

Приложение 1. Нежелательные побочные реакции антипсихотиков у пациентов пожилого и старческого возраста

Список сокращений.

АД - артериальное давление

АТФ - аденозинтрифосфат

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ВС - внезапная смерть

ГМ - головной мозг

ДИ - доверительный интервал

ЗНС - злокачественный нейролептический синдром

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ - инфаркт миокарда

НПР - нежелательные побочные реакции

ЛС - лекарственное (-ые) средство (-а)

ОГ - ортостатическая гипотензия

ОР - относительный риск

ОШ - отношение шансов

РКИ - рандомизированные контролируемые исследования

СН - сердечная недостаточность

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТИА - транзиторная ишемическая атака

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

ЦНС - центральная нервная система

ЭПР - экстрапирамидные расстройства

NNH - the number needed to harm

Практическая психофармакология - одна из наиболее интересных, сложных и неоднозначных областей практической медицины. Кооперация научных интересов с требованиями современной медицины, основанная на прочном естественнонаучном и материально-фактическом фундаменте обеспечила бурное развитие и достижение больших успехов в этой области медицинской науки, позволила решить множество проблем, стоящих перед «теоретиками и практиками медицинской службы». Однако решение одних проблем привело к появлению других.

Так, широкое применение психотропных препаратов, в том числе врачами общесоматического профиля, способствовало изменению клинической картины, а также течения многих психических заболеваний, большинство из них стали протекать на редуцированном уровне, гораздо чаще стали встречаться, как облегченные, так и атипичные, скрытые или маскированные варианты, опосредуя появление известных лечебно-диагностических трудностей [1]. Не меньшей проблемой явилось и частое сочетание психических и соматических нозологий, оказывающих взаимное провоцирующее, модифицирующее и усугубляющее влияние друг друга [2]. Именно поэтому, помимо твёрдой уверенности в наличии у пациента психического заболевания, перед началом психотропной терапии, а также в процессе наблюдения за пациентом, использующим данную терапию, встала острая необходимость учёта ряда условий. Одним из них является необходимость определения наличия или отсутствия сопутствующих соматических заболеваний (с оценкой их возможного влияния на развитие психических симптомов), а также оценкой терапии, принимаемой пациентом для их лечения, с выявлением возможного риска лекарственных взаимодействий, способных, как увеличить токсичность психотропных препаратов, так и снизить эффективность проводимой психотропной терапии.

Другим важнейшим условием является необходимость выявления и коррекции нежелательных (неблагоприятных) побочных реакций (НПР), возникающих на фоне применения психотропных препаратов, а также наблюдение за течением соматических заболеваний в процессе лечения психических заболеваний с целью своевременного нивелирования ухудшения сопутствующих соматических заболеваний. Необходимо отметить, что выполнение этого условия приобретает особую важность у пациентов пожилого и старческого возраста, которые, как правило, и имеют коморбидные психическим соматические заболевания, и чаще нуждаются в проведении длительной поддерживающей психотропной терапии. Выполнение же этого условия подразумевает, как знание спектра НПР, потенцируемое различными группами психотропных лекарственных средств (ЛС) и механизмов их реализации, так и способов их выявления и возможностей адекватной коррекции.

Антипсихотики (нейролептики, большие транквилизаторы) - класс психотропных средств психолептического действия, способных редуцировать психотическую симптоматику и психомоторное возбуждение. Известная с 50-х годов прошлого века (именно в этот период был синтезирован первый препарат антипсихотического действия хлорпромазин) группа широко используется в настоящее время для решения задач практической психиатрии. Так, E.R. Dorsey et al. [3] выявили, что с 2003 по 2008 год

в США назначение антипсихотиков ежегодно увеличивалось на 34% в целом. При этом в 2008 году в США объем продаж антипсихотиков составил 14,6 млрд. долларов (что на 9,6 млрд. долларов больше, чем в 2004 году), а сама группа стала одной из самых продаваемых групп лекарственных средств (ЛС) [3].

Антипсихотическое действие нейролептиков традиционно связывают преимущественно с блокадой D₂-дофаминовых рецепторов, расположенных в базальных гангиях, прилежащем ядре и коре лобных долей - структурах, играющих ведущую роль в регуляции потока информации между корой полушарий и таламусом [4]. Однако появление новых методов исследования позволило обнаружить ряд тонких биохимических механизмов действия нейролептиков, а именно выявить различную силу и тропность препаратов к связыванию с отдельными нейрорецепторами в различных областях и структурах головного мозга (ГМ). Было показано, что выраженность антипсихотического эффекта находилась в прямой зависимости от силы его блокирующего воздействия на различные дофаминергические рецепторы (D₁, D₂, D₃, D₄) [4]. Таким образом, клинический эффект антипсихотических препаратов представляет собой суммацию воздействий на различные рецепторные образования, приводящие к устранению нарушений гомеостаза.

Известно, что большинство антипсихотических препаратов действует не только на дофаминовые рецепторы, но и оказывает блокирующее влияние на рецепторы других нейромедиаторных систем: серотониновой, гистаминовой, адреналиновой, ацетилхолиновой и др. [4,5]. Именно с этим связаны другие эффекты данной группы препаратов (седативный, антигипертензивный, антихолинергический, антигистаминный), определяющие довольно большой спектр показаний для использования данной группы препаратов в клинической практике, а также ряд НПР, затрудняющих или даже ограничивающих их применение [4].

Основной областью применения и основным показанием к назначению антипсихотических средств является лечение шизофрении, однако, данная группа препаратов эффективна и при лечении других психических нарушений. Так, кратковременное использование антипсихотиков (менее 3 месяцев) рекомендовано к применению:

- для купирования острых психозов и синдромов психомоторного возбуждения различной этиологии (шизоаффективный психоз и другие бредовые психозы, органические и интоксикационные психозы, включая делириозные состояния);

- у больных с умственной отсталостью и расстройством личности (психопатией), маниакальными состояниями, ажитированной депрессией, депрессивно-бредовыми состояниями, некоторыми обсессивно-компульсивными и соматоформными расстройствами;
- при наличии непсихиатрических показаний: затяжная икота, некупирующиеся тошнота и рвота, двигательные нарушения;
- при проведении предоперационной премедикации, нейролептаналгезии (дроперидол).

Также назначение антипсихотиков на короткий срок возможно для купирования тяжелых состояний тревоги (тревожного раптуса) и инсомнии (временно, при неэффективности транквилизаторов).

Длительное использование (более 3 месяцев) показано при лечении шизофрении, синдрома Туретта, хореи и других двигательных расстройств, терапевтически резистентного биполярного расстройства, хронических органических психозов, параноидных расстройств и детских психозов.

Известно, что многие достаточно распространенные заболевания у людей пожилого возраста нередко сопровождаются психотической симптоматикой и нарушениями поведения, требующими соответствующего лечения. Наиболее часто из них выявляются различные формы деменции (сосудистая деменция, деменция при болезни Паркинсона, болезнь Альцгеймера и др.). Исследование С. Ballard et al. [6] показало, что поведенческие и психические расстройства (возбуждение, агрессия, психоз) возникают в какой-то момент более чем у 80% пациентов с деменцией.

Антипсихотические препараты относятся к группе психотропных ЛС, наиболее широко назначаемых людям пожилого возраста для купирования сопутствующих психических симптомов (например, бредового расстройства) и борьбы с ажитацией. Так, данные, имеющиеся в литературе, свидетельствуют о том, что короткие курсы антипсихотиков для купирования психических расстройств получают от 5 до 19% пожилых пациентов с деменцией, находящихся на стационарном лечении [7,8].

Определенное значение антипсихотики имеют и при коррекции нарушений сна у больных с деменцией, обусловленных нарушением суточного ритма в виде инверсии сна с бодрствованием в ночное время и сонливостью днем. Как правило, эти состояния сопровождаются дезориентированностью, беспокойным поведением, суетливостью, «сборами в дорогу», вязанием узлов из постельного белья, извлечением вещей из шкафов и т.д. затрудняя, как ведение больных в стационаре, так и уход в домашних условиях. Особую роль здесь играет, так называемый, синдром «заката» (sundown syndrome),

наиболее характерный для дементных больных и проявляющийся беспокойством, замешательством, волнением, наиболее выраженными в вечерние часы. Возникновение данного состояния связывают с сильной усталостью, испытываемой пациентами с деменцией во второй половине дня, а также, возможно, с изменением восприятия знакомой обстановки в помещении с наступлением темноты. Полноценный отдых и, прежде всего, сон - один из способов нивелирования подобного состояния. Учитывая малую эффективность применения у больных с деменцией транквилизаторов-гипнотиков и гипнотиков третьего поколения, оправданным является лечение малыми дозами нейролептиков, как временное дополнение к основной нейротрансмиттерной или вазоактивной терапии, которое не вызывая формирования психической и физической зависимости, может быть отменено после нормализации сна без каких-либо последствий [9].

В настоящее время принято выделять две группы антипсихотических препаратов: типичные (традиционные, «антипсихотики первого поколения») и атипичные антипсихотики [4,5]. Самое общее отличие этих классов друг от друга заключается в разной степени сродства к дофаминовым D₂-рецепторам, а также степень их сродства к другим нейрорецепторам, что обуславливает основные фармакологические свойства представителей этих групп, а также их переносимость [4,5].

