Назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрасту не приводит к нежелательным реакциям у подростков с острым психотическим эпизодом

Иващенко Д.В.[1, 2], Буромская Н.И.[3], Малахова А.Д.[4], Царькова Н.А.[5], Савченко Л.М.[1], Шевченко Ю.С.[1], Сычев Д.А.[1]

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [2]Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза; [3]ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; [4]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; [5]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» Минобрнауки России, Москва

[1]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [2]Россия, 440060, Пенза, ул. Стасова, 8А; [3]Россия, 119334, Москва, 5-й Донской проезд, 21А; [4]Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [5]Россия, 101000, Москва, ул. Мясницкая, 20

Антипсихотики часто применяются в лечении детей и подростков. Среди этого контингента назначения нередко происходят «вне показаний» по возрастному признаку. Использование лекарств «вне показаний» принято рассматривать как потенциально небезопасное.

***Цель** исследования – определить, увеличивает ли риск неблагоприятных побочных реакций назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку подросткам с острым психотическим эпизодом.*

***Пациенты и методы.** Было проанализировано 450 историй болезней подростков, госпитализированных с острым психотическим эпизодом (рассматривались законченные случаи). Анализ включал оценку неблагоприятных побочных реакций у пациентов в зависимости от факта назначения антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку. Поиск неблагоприятных побочных реакций проводился при помощи Метода глобальных триггеров (Global Trigger Tool, GTT). Параллельно для каждого пациента были зарегистрированы дублирование назначений лекарств одного класса и потенциально опасные межлекарственные взаимодействия.*

***Результаты и обсуждение.** Мы обнаружили, что применение лекарств «вне показаний» по возрастному признаку реже ассоциируется с развитием неблагоприятных побочных реакций (3,2% против 10,5%; p=0,013). Логистический регрессионный анализ также не подтвердил, что использование антипсихотиков «вне показаний» увеличивает риск развития неблагоприятных побочных реакций (отношение шансов 0,994; 95% доверительный интервал 0,572–1,726; p=0,982). Но у пациентов, которым антипсихотики прописывались «вне показаний», чаще обнаружены потенциально опасные межлекарственные взаимодействия (35,2% против 16,15%; p=0,0001) и дублирование назначений препаратов одного класса (39,6% против 15,43%; p=0,0001).*

***Заключение.** Установлено, что применение антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку подростками с острым психотическим эпизодом не увеличивает риск развития неблагоприятных побочных реакций. Увеличение частоты потенциально опасных межлекарственных взаимодействий и дублирования назначений препаратов одного класса является поводом для настороженности. