², А. В. Бударна¹

Спектр і частота побічних реакцій антипсихотичних препаратів у профільних стаціонарах Тернопільської області в 2018–2022 роках

¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України²Департамент охорони здоров'я Тернопільської обласної державної адміністрації,
м. Тернопіль

*Ключові слова: побічні реакції,
антипсихотичні препарати,
Тернопільська область*

Основним способом терапії психічних захворювань залишається застосування антипсихотичних препаратів (АП) [1]. Метою лікування таких пацієнтів є усунення психічних розладів, попередження рецидивів, покращання якості життя та максимальна соціальна адаптація хворої людини [2]. Суттєве значення в досягненні зазначених цілей фармакотерапії має частота та спектр побічних реакцій (ПР), які виникають за лікування АП.

Мета дослідження – оцінити спектр і частоту ПР АП у профільних стаціонарах Тернопільської області в 2018–2022 роках.

Матеріали та методи. Проаналізовано 475 випадків ПР засобів, які призначали пацієнтам з психічними захворюваннями в 2018–2022 роках у психіатричних закладах охорони здоров'я Тернопільської області. Звертали увагу на спектр і частоту ПР АП по роках, їхню представленість у пацієнтів різного віку та статі, частку ПР, які спричиняли АП вітчизняного та закордонного виробництва. Визначали частоту ПР АП з боку центральної нервової системи, серцево-судин-

ної системи, шлунково-кишкового тракту, шкіри, органів чуття тощо. Досліджували параметри розраховували у відсотках відносно загальної щорічної кількості ПР АП. При цьому виходили з того, що різниця в контингенті пацієнтів профільних стаціонарів та спектрі АП, які вони отримували в 2018–2022 роках, була несуттєвою.

Результати та їх обговорення. У нашому дослідженні зі загальної кількості зареєстрованих ПР лікарських засобів, які призначали хворим психіатричних стаціонарів (475 випадків), у 244 пацієнтів ПР виникали за використання АП (нейролептиків різних фармакологічних груп), що становило 51,4 % від усіх ПР. Відповідно до існуючих даних літератури, частота ПР АП, які призначають пацієнтам з психічними захворюваннями, нерідко пожиттєво, коливається в межах 45–75 % [3, 4]. Абсолютна кількість щорічних повідомлень про ПР при застосуванні АП у 2018–2022 роках у Тернопільській області була майже однаковою з несуттєвим зростанням у 2019 році. Разом з тим, прослідковувалась чітка тенденція до збільшення частки ПР АП відносно кількості ПР усіх препаратів, які призначали в психіатричних стаціонарах у 2018–2022 роках: 40,0 % (2018 р.), 44,4 %

(2019 р.), 50,0 % (2020 р.), 62,2 % (2021 р.), 75,7 % (2022 р.).

Серед ПР, що реєструвались при застосуванні АП у психіатричних закладах охорони здоров'я Тернопільської області, головне місце посідали симптоми порушення функції центральної нервової системи, зокрема екстрапірамідні розлади (табл. 1).

Головний біль, зокрема, частіше спостерігався в останні два роки спостереження, 31,3 % (2021 р.) і 28,3 % (2022 р.). Запаморочення було характерним проявом ПР АП, особливо їхніх ін'єкційних форм: відповідно 19,6 %, 14,3 %, 20,0 %, 22,9 % і 17,0% у 2018–2022 роках. Загальну слабкість, безсоння чи сонливість при застосуванні АП лікарі реєстрували щороку, хоча їхня частка серед

усіх ПР АП не перевищувала 10–13 %. Пригнічення психіки було нечастим проявом ПР АП, відносна кількість повідомлень про цю ПР коливалась від 0 % (2018 р.) до 10,9 % (2019 р.).

Найтипівішими ПР при застосуванні АП у всі роки спостереження були екстрапірамідні розлади (табл. 1), що узгоджується з даними інших авторів [5, 6]. Зокрема, збудження, емоційний неспокій, тривогу реєстрували в 2,2 %, 14,3 %, 8,9 %, 12,5 % і 7,5 % усіх ПР АП (відповідно від 2018 р. до 2022 р.). Руховий неспокій, акатизія проявлялись у 13,0 %, 7,1 %, 6,7 %, 6,3 % і 13,2 % випадків. Найхарактернішими порушеннями екстрапірамідної системи були тремор (21,7 %, 21,4 %, 20,0 %, 25,0 % і 18,9 %).