К типичным антипсихотическим ЛС относят [4]:

I. Производные фенотиазина:

- Алифатические производные: хлорпромазин, левомепромазин, алимемозин;
- Пиперазиновые производные: перфеназин, тиопроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин;
- Пиперидиновые производные: тиоридазин, пипотиазин, перициазин;

II. Производные бутирофенона: галоперидол, дроперидол;

III. Производные тиоксанта: хлорпротиксен, зуклопентоксол, флупентоксол.

К атипичным нейролептикам («антипсихотикам второго поколения») относятся [4]:

I. Производные дибензодиазепина: локсапин, клозапин, оланзапин, кветиапин;

II. Производные бензизоксазола: рисперидон, палиперидон;

III. Производные бензамида: сульпирид, амисульприд, тиаприд;

IV. Производные дифенилбутилпиперидина: пенфлюридол, пимозид;

V. Производные пиперазина: зипрасидон, арипипразол.

Мы уже упоминали о том, что клиническая эффективность антипсихотических препаратов тесно связана с развитием серьезных НПП. Так, известно, что для развития антипсихотического действия необходимо достижение уровня блокады

дофаминергической активности не менее чем на 60-65% (в первую очередь рецепторов D₂-типа) [5,10]. При этом гиперпролактинемия возникает при блокаде 75% и более рецепторов; экстрапирамидные расстройства - при блокаде 80% и более [5,10]. То есть, получающийся диапазон (блокада 60-80% дофаминовых рецепторов) составляет так называемое терапевтическое окно, в которое при их назначении необходимо уложиться для достижения требуемого действия, с одной стороны, и предотвращения НПР - с другой. А учитывая неодинаковую тропность и силу воздействия на те или иные рецепторы различных антипсихотических средств становится понятно, что каждому из них свойственен свой профиль основного терапевтического действия и побочных эффектов.

Традиционные антипсихотики различаются между собой по уровню клинически эффективной дозы ЛС и частоте возникновения НПР, так высокопотентные представители группы чаще вызывают экстрапирамидные расстройства, а менее активные - седативный эффект, ортостатическую гипотензию и холинолитические побочные эффекты. Так, алифатические фенотиазины, помимо дозозависимого антипсихотического эффекта, обладают сильной адреноблокирующей и холиноблокирующей активностью, что клинически проявляется выраженным седативным эффектом, холинолитическими побочными эффектами (сухость во рту, задержка мочеиспускания, запор и нарушения зрения), ортостатической гипотензией и меньшим влиянием на экстрапирамидную систему. Пиперазиновые фенотиазины и бутирофеноны обладают слабыми адреноблокирующими и холиноблокирующими, но сильными дофаминоблокирующими свойствами, что характеризуется наиболее выраженным антипсихотическим действием и значительными экстрапирамидными и нейроэндокринными НПР, но слабовыраженными антихолинергическими НПР и ортостатической гипотензией. Пиперидиновые фенотиазины, как и тиоксантены, и бензамиды занимают промежуточное положение (с умеренными дофамино-, адрено- и холиноблокирующими свойствами) и оказывают преимущественно умеренное антипсихотическое действие, а экстрапирамидные, нейроэндокринные, антихолинергические НПР при их применении выражены слабо и в средней степени.

Атипичные антипсихотики, обладая достаточно выраженным общим антипсихотическим действием, характеризуются отсутствием или дозозависимыми экстрапирамидными и нейроэндокринными НПР, но способны оказывать седативный эффект, вызывать ортостатическую гипотензию и практически все представители группы способствуют увеличению массы тела.

Основные побочные эффекты антипсихотиков принято разделять в зависимости от поражения тех или иных органов и систем, при этом выделяют побочные эффекты со стороны: центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, эндокринной, пищеварительной, мочевыделительной систем и системы крови, со стороны кожи и органа зрения.

Поражение центральной нервной системы (ЦНС), предположительно связанное с блокадой D_2 -рецепторов в базальных ганглиях переднего отдела головного мозга, характеризуется появлением нарушения терморегуляции, сонливостью, эпилептическими припадками и нарушениями двигательной активности, наиболее серьезными из которых являются ранние экстрапирамидные синдромы (дистония, нейролептический паркинсонизм и акатизия), поздняя дискинезия и злокачественный нейролептический синдром (ЗНС).

Поражение эндокринной системы характеризуется аменореей, галактореей, сексуальной дисфункцией и повышением массы тела, что также связывают с блокадой D_2 -рецепторов тубероинфундибулярного тракта дофаминергической системы головного мозга, сопровождающееся снижением уровня гипоталамического дофамина, оказывающего ингибирующее действие на секрецию пролактина лактотропными клетками аденогипофиза, что и приводит к неконтролируемому усилению их секреторной активности [4,5,11,12]. Повышение массы тела также связывают со стимуляцией, так называемого центра голода (латеральные ядра гипоталамуса) и повышением аппетита вследствие блокады 5-TH_2 -серотониновых рецепторов (ослабление угнетающего действия серотонина на пищевой рефлекс) и H_1 -гистаминовых рецепторов [4,11,12].

Поражение сердечно-сосудистой системы, обусловленное α_1 -адреноблокирующим действием антипсихотиков, характеризуется появлением ортостатической гипотензии и нарушений сердечного ритма и проводимости с соответствующими изменениями на ЭКГ, а также удлинением интервалов QT и PR, депрессией сегмента ST [5,11,12].

Поражение пищеварительной системы связано с антихолинергическим действием антипсихотиков (M-холинолитический эффект) и проявляется сухостью во рту и атонией кишечника, приводящей к запорам [4,5,11,12]. А с блокадой α_1 -адренорецепторов и токсическим действием антипсихотиков связывают появление признаков холестаза [4,5,11,112]. С блокадой M-холинорецепторов связана и задержка мочеиспускания (вследствие спазма сфинктера и атонии мочевого пузыря) - НПП антипсихотиков со стороны органов мочевыделительной системы [4,5,11,12].

Характерным побочным эффектом со стороны системы крови является цитопения и, в первую очередь, агранулоцитоз, возникновение которых объясняются токсико-

аллергическими процессами, провоцируемыми антипсихотическими препаратами. Помимо агранулоцитоза возможно развитие лейкопении, а также тромбоцитопении, и анемии, в том числе и гемолитической [11,12].

Побочные эффекты со стороны кожи характеризуются развитием аллергических реакций (аллергические дерматиты с макулезно-папулезными, экзантематозными высыпаниями, крапивницей, буллезный дерматит), особенно весной, т.к. приём антипсихотических средств повышает фотосенсибилизацию кожи [11,12].

Со стороны органа зрения чаще всего отмечается развитие нарушения аккомодации, вследствие М-холиноблокирующего эффекта антипсихотиков, а также способность к провокации приступа закрытоугольной глаукомы у лиц с соответствующим заболеванием в анамнезе [11,12]. Пигментный ретинит - ещё один побочный эффект приёма антипсихотиков, возникающий вследствие нарушения обмена меланина, с отложением пигмента в тканях глаза (хрусталик, роговица, конъюнктива и сетчатая оболочка глаза), и возможностью развития необратимых дегенеративных изменений с нарушением зрения [11,12].

Кроме того, антипсихотики способны приводить к развитию метаболических расстройств, таких как упоминавшееся уже увеличение массы тела, а также повышение содержания глюкозы, холестерина, триглицеридов в крови. Нарушение углеводного и липидного обменов объясняется, с одной стороны, увеличением массы тела (увеличение жировой ткани → инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия → интолерантность к глюкозе, дислипидемия), а с другой, с развитием инсулинорезистентности под действием антипсихотиков, их влияния на функцию инсулярных β -клеток поджелудочной железы, а также блокадой 5-НТ₂-серотониновых рецепторов [1,13].

Основные НПР типичных и атипичных антипсихотиков и основные механизмы их развития представлены в таблице.

И, наконец, ещё одним не менее важным моментом, который необходимо учитывать в вопросе выбора антипсихотической терапии, является вопрос соотношения цены/эффективности терапии, что становится особенно важным, учитывая объёмы затрат. Так, затраты на атипичные антипсихотические препараты в 2001 г. Департамента по делам ветеранов США составили 90 млн. долларов (11,8% от общих затрат психиатрической помощи). А учитывая, что стоимость атипичных антипсихотических препаратов значительно выше стоимости классических, то если бы вместо атипичных препаратов применялись типичные, затраты составили бы 11 млн. долларов. И здесь вопрос эффективности препарата и развития НПР играет не последнюю роль. Так, ЛС,

казавшееся наиболее приемлемым в ценовом соотношении в начале терапии, в конечном счете, может оказаться далеко не оптимальным и даже вовсе неприемлемым вследствие недостаточного клинического эффекта с повторными госпитализациями или плохой переносимости.

Антипсихотики, являясь одними из наиболее эффективных ЛС, назначаемых для лечения психических расстройств, широко используются во всех возрастных группах, в том числе у лиц пожилого возраста. Так в 2001 году Министерство здравоохранения США выступило с докладом, в котором отмечалось, что с 1995 до 1999 года количество лиц старших возрастных групп, принимающих антипсихотики, увеличилось с 16% до 19,4% [14]. E.R. Dorsey et al. [3] выявили, что с 2003 по 2008 год в США назначение антипсихотиков для лиц с деменцией в возрасте ≥ 65 лет увеличивалось на 16% в год.

Однако именно у лиц старших возрастных групп по мере старения существенно изменяется как эффективность, так и, особенно, переносимость антипсихотических препаратов, что увеличивает у этих пациентов частоту нежелательных побочных реакций (НПР) по сравнению с лицами молодого возраста с теми же патологическими состояниями [15]. Именно лица пожилого возраста, имея, как правило, сопутствующие соматические заболевания, чаще подвержены лекарственным взаимодействиям, а возрастные изменения метаболизма и работы внутренних органов (желудочно-кишечный тракт, печень, почки, ССЗ), влияющих на фармакокинетику и фармадинамику ЛС (как психотропных, так и соматических), повышают их токсическое действие [15]. Естественно, что перечисленное выше отражается и на спектре НПР, обусловленных фармакологическим действием антипсихотиков, выделяя те из них, которые развиваются наиболее часто и являются наиболее актуальными и для лиц старших возрастных групп. К ним относятся сердечно-сосудистые события (мозговой инсульт (МИ), инфаркт миокарда (ИМ), нарушения сердечного ритма и проводимости, внезапная сердечная смерть), отёки, падения и переломы, нарушение походки, сонливость, спутанность, инфекционные осложнения. Именно о них и пойдет речь в данном обзоре.

Описание наиболее часто встречающихся НПР, ассоциированных с приемом некоторых антипсихотических лекарственных средств, которые зарегистрированы в международной базе данных НПР ВОЗ VigiBase (абсолютное количество сообщений) (данные на 18.12.2018) представлены в таблице 1 [16]. В таблице 2 суммированы основные механизмы их развития.

Таблица 1. Описание наиболее часто встречающихся нежелательных побочных реакций (НПР), ассоциированных с приемом некоторых антипсихотических лекарственных средств, которые зарегистрированы в международной базе данных НПР ВОЗ VigiBase (абсолютное количество сообщений) (данные на 18.12.2018) [16]

ЛС/годы	Всего сообщений	Общее количество пациентов в возрасте 65 - 74 лет	Общее количество пациентов в возрасте ≥ 75 лет	смерть	внезапная смерть	инфаркт миокарда	синусовая тахикардия	удлинение интервала QTc	Ишемический инсульт	Геморрагический инсульт	оргостатическая гипотензия	отеки	экстрапирамидные расстройства	переломы	пневмония	инфекции мочевыводящих путей
Хлорпромазин (1968-2018)	10698	950 (9%)	692 (6%)	304	26	21	16	3	1	1	174	40	504	3	1	7
Галоперидол (1968-2018)	28516	2121 (7%)	2934 (10%)	711	100	76	37	16	6	3	88	48	3828	12	177	48
Дроперидол (1970-2018)	1858	125 (7%)	80 (4%)	43	12	5	3	0	0	0	89	2	122	0	5	3
Тиоридазин (1968-2018)	4789	565 (12%)	684 (14%)	313	45	15	4	2	1	1	82	29	180	2	30	6
Перфеназин (1968-2018)	2611	195 (7%)	125 (5%)	52	7	5	5	0	0	0	34	10	282	1	5	11
Левомепромазин (1968-2018)	4641	425 (9%)	392 (8%)	87	44	6	5	3	3	0	31	21	131	2	20	7
Сульпирид (1974-2018)	4014	477 (12%)	591 (15%)	10	5	6	3	11	1	0	19	14	255	1	9	5
Оланзапин (1997-2018)	58665	3344 (6%)	3054 (5%)	1401	197	487	142	21	36	10	188	44 6	1162	9	488	239
Клозапин (1974-2018)	131760	7262 (6%)	4000 (3%)	7653	588	1567	1003	12	9	4	1018	15 1	445	75	4626	1234
Рisperидон (1993-2018)	94128	3490 (4%)	5173 (5%)	1465	169	273	149	14	27	11	286	30 7	4795	9	391	176
Арипипразол (2001-2018)	53470	1728 (3%)	978 (2%)	601	55	153	60	7	15	5	117	10 5	1107	2	181	87

Кветиапин (1998-2018)	72372	4110 (6%)	4755 (7%)	1817	95	403	187	30	17	8	1089	209	652	6	619	282
Тиаприд (1978-2018)	1650	218 (13%)	689 (42%)	19	10	4	1	1	1	0	17	2	118	0	4	3
Зипрасидон (2001-2018)	13251	301 (2%)	175 (1%)	259	62	109	31	11	0	1	55	36	427	1	51	29
Алимемазин (1968-2018)	2043	214 (10%)	240 (12%)	27	10	0	10	0	0	0	25	6	46	0	3	0
Зуклопентиксол (1979-2018)	3462	201 (6%)	173 (5%)	51	37	7	12	1	0	0	24	17	250	0	16	5
Палиперидон (2008-2018)	36759	628 (2%)	203 (1%)	250	39	67	23	7	7	2	60	51	1119	1	93	38
Перициазин (1969-2018)	699	61 (9%)	152 (22%)	6	0	0	0	0	1	0	13	3	35	0	6	1
Сертиндол (1997-2018)	618	30 (5%)	16 (3%)	34	18	14	4	1	0	0	3	5	9	0	8	0
Флупентиксол (1969-2018)	2993	203 (7%)	120 (4%)	31	17	22	2	0	0	0	11	22	220	0	23	4
Флуфеназин (1968-2018)	4207	225 (5%)	98 (2%)	99	12	12	1	1	0	0	19	23	620	0	18	6
Хлорпротиксен (1968-2018)	1390	70 (5%)	43 (3%)	17	6	4	6	1	0	0	14	8	32	0	7	1

Таблица 2. Потенциальные НПР, связанные с применением антипсихотиков и описание механизмов их развития

Нежелательная реакция	Потенциальный биологический механизм развития
Церебро-васкулярные осложнения (инсульт, транзиторные ишемические атаки)	Предположительно, влияние на М ₁ - и α ₂ -рецепторы ЦНС; ортостатическая гипотензия (блокада периферических α ₁ -адренорецепторов); метаболические эффекты антипсихотиков (нарушение углеводного, липидного обменов);
Сердечно-сосудистые осложнения (удлинение интервала QT, желудочковые аритмии, инфаркт миокарда)	Блокада М-холинорецепторов; хинидиноподобное действие; прямое токсическое действие; метаболические эффекты антипсихотиков (нарушение углеводного, липидного обменов)
Ортостатическая гипотензия	Блокада периферических α ₁ -адренорецепторов
Отёки	Гиперсекреция антидиуретического гормона; блокада М ₁ , Н ₁ , 5-ТН ₂ -рецепторов, периферических α ₁ -адренорецепторов
Экстрапирамидные расстройства	Блокада D ₂ -рецепторов в базальных ганглиях переднего отдела головного мозга
Падения и переломы	Повышение уровня пролактина (резорбция костной ткани); нарушение походки (блокада D ₂ -рецепторов в базальных ганглиях переднего отдела головного мозга), ортостатическая гипотония (блокада периферических α ₁ -адренорецепторов)
Седация и усталость	Блокада М-холинорецепторов, Н ₁ -гистаминовых рецепторов, α ₁ -адренорецепторов; общее угнетающее действие на ЦНС (блокада D ₂ -рецепторов)
Пневмония	Дисфагия (блокада D ₂ -рецепторов в базальных ганглиях переднего отдела головного мозга) с микроаспирацией

Антипсихотики и смертность.

В 2011 году Агентство исследований и оценки качества медицинского обслуживания (AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality) выступило с докладом в основу которого легли результаты метаанализа M.D. Schneider et al. [17], объединившего 17 крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (опубликованных и неопубликованных), изучавших эффективность и переносимость атипичных антипсихотиков оланзапина, арипипразола, рисперидона и кветиапина у 3353 пациентов с деменцией (средний возраст 81,2±7,8 лет), средний период наблюдения составил 10 недель. Метаанализ показал, что использование атипичных антипсихотиков было связано с повышенным риском смерти у пациентов с деменцией по сравнению с плацебо (относительный риск (ОР) 1,54, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,06-2,23; p=0,02). Так смертельный исход наблюдался у лиц рандомизированных в группу

антипсихотиков чаще, чем в группе плацебо (118 случаев - 3,5% и 40 случаев - 2,3%, соответственно).

Позже M. Maglione et al. [18], рассмотрев 6 крупных когортных исследований, сравнивающих показатели смертности у пожилых пациентов с деменцией, принимающих атипичные (антипсихотики второго поколения) и типичные антипсихотики (первое поколение антипсихотиков) показал, что у пациентов, получающих типичные антипсихотики, риск смертельного исхода такой же или даже выше, чем у больных, находящихся на лечении атипичными антипсихотиками.

К настоящему времени накоплено большое количество исследований, изучавших риск смертельного исхода и/или серьёзные НПР антипсихотиков у пожилых пациентов с деменцией [6,19,20,21]. В целом, данные этих исследований согласуются с приведенными выше и свидетельствуют о высоком риске смерти от антипсихотиков, как первого (типичных), так и второго (атипичных) поколений. При этом в большинстве исследований, изучавших смертность при назначении типичных антипсихотиков, рассматривались эффекты галоперидола, изучение атипичных антипсихотиков чаще всего касалось эффектов рисперидона, оланзапина, кветиапина, реже арипипразола. Небольшое количество исследований было посвящено изучению риска смертельного исхода или серьёзных НПР при применении zipразидона [20,22].

Результаты исследований убедительно продемонстрировали 2-3-х кратное увеличение смертности при использовании антипсихотиков по сравнению с плацебо, а в большинстве из них были зафиксированы статистически значимые различия показателей смертности в группах антипсихотиков, так типичные представители группы имели более высокие показатели смертности по сравнению с атипичными [22-24]. Например, сравнение галоперидола с рисперидоном, выявило в группе галоперидола увеличение риска смерти почти в 1,5 раза [23].