Таблиця 1

Спектр і частота побічних реакцій з боку центральної нервової системи при застосуванні антипсихотичних препаратів

Симптом	Частота побічних реакцій по роках, %				
	2018	2019	2020	2021	2022
Головний біль	8,7	7,1	17,8	31,3	28,3
Запаморочення	19,6	14,3	20,0	22,9	17,0
Непритомність	–	1,8	–	2,1	–
Загальна слабкість	8,7	8,9	4,4	6,3	11,3
Безсоння	4,3	10,7	13,3	4,2	7,5
Сонливість	8,7	8,9	4,4	8,3	11,3
Пригнічення психіки	–	10,7	4,4	2,1	1,9
Збудження, емоційний неспокій, тривога	2,2	14,3	8,9	12,5	7,5
Тремор	21,7	21,4	20,0	25,0	18,9
Руховий неспокій, акатизія	13,0	7,1	6,7	6,3	13,2
Хаотичні, мимовільні рухи	8,7	10,7	6,7	10,4	5,7
Ригідність м'язів	13,0	10,7	17,8	12,5	7,5
Скутість м'язів	21,7	17,9	22,2		18,9
Утруднене мовлення	17,4	8,9	15,6	4,2	1,9
Утруднене ковтання	4,3	8,9	13,3	2,1	1,9

25,0 % і 18,9%) і скутість м'язів (21,7 %, 17,9 %, 22,2 % і 18,9 %). Ригідність м'язів реєструвалась у 13,0 %, 10,7 %, 17,8 %, 12,5 % і 7,5 % пацієнтів. Мимовільні рухи (рук, шиї, нижньої щелепи, язика тощо) відмічались у 8,7 %, 10,7 %, 6,7 %, 10,4 % і 5,7 % випадків ПР АП. Зазначені прояви супроводжувались утрудненим мовленням (у 17,4 %, 8,9 %, 15,6 %, 4,2 %, 1,9 % від усієї кількості ПР АП) і ковтанням (4,3 %, 8,9 %, 13,3 %, 2,1 % і 1,9 % відносно щорічних випадків ПР АП). Імовірно, що останні два симптоми завдячували не лише ригідності м'язів, але й сухості слизових оболонок, яка спостерігалась у всі терміни спостереження (табл. 2).

Характерною ознакою екстрапірамідного синдрому була гіперсалівація, що супроводжувалась слинотечею: 30,4 %, 16,1 %, 17,8 %, 8,3 % і 13,2 % відповідно до щорічної кількості ПР АП. Зрідка виникало зниження апетиту, аж до розвитку анорексії (табл. 2). Однак у 2020 році частіше реєстрували підвищення апетиту в пацієнтів. При застосуванні

АП хворі нерідко скаржились на нудоту (4,3 %, 10,7 %, 11,1 %, 16,7 % і 15,1 % випадків серед ПР АП), яка майже ніколи не поєднувалась з блюванням. Порушення моторики кишечника (діарея чи закрепи) були не постійним проявом ПР АП, за винятком 2019 року, коли закрепи становили 8,9 % випадків ПР. Генез даної ПР, відповідно до сучасних даних, пов'язаний з порушеннями під впливом АП мікробіому кишечника: спектра мікроорганізмів та їхніх метаболітів [7].

При аналізі ПР АП з боку серцево-судинної системи привертає увагу зниження артеріального тиску, іноді до розвитку колапсу, що здебільшого проявлялось при застосуванні АП у вигляді ін'єкцій (2,2 %, 7,1 %, 8,9 %, 12,5 % і 5,7 % від 2018 р. до 2022 р. відповідно) (табл. 3). Відмічено також тахікардію, яка переважно носила компенсаторний характер. Значно рідше відбувалось підвищення артеріального тиску.