Интересным представляется исследование D.T. Maust et al. [25], в котором изучались показатели смертности и индексы потенциального вреда (NNH - the number needed to harm) у 90 786 пациентов с деменцией в возрасте 65 лет и старше, получающих антипсихотическую терапию в сравнении с плацебо. Наблюдение велось в период с 1 октября 1998 года по 30 сентября 2009 года. Лица, получавшие галоперидол имели наиболее высокий риск смертельного исхода, равный 3,8% (95% ДИ: 1,0% -6,6%; $p < 0,01$) с NNH 26 (95% ДИ: 15-99); в группе рисперидона показатель смертности был 3,7% (95% ДИ: 2,2% -5,3%; $p < 0,01$) с NNH 27 (95% ДИ: 19-46); в группе оланзапина - 2,5% (95% ДИ: 0,3% -4,7%; $p = 0,02$) с NNH 40 (95% ДИ: 21-312); и в группе кветиапина - 2,0% (95% ДИ: 0,7%-3,3%; $p < 0,01$) с NNH 50 (95% ДИ: 30-150). Оценка зависимости доза-

эффект выявила прямую связь показателей риска смерти от доз антипсихотиков. Так, при анализе групп пациентов, принимавших атипичные антипсихотики (оланзапин, кветиапин и рисперидон), показал, что относительный риск смерти в подгруппах высоких доз был на 3,5% выше (95% ДИ 0,5% - 6,5%; $p = 0,02$) чем в подгруппах низких доз. При сравнении атипичных антипсихотиков риск летальности, скорректированный на дозу кветиапина, был увеличен для рисперидона - 1,7% (95% ДИ: 0,6% - 2,8%; $p = 0,003$) и оланзапина - 1,5% (95% ДИ: 0,02%-3,0%; $p = 0,047$) [25].

В исследованиях, посвященных изучению связи продолжительности лечения с риском летальности, было отмечено, что наибольшие показатели смертности отмечались в течение первых 120–180 дней лечения и были выше у лиц, получающих типичные антипсихотики (63% против 23%) [25,26].

А исследование С. Rafaniello et al. [27] продемонстрировало, что наибольшие показатели смертности отмечались у пациентов в возрасте > 85 лет (9,0 на 100 человек-лет; 95% ДИ: 6,4 - 12,7) и среди пациентов мужского пола (7,5 на 100 человек-лет; 95% ДИ: 5,3 - 10,6).

В свою очередь, изучение причин смертельных исходов выявило их наиболее частую обусловленность сердечно-сосудистыми событиями (сердечная недостаточность (СН), внезапная сердечная смерть) или инфекционными процессами (пневмония).

Антипсихотики и сердечно-сосудистые события.

Негативное воздействие антипсихотиков на сердечно-сосудистую систему является одним из самых распространённых НПР, а частота их распространения по данным крупных клинических исследований достигает 75% [28]. В 2003 году специалисты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (USFDA - Food and Drug Administration) выступили с докладом «Цереброваскулярные нежелательные явления, включая инсульт, у пожилых пациентов с деменцией». В основу доклада было положено исследование, в котором говорилось о развитии цереброваскулярных побочных явлений (инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА)) у пациентов с деменцией в возрасте 73-97 лет (средний возраст 85 лет) на фоне лечения рисперидоном [29]. Дальнейшие исследования только подтвердили ранее озвученное, выявив более высокую частоту серьёзных цереброваскулярных событий у пациентов, получавших рисперидон, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Объединенные данные из 14 плацебо-контролируемых исследований показали, что рисперидон был связан с трехкратным повышением риска церебро-васкулярных событий по сравнению с плацебо (37/1175 против 8/779; отношение шансов (ОШ) 3,64 (95% ДИ

1,72-7,69; $p = 0,0007$) [18,29]. Вскоре после этого аналогичные данные были получены в отношении оланзапина и арипипразола [30].

Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ), свидетельствовавшие о высоком риске cerebro-vasкулярных событий, ассоциированном с приёмом атипичных антипсихотиков, сформировали представление в среде практикующих специалистов о предпочтительности использования типичных антипсихотиков. Однако исследование S.S. Gill et al. [31], в котором изучались клинические эффекты и побочные явления типичных и атипичных антипсихотиков у 32 710 пожилых людей (≥ 65 лет) с деменцией, выявило, что лица, получавшие атипичные антипсихотические средства, не показали значительного увеличения риска инсульта по сравнению с теми, кто получал типичные антипсихотики. Показатели заболеваемости были сопоставимы (1,6% для атипичных и 1,5% для типичных антипсихотиков, ОР 1,01, 95% ДИ: 0,8–1,3). Изучение риска инсульта для отдельных атипичных антипсихотиков не выявило статистически значимых различий по отношению к типичным антипсихотикам. Так отношение рисков инсульта для пациентов, получавших рисперидон, составляло 1,04 (95% ДИ 0,82-1,31), оланзапин - 0,91 (95% ДИ 0,62 - 1,32), кветиапин - 0,78 (95% ДИ 0,38-1,57).

Эти данные были подтверждены результатами других исследований, которые также показали, что риск инсульта после применения типичных антипсихотических средств оказался сходным с использованием атипичных [32].

В целом же абсолютное большинство РКИ, проводивших сравнение рисков cerebro-vasкулярных событий у пациентов с деменцией, получавших и не получавших антипсихотики, свидетельствуют о том, что группы пациентов, находящихся на антипсихотической терапии, имеют повышенный риск развития МИ. Исследование M.E. Liu et al. [33] показало, что использование антипсихотической терапии у пациентов с деменцией увеличивает риск инсульта в 1,17 раза по сравнению с пациентами без антипсихотического лечения (95% ДИ: 1,01 - 1,40; $p < 0,05$). В исследовании E. Sacchetti et al. [34] было выявлено, что риск развития инсульта в группе антипсихотической терапии в конце первого месяца лечения был в 12,4 раза выше, чем у лиц без таковой. Похожие результаты были зафиксированы и в исследовании B.C. Kleijer et al. [35]: ОШ инсульта в группе антипсихотической терапии составил 9,9 (95%, ДИ: 5,7–17,2) по сравнению с группой без антипсихотиков. Снижение риска с до сопоставимых показателей в группах сравнения было отмечено спустя 3 месяца использования антипсихотической терапии (ОШ 1,0; 95% ДИ: 0,7 - 1,3).

И, наконец, заслуживают особого внимания результаты двух РКИ, оценивавших риск развития церебро-васкулярных событий у пожилых пациентов с наличием или отсутствием деменции, получающих антипсихотическую терапию: наличие деменции в 2 раза повышает риск развития инсульта (95% ДИ: 2,58 - 3,08; $p < 0,001$) [33,36].

Влияние антипсихотиков на сердце изучено достаточно хорошо. Известно, что практически все антипсихотические препараты обладают в той или иной степени негативным влиянием на миокард, как за счет прямого воздействия, так и за счет опосредованного [37,38,39]. Прямое кардиотоксическое действие антипсихотиков проявляется тяжелыми повреждениями миокарда с развитием выраженных дистрофических процессов (миокардиодистрофия), что может привести к миокардиальной дисфункции и, в итоге, к фатальной сердечной недостаточности, а также нарушениями ритма и проводимости, артериальной (в том числе ортостатической) гипотензии. Косвенное действие антипсихотиков на сердце реализуется через появление таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как повышение массы тела и метаболические расстройства (нарушение углеводного и липидного обменов) [40,41,42].

Метаанализ с использованием данных 14 плацебо-контролируемых исследований показал, что серьёзные сердечно-сосудистые события (ИМ, желудочковые аритмии, отёк и вазодилатация) были отмечены у 7,1% пациентов, получавших рисперидон, оланзапин, кветиапин или арипипразол (230/3256) и 3,8% пациентов, получающих плацебо (70/1825) [18].

Известно, что антипсихотики существенно различаются между собой по воздействию на сердечно-сосудистую систему. Так, в исследовании M. Maglione et al. [18] было отмечено, что сердечно-сосудистые события чаще отмечались у пациентов, принимающих оланзапин (40/778 по сравнению с плацебо 34/1010, ОШ 2,30 (95% ДИ: 1,08 - 5,61)) и рисперидон (119/1757 по сравнению с плацебо 9/440, ОШ 2,10 (95% ДИ: 1,38 - 3,22)). Статистически значимой связи между сердечно-сосудистыми событиями на фоне терапии кветиапином или арипипразолом выявлено не было.

Сравнение рисков развития сердечно-сосудистых событий у лиц в группах типичных и атипичных антипсихотиков выявило, что риск развития сердечно-сосудистых событий в течение первые 180 дней лечения был выше в группе типичных антипсихотиков (ОР 1,23, 95% ДИ: 1,10 - 1,36) [44,45]. Однако сравнение исключительно лиц с деменцией показало отсутствие какого-либо значимого отличия риска в группах типичных и атипичных антипсихотиков (ОР 1,12, 95% ДИ: 0,80-1,56) [43,44].

Нарушение сердечного ритма и проводимости является одним из наиболее часто встречающихся НПР антипсихотической терапии. Из них наиболее распространены синусовая тахикардия и удлинение интервала Q–T [37,38].

В настоящий момент известны два механизма синусовой тахикардии, возникающей на фоне терапии антипсихотиками: это блокада М-холинорецепторов миокарда (устранение тормозящего влияния блуждающего нерва на синоатриальный узел, косвенное усиление симпатического влияния на сердечную мышцу) и рефлекторное увеличение ЧСС на фоне артериальной гипотонии, вызванной антипсихотиками [37,38]. Синусовая тахикардия отмечается на фоне приема практически всех типичных антипсихотиков, за исключением пиперазиновых фенотиазинов [45], а также некоторых атипичных (рисперидон и клозапин) [46], как у лиц с сердечно-сосудистой патологией, так без неё. Однако клиническое значение синусовой тахикардии, возникающей под действие антипсихотиков неодинаково и определяется наличием или отсутствием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС), имеющейся практически у всех лиц старших возрастных групп. Так, если у лиц без заболеваний ССЗ синусовая тахикардия может расцениваться как нежелательное, но сравнительно безопасное явление, то у лиц с ИБС она влечет за собой риск прогрессирования заболевания, утяжеления ангинозных приступов и даже развития ИМ [38].

В исследовании A. Pariente et al. [47], включившем 37 138 пациентов с деменцией в возрасте ≥ 65 лет, получавших ингибиторы холинэстеразы, наблюдались и 10 969 (29,5%) пациентов, которым была назначена терапия антипсихотическими препаратами, период наблюдения составил один год. В результате обнаружено, что у 138 пациентов (1,3%), принимавших антипсихотики, развился ИМ. При этом относительный риск ИМ после начала антипсихотической терапии составил 2,19 (95% ДИ: 1,11-4,32) за первые 30 дней, 1,62 (95% ДИ: 0,99-2,65) в течение первых 60 дней, 1,36 (95% ДИ: 0,89-2,08) за первые 90 дней и 1,15 (95% ДИ: 0,89-1,47) для первых 365 дней.

Другой частой и очень грозной НПР антипсихотиков является удлинение интервала QT, объясняемого хинидиноподобным действием препаратов, приводящим к снижению проницаемости клеточной мембраны для, прежде всего, быстрого тока ионов натрия в клетку в фазу быстрой деполяризации трансмембранного потенциала действия [37]. При этом нарушается также транспорт ионов калия и кальция. Результатом становится увеличение продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода, снижение скорости предсердно-желудочкового проведения, укорочение

рефрактерного периода предсердно-желудочкового узла, повышение автоматизма синоатриального узла [38].

J.G. Reilly et al. [48] обнаружили, что у 8% пациентов с деменцией из 495 применение антипсихотиков сопровождалось удлинением QTc с увеличением риска в возрасте ≥ 65 лет (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,1 - 8,3), а также при использовании высоких (ОШ 5,3; 95% ДИ 1,2 - 24,4) или очень высоких доз антипсихотических препаратов (ОШ 8,2; 95% ДИ 1,5 - 43,6). В другом исследовании у 111 пациентов, получавших типичные антипсихотические препараты, по сравнению с 42 пациентами контрольной группы, не получавшими данные ЛС, ЧСС была выше - 83 против 72 ударов/мин (разница - 11; 95% ДИ: 6 - 16), а интервал QTc был длиннее - 404 против 388 мс (разница - 16; 95% ДИ: от 8 до 25).

Удлинение интервала QT - НПР многих антипсихотических препаратов. Известно, что эта НПР развивается у пациентов, получающих терапию антипсихотиками, независимо от того имеются или нет у них сопутствующие ССЗ, однако степень её выраженности неодинакова для разных представителей группы. Так, в большей мере этот побочный эффект характерен для зипразидона и тиоридазина, на фоне приёма которых QTc увеличивался в среднем на 35,6 мс и 20,3 мс, соответственно [49]. В то время как для рисперидона, кветиапина и галоперидола аналогичный показатель не превышал 15 мс [50], а для оланзапина удлинение интервала QT вообще большая редкость [51]. Имеются данные о том, что наименьшим влиянием на интервал QT обладает арипипразол [52].

Наибольшая опасность удлинения интервала QT связана с возможностью развития на его фоне желудочковых нарушений ритма, прежде всего, желудочковой пароксизмальной тахикардии типа «пируэт» - пируэтная тахикардия (torsade de pointes). Приступы пируэтной тахикардии чреваты ухудшением сердечной гемодинамики (вплоть до развития острой левожелудочковой недостаточности), развитием отека легких, фибрилляции желудочков и, как следствие, внезапной смерти [38].

Известно, что у лиц с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией риск развития подобного нарушения ритма гораздо выше, а приём типичных антипсихотиков сочетается с большим риском развития желудочковых аритмий по сравнению с атипичными [38]. В литературе имеются также сведения, указывающие на связь риска развития пируэтной тахикардии со способом введения нейролептика и, возможно, его дозой. Так N. Hunt et al. [53] показали, что пероральный прием галоперидола чаще сопровождался развитием угрожающих аритмий, чем внутривенное его введение. Однако в литературе также имеется описание ряда случаев наблюдения желудочковых аритмий

при парентеральном введении препарата [54], когда галоперидол способствовал развитию пируэтной тахикардии даже у лиц без заболеваний ССЗ [55,56].

Наблюдения N. Hunt et al. [53] показали также зависимость показателя доза-эффект для развития желудочковых аритмий на фоне антипсихотической терапии. Так, заявленная исследователями доза галоперидола, связанная с развитием желудочковых аритмий составила 44,5 мг. Последующие исследования продемонстрировали, что риск пируэтной тахикардии ассоциированных с лечением галоперидолом значительно возрастает, если его суточная доза превышает 35 мг [54], а развитие большинства из них наблюдается, когда доза галоперидола превышает 50 мг в сутки [38].

Мы уже упоминали о том, что приём антипсихотических препаратов у лиц старших возрастных групп сопряжён с повышенным риском летальности, где внезапная смерть занимает одно из ведущих положений. Ряд исследований убедительно продемонстрировали, что использование антипсихотических препаратов (как типичных, так и атипичных) сочетается с 1,6-1,7- кратным увеличением риска внезапной смерти (ВС) [57,58,59]. С учётом того, что наиболее часто в структуре ВС встречаются кардиальные причины, которые в свою очередь имеют место у больных ИБС (90% случаев) [60] и в основном связаны с электрической нестабильностью миокарда с тяжёлыми желудочковыми нарушениями ритма [38], можно предположить главенство именно этой - кардиальной причины в структуре ВС у лиц средних возрастных групп, принимающих антипсихотики. А её возникновение в той или иной степени может быть обусловлено побочным действием разных антипсихотиков [57].

Также одной из наиболее частых НПР, возникающих при назначении большинства нейролептиков является артериальная гипотония, в том числе ортостатическая (постуральная) гипотония (падение артериального давления (АД) при переходе в вертикальное положение, после еды). Так, H. Silver et al. [61] обследовали 196 пациентов, получающих антипсихотическую терапию, и обнаружили ортостатическую гипотензию (ОГ) у 77% пациентов из них, в то время, как в группе плацебо ОГ отмечалась лишь в 15% случаев.

Развитие ОГ при приёме антипсихотиков обусловлено блокирующим действием последних на постсинаптические α_1 -адренорецепторы сосудов с развитием вазодилатации и снижением АД, как в покое, так и при физической нагрузке. Подобные гемодинамические изменения способны приводить к тяжёлым последствиям, особенно у лиц пожилого возраста и имеющих ССЗ. Так, помимо риска падений и переломов, обусловленных обморочными состояниями, высок риск и ухудшения течения ССЗ (увеличение функционального класса стенокардии, развитием ИМ и ВС) [38].

Большинство антипсихотиков способствуют развитию ОГ, однако степень её выраженности определяется величиной фармакологической активности препаратов. Чаще гипотония наблюдается при лечении типичными нейролептиками: так, K. Hartigan-Go et al. [45] отметили частое снижение АД в положении стоя на фоне приема тиоридазина. Достаточно часто ОГ развивается и при лечении галоперидолом и пиперазиновыми фенотиазинами [38]. Некоторые атипичные нейролептики также способны вызывать ОГ, при этом, известно, что клозапин чаще вызывает ОГ, чем оланзапин, кветиапин и рисперидон [38]. Расчёт пропорциональной зависимости показателей артериальной гипотензии (в том числе и ортостатической) для разных антипсихотиков, выполненный на основе ADROIT database 20, выраженный в процентом соотношении в пределах от 1% до 5% показал, что сертиндол и клозапин обладают самыми высокими показателями артериальной гипотензии (4,7% и 4,4%). Затем следует кветиапин (3,1%), рисперидон и оланзапин (2,2–2,1%) и, наконец, арипипразол (1,3%) [15].

Влияние антипсихотиков на развитие отёков.

Нарушения водно-солевого обмена, сопровождающиеся задержкой воды в организме и развитием периферических отеков, при лечении антипсихотиками наблюдаются достаточно редко и зачастую связаны с использованием фенотиазинов (хлорпромазина, трифлуоперазина, тиоридазина) и рисперидона [18]. Появление отеков связывают с гиперсекрецией антидиуретического гормона, а также со способностью антипсихотиков индуцировать блокаду рецепторов (периферических α_1 , а также M_1 , H_1 , $5-HT_2$, через снижение активности инозитол-1,4,5-трифосфата, а также АТФ-зависимого кальциевого насоса и увеличение активности цАМФ) [62]. Так, периорбитальные отёки и отёки нижних конечностей наблюдались у 16% пожилых пациентов из 73, получавших рисперидон [63]. Похожие данные были получены для клозапина [64] и оланзапина [62,65]. Так, S.Akin et al. [63] описали случай возникновения массивных отёков у пожилого мужчины на 20-й день терапии оланзапином, локализованного на спине, руках, ногах, лице в отсутствие признаков СН, поражения печени, диспротеинемии. После отмены оланзапина зафиксировано полное исчезновение отёка. V.Ng et al. [65] в своём исследовании зафиксировали развитие оланзапин-ассоциированного отёка в 57% случаев, указав, при этом на пожилой возраст этих пациентов, была также обнаружена положительная корреляция между возрастом и выраженностью отеков. Данные факты позволили исследователям прийти к заключению о том, что пациенты пожилого возраста являются более уязвимыми для развития отека при использовании атипичных антипсихотиков. Описаны единичные случаи развития периферических отёков при

применении кветиапина [66], литературные данные о развитии отёков при лечении арипипразолом отсутствуют.