Не часто лікарі повідомляли про порушення з боку органів дихання, зокрема, задишку, утруднене дихання. Подібні ПР реєстрували в 2020–

Таблиця 2

Спектр і частота побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту при застосуванні антипсихотичних препаратів

Симптом	Частота побічних реакцій по роках, %				
	2018	2019	2020	2021	2022
Зниження апетиту, анорексія	4,3	1,8	2,2	–	–
Підвищення апетиту	–	–	4,4	–	–
Біль у животі	–	–	–	–	–
Нудота	4,3	10,7	11,1	16,7	15,1
Блювання	–	3,6	–	–	–
Гіперсалівація	30,4	16,1	17,8	8,3	13,2
Сухість у роті	6,5	8,9	15,6	12,5	11,3
Діарея	–	–	2,2	2,1	–
Закреп	–	8,9	–	2,1	–

2022 роках, їхня частота коливалась у межах 1,9–2,2 % від загальної кількості ПР АП. Що стосується органів чуття, то в усі роки спостереження спостерігалися нечіткість зору та мідріаз (2,2 %, 7,1 %, 2,2 %, 4,2 % і 1,9 %), що пов'язано з М-холіноблокуючими властивостями нейролептичних препаратів.

Інші ПР АП включали блідість, акроціаноз, гіперемію шкірних покривів, пітливість, сальність обличчя (табл. 4). Зрідка спостерігалися шкірні висипання та свербіж шкіри, які, імовірно, були проявами алергії. Про анафілактичні реакції без уточнення їхньої симптоматики лікарі повідомляли в 2019 році та в 2022 році (3,6 % і 3,9 % відповідно).

Частку ПР АП у різних вікових категоріях хворих відносно загальної кількості ПР АП, зареєстрованих у відповідному році, наведено в таблиці 5.

У дітей до 13 років повідомлень про ПР АП було небагато: 4,3 % (2020 р.) і 6,0 % (2022 р.) у зв'язку з меншою частотою застосування в них препаратів даної групи. Найчастіше ПР АП спостерігались у пацієнтів віком 18–44 (від 36,0 % до 61,1 %), дещо рідше – у віці 45–59 років (від 19,7 % до 38,3 %) (табл. 5), тобто, у період потенційної найвищої соціальної активності. У категорії 60–74 років частота ПР АП коливалась від 12,8 % до 20 %, що швидше пов'язане зі зменшенням кількості хворих, яким призначали АП.

Таблиця 3

Спектр і частота побічних реакцій з боку серцево-судинної системи при застосуванні антипсихотичних препаратів

Симптом	Частота побічних реакцій по роках, %				
	2018	2019	2020	2021	2022
Зниження артеріального тиску	10,9	16,1	6,7	8,3	5,7
Колапс	–	1,8	–	4,2	1,9
Тахікардія	2,2	7,1	8,9	12,5	5,7
Підвищення артеріального тиску	4,3	1,8	–	2,1	1,9

Таблиця 4

Спектр і частота побічних реакцій з боку шкіри при застосуванні антипсихотичних препаратів

Симптом	Частота побічних реакцій по роках, %				
	2018	2019	2020	2021	2022
Висипання	–	–	2,2	–	3,8
Свербіж	–	–	–	–	1,9
Блідість	6,5	5,4	–	–	–
Акроціаноз	6,5	1,8	–	2,1	–
Пітливість	–	3,6	6,7	–	3,8
Сальність обличчя	–	1,8	–	–	–
Гіперемія шкіри	–	–	2,2	4,2	–

Частота побічних реакцій антипсихотичних препаратів у хворих різних вікових категорій

Вікова категорія, років	Частота побічних реакцій по роках, %				
	2018	2019	2020	2021	2022
до 13	–	–	4,3	–	6,0
13–17	–	1,9	–	2,1	2,0
18–44	53,2	48,1	61,1	46,8	36,0
45–59	31,9	36,5	19,7	38,3	34,0
60–74	14,9	13,5	14,9	12,8	20,0
75–90	–	–	–	–	2,0

У 2018, 2019, 2020, 2021 роках ПР АП частіше реєструвались у пацієнтів-чоловіків (у 73,9 %, 66,1 %, 57,8 %, 71,7 % випадків відповідно). Лише в 2022 році цей показник був практично однаковим у хворих обох статей. Отримані результати дещо суперечать даним літератури про більшу чутливість жінок до АП і частіший розвиток тяжчих, порівняно з чоловіками, ПР, що вимагає застосування в них менших доз ліків, які спричиняють потрібний терапевтичний ефект за меншої кількості ПР [8–10].