Антипсихотики и экстрапирамидные расстройства.

Экстрапирамидные расстройства (ЭПР) являются одними из самых распространённых НПР, возникающих при лечении антипсихотическими ЛС, а также весьма характерными именно для пожилых пациентов [67]. Среди наиболее часто встречающихся ЭПР выделяют акатизию, паркинсонизм и позднюю дискинезию [67,68]. О развитии акатизии всегда необходимо помнить при осмотре пожилого больного с патологической неусидчивостью. Паркинсонизм, проявляясь триадой симптомов (тремором, мышечной ригидностью с затруднением сгибания и разгибания конечностей, а также снижением и замедлением речевой и общей двигательной активности), развивается примерно у 40% пожилых больных при применении типичных антипсихотиков, даже при назначении низких доз препаратов [68]. Как акатизия, так и паркинсонизм являются обратимыми НПР, появляются в ранние сроки после назначения антипсихотиков, усиливающимися с увеличением доз этих препаратов и уменьшающимися или исчезающими вовсе при снижении доз или полной отмене [67,68].

Поздняя дискинезия является одним из наиболее серьёзных ЭПР с точки зрения частоты возникновения, необратимости и влияния на общее состояние пациента. У пациентов с поздней дискинезией отмечают непроизвольные движения, чаще всего – в мышцах лица, рта и языка, наблюдающиеся почти всегда у пожилых пациентов. Также поздняя дискинезия может затрагивать и руки, пальцы кистей, ноги и пальцы стоп, с появлением движений пальцами кистей и стоп, топая, вращений в голеностопных суставах с нарушением походки и падениями. Движения туловища и шеи встречаются редко, но они наиболее сильно нарушают повседневную активность, в тяжелых случаях поздней дискинезии может охватить всё тело и даже дыхательные и глотательные мышцы с развитием дисфагии с угрозой аспирации и дыхательными нарушениями [67,68].

Риск возникновения поздней дискинезии у больных пожилого возраста, получающих типичные антипсихотические препараты, значительно выше, чем у пациентов более молодого возраста [69]. Кроме того, с возрастом усугубляется и тяжесть течения поздней дискинезии. Так, D.V. Jeste et al. [69] показали, что частота поздней дискинезией после года, двух и трех лет применения типичных антипсихотических препаратов у пациентов пожилого возраста достигают 26, 52 и 60%, соответственно, в то время как у пациентов молодого возраста эти показатели составляют 4, 8 и 11%, соответственно. Риск развития поздней дискинезии у пациентов пожилого возраста высок даже при относительно непродолжительном лечении низкими дозами типичных

антипсихотических препаратов [69]. При этом применении атипичных антипсихотических средств сопровождается более низким риском развития поздней дискинезии [70]. Однако, P.E. Lee et al. [71], рассматривая влияние типичных и атипичных антипсихотиков на развитие поздней дискинезии, не выявили различий в риске ее развития между группами антипсихотиков (ОР 0,99; 95% ДИ 0,86 - 1,15).

Результаты двух наблюдательных исследований показали, что применение рисперидона сопровождалось более низким риском развития экстрапирамидных симптомов, чем использование типичных антипсихотиков на 30, 60, 90, и 180 день терапии (ОР 0,38, 95% ДИ: 0,22 - 0,67; ОР 0,45, 95% ДИ: 0,28 - 0,73; ОР 0,50, 95% ДИ: 0,33 - 0,77; ОР 0,65, 95% ДИ: 0,45 - 0,94, соответственно) [72].

В отношении атипичных антипсихотиков известны результаты четырёх плацебо-контролируемых исследований, изучавших развитие ЭПР при использовании арипипразола, пяти - рисперидона и трех - кветиапина. В результате было показано, что рисперидон способствовал развитию данных НПП, а арипипразол и кветиапин нет [18]. Описаны результаты исследований, свидетельствующих о том, что оланзапин также связан с усилением ЭПС по сравнению с плацебо [18].

Седативный эффект антипсихотиков.

Практически все антипсихотические препараты связаны с развитием сонливости и повышенной утомляемости (усталости) у лиц с деменцией. Седативное (затормаживающее) действие антипсихотиков, необходимое для быстрого купирования галлюцинаторно-бредового или маниакального возбуждения, сопровождается также глобальным угнетающим влиянием на ЦНС, в том числе явлениями брадифрени (замедленности психических процессов), нарушениями концентрации внимания, снижением уровня бодрствования и гипнотическим действием, достигающими наибольшей выраженности именно у лиц старших возрастных групп [73].

Обзор, выполненный специалистами Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality) сообщили, что применение арипипразола, оланзапина, кветиапина и рисперидона в качестве антипсихотической терапии у пожилых пациентов с деменцией, было связано с развитием седации и повышенной утомляемости [18]. Объединённые результаты 17 РКИ, показали развитие седативного эффекта у 19,5% (622/3190) пациентов, получавших атипичные антипсихотики, по сравнению с 8,0% (167/2 089) пациентов группы плацебо. Для усталости соответствующие показатели были 7,6% (128/1692) и 1,7% (19/1088), соответственно. В метаанализе L.S. Schneider et al. [17], частота развития сонливости на

фоне лечения оланзапином, кветиапином и рисперидон составляла 24%, 22% и 15%, соответственно, по сравнению с 5% для плацебо ($p < 0,001$).

Антипсихотики и риск падений и переломов.

В литературе представлены результаты исследований, продемонстрировавших, что антипсихотическая терапия связана с увеличенным риском развития переломов, обусловленных падениями, в 1,5-2,5 раза (ОР 2,0, 95% ДИ: 1,6 - 2,6 по сравнению с плацебо) [74-77]. В ряде этих исследований принимали участие пациенты пожилого возраста (65 лет и старше), подтвердив в итоге связь переломов с приёмом антипсихотических препаратов у этой категории больных [21,78]. Имеются данные и о увеличении частоты переломов в период до начала антипсихотического лечения, т.е. возбуждение или психоз здесь выступают как факторы, предрасполагающие к падениям с переломами, а антипсихотическое лечение требовалось и было назначено этим пациентам уже после случившегося перелома [79].

Связь между падениями с переломами и применением антипсихотиков в настоящее время объясняется реализацией нескольких механизмов. Это и развивающиеся на фоне антипсихотической терапии эндокринные расстройства с повышением уровня пролактина, способствующего снижению минеральной плотности кости, и появление экстрапирамидных расстройств, и реализация седативных эффектов антипсихотиков, а также ОГ [80-83].

Имеются данные, что возникновение переломов отмечается чаще у лиц, принимающих типичные антипсихотики, это продемонстрировано, в частности, в двух крупных РКИ [78,84]. Так, в исследовании К.Ф. Huysbrechts et al. [84] использование типичных антипсихотиков у пожилых пациентов с деменцией сочеталось с повышенным риском перелома бедренной кости в течение первых 180 дней лечения (ОР 1,61, 95% ДИ 1,03 - 2,51), по сравнению с терапией атипичными представителями группы. А в исследовании J.J. Jalbert et al. [78] ОР развития переломов бедренной кости в группе типичных антипсихотиков составил 1,44 (95% ДИ 0,84 - 2,4) по сравнению с группой атипичных антипсихотиков.

Метаанализ M. Maglione et al. [18], в котором рассматривалось влияние различных атипичных антипсихотиков на частоту переломов, показал, что пациенты пожилого возраста, принимающие рисперидон и оланзапин более часто испытывали проблемы с походкой (в сравнении с плацебо), и у них также отмечались более частые случаи падений с переломами. Частота развития проблем с походкой и частота падений с переломами у больных, принимающих арипипразол и кветиапин, не отличались от таковых в группе плацебо.

Антипсихотики и инфекционные процессы.

Данные, опубликованные W. Knol et al. [85] продемонстрировали, что у больных в возрасте ≥ 65 лет, принимающих антипсихотики, возрастает риск госпитализации по поводу пневмонии (ОР 1,6; 95% ДИ 1,3 - 2,1) по сравнению с пациентами, у которых эта группа ЛС не использовалась. В свою очередь, G. Trifiro et al. [86] наблюдали 65 случаев (25%) смертельных исходов у пожилых пациентов (≥ 65 лет), связанных с пневмонией. При этом использование типичных и атипичных антипсихотиков увеличивало риск развития пневмонии до 1,76 (95% ДИ 1,22 - 2,53) и 2,61 (95% ДИ 1,48 - 4,61), соответственно, а высокий риск смертельной пневмонии был выявлен лишь в группе атипичных антипсихотиков - 5,97(95% ДИ 1,49 - 23,98). Другое исследование, напротив, показало, что повышенный риск смертности от пневмонии имеют больные в возрасте 65 лет и старше, получавшие типичные антипсихотики (ОР 1,71 (95% ДИ 1,35 - 2,17) в сравнении с атипичными [43,44].

В двух исследованиях определили повышение риска развития пневмонии при использовании как типичных, так и атипичных антипсихотиков, при этом степень риска не различалась между группами антипсихотиков (типичных и атипичных) [84,86].

Известно, что использование антипсихотиков связано с риском развития прежде всего аспирационной пневмонии, особенно у лиц пожилого возраста с деменцией при наличии экстрапирамидных расстройств, дисфагии и седации. Так, J. Shoshana et al. [87], изучив данные 146 552 пациентами, 10 377 из которых принимали антипсихотическую терапию, установили, что антипсихотическая терапия была статистически значимо ассоциирована с развитием аспирационной пневмонии (ОШ 1,5, 95% ДИ 1,2-1,9). Причём связь с аспирационной пневмонией прослеживалась при применении как типичных (ОШ 1,4, 95% ДИ 0,94-2,2), так и атипичных антипсихотиков (ОШ 1,5, 95% ДИ 1,1-2,0).

Метаанализ, объединивший 23 РКИ, выявил, что в 11 из них приём антипсихотиков сопровождался развитием инфекционного поражения мочевыводящих путей, в том числе в трех исследованиях арипипразола, двух - оланзапина, четырех - рисперидона и двух исследованиях кветиапина [88]. ОР развития этой НПР у пациентов получающих антипсихотические препараты, составил 1,91 (95%, ДИ 1,48-2,46, $p < 0,00001$).

Заключение

В настоящем обзоре мы постарались систематизировать современные представления об антипсихотиках, а также имеющиеся в литературе данные о переносимости этой группы психотропных препаратов лицами пожилого и старческого возраста. Очевидно, что применение таких препаратов сопровождается развитием

большого количества серьезных и разнообразных НПР, что имеет особое значение у лиц средних возрастных групп. Полиморбидность, характерная для таких пациентов, становится одним из важнейших факторов появления, как правило, нескольких НПР, что оказывает существенное негативное влияние на качество жизни и прогноз. В свете изложенного, становится понятно, что назначение антипсихотиков лицам пожилого и старческого возраста должно осуществляться в строгом соответствии с показаниями к их применению, а также с учётом оценки соотношения польза/риск. Антипсихотическую терапию необходимо осуществлять индивидуально, учитывая сопутствующую патологию пациента, и выбирая для назначения препарат, обладающий наиболее оптимальным профилем безопасности и переносимости. Для данной группы пациентов предпочтительно назначение атипичных антипсихотиков в минимально эффективных дозах. И, конечно, необходимо помнить о своевременной отмене препаратов данной группы, когда симптомы, диктующие необходимость их применения, купированы.

Список литературы.

1. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В. и др. Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией. РМЖ. 2008;15:1028-1039. [Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V. i dr. Metabolicheskie narusheniya pri lechenii bol'nykh shizofreniei. RMZh. 2008;15:1028-1039. (In Russ.).]
2. Медведев В.Э. Психосоматические заболевания: концепция и состояние проблемы. Архив внутренней медицины. 2013; 6(14):37-40. [Medvedev V.E. Psikhosomaticheskie zabolevaniya: kontseptsiya i sostoyanie problemy. Arkhiv vnutrennei meditsiny. 2013; 6(14):37-40. (In Russ.).]
3. Dorsey E, Rabanni A, Gallagher S et al. Impact of FDA black box advisory on antipsychotic medication use. Arch Intern Med. 2010;170(1):96–103. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.456>
4. Психиатрия: национальное руководство. Под ред. Александровского Ю.А., Незнанова Н.Г. Издательство: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Aleksandrovskogo Yu.A., Neznanova N.G. Izdatel'stvo: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.).]
5. Ястребов Д.В. Антипсихотическая терапия с использованием атипичных нейролептиков. Рос. психiatr. журн. 2013;1:71-82. [Yastrebov D.V. Antipsikhoticheskaya terapiya s ispol'zovaniem atipichnykh neiroleptikov. Ros. psikhiatr. zhurn. 2013;1:71-82. (In Russ.).]

6. Ballard C, Bannister C, Graham C et al. Associations of psychotic symptoms in dementia sufferers. *British Journal of Psychiatry*. 1995; 167:537-540. <https://doi.org/10.1192/bjp.167.4.537>
7. Bouman W.P., Pinner G. Use of atypical antipsychotic drugs in old age psychiatry. *Advances in psychiatric treatment*. 2002;8:49—58. <https://doi.org/10.1192/apt.8.1.49>
8. Briesacher BA, Limcangco MR, Simoni-Wastila L et al. The Quality of Antipsychotic Drug Prescribing in Nursing Homes. *Arch Intern Med*. 2005;165(11):1280-1285. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.11.1280>
9. Голенков А.В. Нарушения сна при психических расстройствах. Эффективная фармакотерапия. 2014;22:24-28. [Golenkov A.V. Narusheniya sna pri psikhicheskikh rasstroistvakh. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;22:24-28. (In Russ.)]
10. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1992; 49:538-544. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820070032005>
11. Рыженко И. М. Побочные эффекты, связанные с особенностями применения антипсихотических средств. *Провизор*. 2003; 15. [Ryzhenko I. M. Pobochnye efekty, svyazannye sosobennostyami primeneniya antipsikhoticheskikh sredstv. *Provizor*. 2003; 15. (In Russ.)]
12. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. Издательство Бином; 2004. [Arana D., Rozenbaum D. *Farmakoterapiya psikhicheskikh rasstroistv*. Izdatel'stvo Binom; 2004. (In Russ.)]
13. Reist C, Mintz J, Albers LJ et al. Second-Generation Antipsychotic Exposure and Metabolic-Related Disorders in Patients With Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2007; 27(1):46-51. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31802e5126>
14. Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A et al. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(2):177–84. <https://doi.org/10.1002/pds.2082>
15. Drici MD, Priori S. Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007; 16:882–890.
16. База данных НПР ВОЗ VigiBase. Available at: <http://www.vigiaccess.org> (Ссылка активна на 18.12.2018).
17. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al; CATIE-AD Study Group: Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006; 355(15):1525–1538. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061240>

18. Maglione M, Ruelaz Maher A, Hu J et al. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 43. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS290-2007-10062-1.) Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
19. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007; 146(11):775–786. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00006>
20. Gerhard T, Huybrechts K, Olfson M et al. Comparative mortality risks of antipsychotic medications in community-dwelling older adults. *Br J Psychiatry*. 2014;205(1):44–51. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.122499>
21. Huybrechts KF, Rothman KJ, Silliman RA et al. Risk of death and hospital admission for major medical events after initiation of psychotropic medications in older adults admitted to nursing homes. *CMAJ*. 2014;183(7):411–419. <https://doi.org/10.1503/cmaj.101406>
22. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ*. 2012; 344:977. <https://doi.org/10.1136/bmj.e977>
23. Ray WA, Chung C, Murray K et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009;360:225-235. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0806994>
24. Kales HC, Kim HM, Zivin K et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(1):71–79. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030347>
25. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:438–445. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3018>
26. Lopez OL, Becker JT, Chang YF et al. The long-term effects of conventional and atypical antipsychotics in patients with probable Alzheimer’s disease. *Am J Psychiatry*. 2013;170(9):1051–1058. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12081046>
27. Rafaniello C, Lombardo F, Ferrajolo C et al. Predictors of mortality in atypical antipsychotic-treated community-dwelling elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: a prospective population-based cohort study from Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(2):187–195. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1588-3>
28. Buckley N, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Safety*. 2000; 23 (3):215–228. <https://doi.org/10.2165/00002018-200023030-00004>

29. Burke AD, Tariot PN. Atypical antipsychotics in the elderly: a review of therapeutic trends and clinical outcomes. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(15):2407-2414. <https://doi.org/10.1517/14656560903200659>
30. Chatterjee S, Chen H, Johnson ML, Aparasu RR. Comparative risk of cerebrovascular adverse events in community-dwelling older adults using risperidone, olanzapine and quetiapine: a multiple propensity scoreadjusted retrospective cohort study. *Drugs Aging.* 2012;29(10):807–817. <https://doi.org/10.1007/s40266-012-0013-4>
31. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2005;330(7489):44-52. <https://doi.org/10.1136/bmj.38330.470486.8f>
32. Herrmann N, Mamdani M, Lanctôt KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry.* 2004;161(6):1113-1115. <https://doi.org/10.2165/00023210-200519020-00001>
33. Liu ME, Tsai SJ, Chang WC et al. Population-based 5-year follow-up study in Taiwan of dementia and risk of stroke. 2013;8(4):761-771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061771>
34. Sacchetti E, Turrina C, Cesana B, Mazzaglia G. Timing of stroke in elderly people exposed to typical and atypical antipsychotics: a replication cohort study after the paper of Kleijer, et al. *J Psychopharmacol.* 2009;24(7):1131–1132. <https://doi.org/10.1177/0269881109103202>
35. Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC et al. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol.* 2009;23(8):909–914. <https://doi.org/10.1177/0269881108093583>
36. Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M et al. Risk of incident stroke in patients with Alzheimer disease or vascular dementia. *Neurology.* 2013;81(10):910–919. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a35151>
37. Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы). *Психиатр. Психофармакотерапия.* 2010; 2:41–45. [Volkov V.P. Kardiotoksichnost' fenotiazinovykh neiroleptikov (obzor literatury). *Psikhiatr. Psikhofarmakoterapiya.* 2010; 2:41–45. (In Russ.)]
38. Дробижев М.Ю. Кардиологические аспекты проблемы переносимости и безопасности нейролептика. *Психиатр. Психофармакотер.* 2004;2:60–68. [Drobizhev M.Yu. Kardilogicheskie aspekty problemy perenosimosti i bezopasnosti neiroleptika. *Psikhiatr. Psikhofarmakoter.* 2004;2:60–68. (In Russ.)]
39. Montout C, Casadebaig F, Lagnaoui R et al. Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 2002;57:147–156. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(01\)00325-5](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00325-5)