При аналізі частоти ПР окремих АП відносно загальної кількості ПР АП, яка зареєстрована у відповідний рік, отримано дані, надані в таблиці 6.

Серед АП 1 покоління частіше реєстрували ПР при застосуванні трифлуоперазину: 10,9 % (2018 р.), 14,1 % (2019 р.), 15,6 % (2020 р.), 17,4 % (2021 р.), 13,2 % (2022 р.). Значна кількість ПР спостерігалась за призначення галоперидолу в 2020 році (20,4 %) і хлорпромазину в 2021 році (17,4 %). Відносна кількість решти ПР, які викликали типові АП, у 2018–2022 роках була співставною й коливалась у межах від 2,2 % до 10,0 % (табл. 6).

Серед АП 2 покоління за частотою ПР вирізнявся рисперидон (30,5 %, 26,8 %, 35,6 %, 27,3 % і 37,7 % відповідно до років спостереження), що завдячує «популярності» цього препарату серед лікарів.

У 2018 році повідомлено про ПР арипіпразолу в 17,4 % випадків. Про ПР інших атипичних АП повідомлялось у 1,9 % – 10,7 % випадків (табл. 6). Таким чином, у наших спостереженнях не зареєстровано суттєву різницю частоти ПР у разі застосування АП, нейролептиків 1 і 2 поколінь.

ПР у 2019–2022 роках викликали переважно АП іноземного виробництва (69,1 %, 76,1 %, 54,3 %, 64,0 % від загальної кількості ПР АП, зареєстрованих у відповідний рік). У 2018 році ПР виникали з однаковою частотою при застосуванні АП вітчизняних і закордонних фармацевтичних фірм.

Висновки

1. Серед ПР препаратів, які використовували в психіатричних стаціонарах Тернопільської області в 2018–2022 роках, у понад 50 % випадків реєстрували несприятливі наслідки застосування АП з тенденцією до зростання їхньої частки від 2018 року до 2022 року.

Частота повідомлень про побічні реакції при застосуванні окремих антипсихотичних препаратів

Препарат	Частота повідомлень про побічні реакції по роках, %				
	2018	2019	2020	2021	2022
<i>Типові нейролептики</i>					
Галоперидол	–	1,8	20,4	4,5	10,0
Зуклопентиксол	6,5	5,4	–	4,3	–
Тіорідазин	–	5,4	4,7	2,2	1,9
Трифлуоперазин	10,9	14,1	15,6	17,4	13,2
Флуфеназин	2,2	5,4	–	–	–
Флюпентиксол	4,3	5,4	3,1	2,2	–
Хлорпромазин	6,5	1,8	–	17,4	7,5
Хлорпротиксен	6,5	3,6	4,4	4,3	3,3
<i>Атипові нейролептики</i>					
Амісульприд	–	8,9	5,2	2,2	–
Арипіпразол	17,4	7,1	2,2	4,3	7,5
Кветіапін	8,7	–	2,2	4,3	9,4
Клозапін	2,2	3,6	–	4,3	3,8
Оланзапін	4,3	–	2,2	–	3,8
Рисперидон	30,5	26,8	35,6	27,3	37,7
Сульпірид	–	10,7	4,4	5,3	1,9

2. Найтипівішими проявами за умов застосування АП у всі роки спостереження були екстрапірамідні розлади. ПР переважно реєстрували в хворих молодого та середнього віку, частіше в чоловіків.
3. Не встановлено суттєву різницю частоти виникнення ПР при застосуванні АП 1 і 2 поколінь, серед типових нейролептиків більшу кількість несприятливих наслідків фармакотерапії зареєстровано в

трифлуоперазину, серед атипових – у рисперидону.