40. De Hert M, Dekker JM, Wood D et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Psychiatry.* 2009;6(24):412–424. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.01.005>
41. Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can. J. Psychiatry.* 2010;12(55):752–759. <https://doi.org/10.1177/070674371005501202>
42. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenia in Denmark. *Acta Psychiatr. Scand.* 1990; 4(8):372–327. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1990.tb05466.x>
43. Setoguchi S, Wang PS, Brookhart MA et al. Potential causes of higher mortality in elderly users of conventional and atypical antipsychotic medications. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(9):1644–1650. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01839.x>
44. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ.* 2007;176(5):627–632. <https://doi.org/10.1503/cmaj.070582>
45. Hartigan-Go K, Bateman D, Nyberg G et al. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60 (5):543–553. [https://doi.org/10.1016/s0009-9236\(96\)90150-2](https://doi.org/10.1016/s0009-9236(96)90150-2)
46. Gelly F, Chambon O, Marie-Cardine M. Long-term clinical experience with clozapine. *Encephale.* 1997;23(5):385–396.
47. Pariente A, Fourrier-Reglat A, Ducruet T et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern Med.* 2012;172(8):648–653. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.28>
48. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet.* 2000;355(9209):1048-1052. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02035-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02035-3)
49. Physicians Desk Reference 56th edition. Medical Economics Company Inc, Montvale, NJ; 2002.
50. Pfizer: Briefing document for ziprasidone HCl presented at the FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee; 2000.
51. Green B. Focus on olanzapine. *Curr Med Res Opin.* 1999;15(2):79–85. <https://doi.org/10.1185/03007999909113367>
52. Polcwiartek C, Sneider B, Graff C, Taylor D, Meyer J, Kanters JK, Nielsen J. The cardiac safety of aripiprazole treatment in patients at high risk for torsade: a systematic review with a

- meta-analytic approach. *Psychopharmacology*. 2015;232(18):3297–3308. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4024-9>
53. Hunt N, Stern T. The association between intravenous haloperidol and Torsades de Pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics*. 1995;36(6):541–549. [https://doi.org/10.1016/s0033-3182\(95\)71609-7](https://doi.org/10.1016/s0033-3182(95)71609-7)
54. Sharma N, Rosman H, Padhi I, Tisdale J. Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol*. 1998;81(2):238–240. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00888-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00888-6)
55. Di Salvo T, O'Gara P. Torsade de pointes caused by high-dose intravenous haloperidol in cardiac patients. *Clin Cardiol*. 1995;18(5):285–290. <https://doi.org/10.1002/clc.4960180512>
56. O'Brien J, Rockwood R, Suh K. Haloperidol-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother*. 1999;33(10):1046–1050. <https://doi.org/10.1345/aph.19017>
57. Волков В.П. Внезапная смерть больных шизофренией. *Верхневолжск. мед. журн*. 2009;7(2):3–7. [Volkov V.P. Vnezapnaya smert' bol'nykh shizofreniei. Verkhnevolzhsk. med. zhurn. 2009;7(2):3–7. (In Russ.).]
58. DA issues public health advisory for antipsychotic drugs used for treatment of behavioral disorders in elderly patients (FDA talk Paper). Rochvill (MD): US Food and Drug Administration; 2006.
59. Herxheimer A, Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs. *Br Med J*. 2002;325:1253–1254. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7375.1253>
60. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. Издательство Медицина; 1985. [Mazur N.A. Vnezapnaya smert' bol'nykh ishemicheskoi bolezniyu serdtsa. Izdatel'stvo Meditsina; 1985. (In Russ.).]
61. Silver H, Kogan H, Zlotogorski D. Postural hypotension in chronically medicated schizophrenics. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(11):459–462. PMID: 1977739
62. Akin S, Bahat G, Tufan F et al. Olanzapine as a cause of peripheric edema in an elderly man. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2013;25(1):115–117. <https://doi.org/10.1007/s40520-013-0002-4>
63. Hwang JP, Yang CH, Yu HC et al. The efficacy and safety of risperidone for the treatment of geriatric psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(6):583–587. <https://doi.org/10.1177/0269881105056669>
64. Durst R, Raskin S, Katz G et al. Pedal edema associated with clozapine use. *IMAJ*. 2000;2:485–486. PMID: 10897248
65. Ng B, Postlethwaite A, Rollnik J. Peripheral oedema in patients taking olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18:57–59. <https://doi.org/10.1097/00004850-200301000-00010>

66. Rozzini L, Ghianda D, Vicini Chilovi B et al. Peripheral Oedema Related to Quetiapine Therapy. *Drugs & Aging*. 2005;22(2):183–184. <https://doi.org/10.2165/00002512-200522020-00007>
67. Bouman WP, Pinner G. Use of atypical antipsychotic drugs in old age psychiatry. *Advances in psychiatric treatment*. 2002;8:49-58. <https://doi.org/10.1192/apt.8.1.49>
68. Колыхалов И.В. Лечение поведенческих и психотических симптомов деменции во внебольничных условиях. Методические рекомендации. Издательство: Научный центр психического здоровья; 2012. [Kolykhalov I.V. Lechenie povedencheskikh i psikhoticheskikh simptomov dementsii vo vnebol'nichnykh usloviyakh. Metodicheskie rekomendatsii. Izdatel'stvo: Nauchnyi tsentr psikhicheskogo zdorov'ya; 2012. (In Russ.).]
69. Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS et al. Risk of tardive dyskinesia in older patients: a prospective longitudinal study of 266 outpatients. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995;52:756-765. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950210050010>
70. Jeste DV, Finkel SI. Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2000;8:29–34. <https://doi.org/10.1097/00019442-200002000-00004>
71. Lee PE, Sykora K, Gill SS et al. Antipsychotic medications and drug-induced movement disorders other than parkinsonism: a population-based cohort study in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1374–1379. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53418.x>
72. Vasilyeva I, Biscontri RG, Enns MW et al. Movement disorders in elderly users of risperidone and first generation antipsychotic agents: a Canadian population-based study. *PLoS ONE*. 2013; 8(5):64217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064217>
73. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. *РМЖ*. 2004;10:646-652. [Mosolov S.N. Sovremennaya antipsikhoticheskaya framakoterapiya shizofrenii. *RMZh*. 2004;10:646-652. (In Russ.).]
74. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W et al. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med*. 1987;316 (7):363-369. <https://doi.org/10.1056/NEJM198702123160702>
75. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int*. 2006;17(6):807–816. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-0065-y>
76. Pouwels S, van Staa TP, Egberts AC et al. Antipsychotic use and the risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int*. 2009;20(9):1499–1506. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0826-5>

77. Sorensen HJ, Jensen SO, Nielsen J. Schizophrenia, antipsychotics and risk of hip fracture: a population-based analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(8):872–878. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.04.002>
78. Jalbert JJ, Eaton CB, Miller SC, Lapane KL. Antipsychotic use and the risk of hip fracture among older adults afflicted with dementia. *J Am Med Dir Assoc.* 2010;11(2):120–127. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2009.10.001>
79. Pratt N, Roughead EE, Ramsay E et al. Risk of hospitalization for hip fracture and pneumonia associated with antipsychotic prescribing in the elderly: a self-controlled case-series analysis in an Australian health care claims database. *Drug Saf.* 2011;34(7):567–575. <https://doi.org/10.2165/00128415-201113630-00003>
80. Wang M, Hou R, Jian J et al. Effects of antipsychotics on bone mineral density and prolactin levels in patients with schizophrenia: a 12-month prospective study. *Hum Psychopharmacol* 2014;29(2):183–189. <https://doi.org/10.1002/hup.2387>
81. Takahashi T, Uchida H, John M et al. The impact of prolactin-raising antipsychotics on bone mineral density in patients with schizophrenia: findings from a longitudinal observational cohort. *Schizophr Res.* 2013;147(2–3):383–386. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.015>
82. Okita K, Kanahara N, Nishimura M et al. Second-generation antipsychotics and bone turnover in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014;157(1–3):137–141. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.05.009>
83. Davis JM, Ramsden CE. Do antipsychotics cause hip fractures? Promise and pitfalls of big data. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2015;76(9):1155–1156. <https://doi.org/10.4088/JCP.14com09551>
84. Huybrechts KF, Rothman KJ, Silliman RA et al. Risk of death and hospital admission for major medical events after initiation of psychotropic medications in older adults admitted to nursing homes. *CMAJ.* 2011;183(7):411–419. <https://doi.org/10.1503/cmaj.101406>
85. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA et al. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(4):661–666. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01625.x>
86. Trifiro G, Gambassi G, Sen EF et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients: a nested case-control study. *Ann Intern Med.* 2010;152(7):418–425. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00006>
87. Herzig SJ, LaSalvia MT, Naidus E et al. Antipsychotics and the Risk of Aspiration Pneumonia in Individuals Hospitalized for Nonpsychiatric Conditions: A Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;12(65):2580–2586. <https://doi.org/10.1111/jgs.15066>

88. Tan L, Tan L, Wang HF et al. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drug treatment for dementia: a systematic review and meta-analysis *Alzheimer's Research & Therapy*. 2015;7:20. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0102-9>

Рекомендуемая литература:

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): 105-117.

DOI: 10.17116/jnevro2019119021105