4. Отримані результати сприятимуть оптимізації застосування АП у клінічній практиці шляхом забезпечення належного балансу між користю та ризиками фармакотерапії. Необхідні подальші дослідження з більшими розмірами вибірки та дизайнами, які зосереджені на частоті ПР окремих АП.

1. Крамар Ю. А. Побічні ефекти при лікуванні антипсихотиками. *Нейро News*. 2017. № 5 (89). С. 30–31.
2. Lähteenvuo M., Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: evidence and recommendations. *Drugs*. 2021. V. 81 (11). P. 1273–1284.

3. Read J., Williams J. Positive and negative effects of antipsychotic medication: an international online survey of 832 recipients. *Curr. Drug Saf.* 2019. V. 14 (3). P. 173–181.
4. Stahl S. M., Sy S., Maguire G. A. How and when to treat the most common adverse effects of antipsychotics: expert review from research to clinical practice. *Acta Psychiatr. Scand.* 2021. V. 143 (2). P. 172–180.
5. Antipsychotics: mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. S. J. Kaar, S. Natesan, R. McCutcheon, O. D. Howes. *Neuropharmacology*. 2020. V. 1 (172). 107704.
6. The incidence and economic burden of extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics in a medicaid population. A. Kadakia, B. L. Brady, C. Dembek et al. *J. Med. Econ.* 2022. V. 25 (1). P. 87–98.
7. Antipsychotic-induced gastrointestinal hypomotility and the alteration in gut microbiota in patients with schizophrenia. Y. Xu, M. Shao, X. Fang et al. *Brain Behav. Immun.* 2022. V. 99. P. 119–129.
8. How gender affects the pharmacotherapeutic approach to treating psychosis – a systematic review. B. Lange, J. K. Mueller, F. M. Leweke, J. M. Bumb. *Expert Opin. Pharmacother.* 2017. V. 18 (4). P. 351–362.
9. Side effect burden of antipsychotic drugs in real life – impact of gender and polypharmacy. T. S. J. Iversen, N. E. Steen, I. Dieset et al. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2018. V. 2 (82). P. 263–271.
10. Seeman M. V. The pharmacodynamics of antipsychotic drugs in women and men. *Front. Psychiatry*. 2021. V. 9 (12). 650904.

К. А. Посохова, Л. М. Матюк, А. В. Бударна

Спектр і частота побічних реакцій антипсихотичних препаратів у профільних стаціонарах Тернопільської області в 2018–2022 роках

Мета дослідження – оцінити спектр і частоту побічних реакцій (ПР) антипсихотичних препаратів (АП) у профільних стаціонарах Тернопільської області в 2018–2022 роках.

Проаналізовано 244 випадки ПР АП, які призначали в психіатричних закладах охорони здоров'я Тернопільської області в 2018–2022 роках.

Встановлено чітку тенденцію до щорічного зростання частки ПР АП відносно кількості ПР усіх препаратів, які призначали в цей період (від 40,0 % до 75,7 %). Головне місце посідали симптоми порушення функції центральної нервової системи, зокрема екстрапірамідні розлади: руховий та емоційний неспокій, мимовільні рухи (5,7–10,7 %), тремор (18,9–25,0 %), скутість (17,9–22,2 %) і ригідність (7,5–17,8 %) м'язів, утруднене мовлення (1,9–17,4 %) та утруднене ковтання (1,9–8,9 %). Частими проявами були гіперсалівація (8,3–30,4 %), сухість у роті (6,5–15,6 %), нудота. Спостерігалось зниження артеріального тиску (зрідка – його підвищення), тахікардія. У всі роки спостереження в частини хворих реєстрували нечіткість зору та мідріаз. ПР АП переважно спостерігались у пацієнтів віком 18–44 (36,0–61,1 %) і 45–59 (19,7–38,3 %) років, частіше в чоловіків. Не зареєстровано суттєву різницю частоти ПР АП 1 і 2 поколінь. Постійними щорічними проявами ПР серед типових АП були ПР трифлуоперазину (10,9–17,4 % випадків), серед атипових АП – ПР рисперидону (26,8–37,7 % випадків).

Таким чином, з усього спектра побічних реакцій препаратів, які використовували в психіатричних стаціонарах Тернопільської області в 2018–2022 роках, у 51,4 % випадків реєстрували несприятливі наслідки застосування АП. Встановлено чітку тенденцію до прогресуючого зростання частки ПР АП відносно загальної кількості ПР усіх препаратів, які призначали в психіатричних стаціонарах у 2018–2022 роках. Найтиповішими проявами при застосуванні АП у всі роки спостереження були екстрапірамідні розлади. ПР переважно реєстрували в хворих молодого і середнього віку, частіше в чоловіків. Незважаючи на те, що не встановлено суттєвої різниці в частоті виникнення ПР при застосуванні АП 1 і 2 поколінь, серед типових АП більшу кількість несприятливих наслідків фармакотерапії зареєстровано в трифлуоперазину, серед атипових – у рисперидону.

Отримані результати сприятимуть оптимізації застосування АП у клінічній практиці шляхом забезпечення належного балансу між користю та ризиками фармакотерапії. Необхідні подальші дослідження з більшими розмірами вибірки та дизайнами, які зосереджені на частоті ПР окремих АП.

Ключові слова: побічні реакції, антипсихотичні препарати, Тернопільська область

К. Posokhova, L. Matjuk, A. Budarna

Spectrum and frequency of antipsychotic drugs side effects in specialized hospitals of the Ternopil region in 2018–2022

The aim of the study was to evaluate spectrum and frequency of antipsychotic drugs (AP) side effects (SE) in specialized hospitals of the Ternopil region in 2018–2022.

The analysis of 244 occurrences of SE of AP prescribed in psychiatric healthcare institutions of the Ternopil region in 2018–2022 was performed.

There was a clear tendency towards an annual increase in the portion of SE of AP (from 40.0 % to 75.7 %) in the total number of drugs' SE during this period. The most common were the central nervous system dysfunction symptoms, in particular extrapyramidal disorders: motor and emotional restlessness and agitation, involuntary movements (5.7–10.7 %), tremor (18.9–25.0 %), muscle stiffness (17.9–22.2 %) and rigidity (7.5–17.8 %), difficulty speaking (1.9–17.4 %) and swallowing (1.9–8.9 %). Frequent manifestations were hypersalivation (8.3–30.4 %), dry mouth (6.5–15.6 %), nausea. A decrease in blood pressure and tachycardia was observed. Blurred vision and mydriasis were reported in some patients during the observation period. AP SE were mainly observed in patients aged 18–44 (36.0–61.1 %) and 45–59 (19.7–38.3 %), more often in men. No significant difference was registered in the frequency of SE, which were caused by AP of the 1st and 2nd generations.

Permanent annual manifestations of SE among typical AP were SE to trifluoperazine (10.9–17.4 % of events), among atypical AP – to risperidone (26.8–37.7 % of events).

From the entire range of SE of drugs used in psychiatric hospitals of the Ternopil region in 2018–2022, 51.4 % of the events concerned SE AP. A clear tendency toward a progressive increase in the portion of SE of AP as to the total number of adverse effects to all drugs prescribed in psychiatric hospitals in 2018–2022 was established. Extrapyramidal disorders were the most typical manifestations of SE under AP use in all years of observation. SE were mostly recorded in young and middle-aged patients, more often in men. Despite the fact that there was no significant difference in the frequency of SE that was caused by AP of the 1st and 2nd generations, about more SE were reported after pharmacotherapy by trifluoperazine among typical AP, and by risperidone – among the atypical ones.

The results obtained will contribute to the optimization of the AP use in clinical practice by ensuring the proper balance between the benefits and risks of pharmacotherapy. Further studies are needed with larger sample sizes and designs that will focus on the incidence of individual AP SE.

Key words: side effects, antipsychotics, Ternopil region

Надійшла: 12 жовтня 2022 р.

Прийнята до друку: 26 жовтня 2022 р.

Контактна особа: Посохова Катерина Андріївна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, буд. 40, вул. Волинська, м. Тернопіль, 46027.
Тел.: + 38 0 352 52 39 87. Електронна пошта: kposokhova@gmail.com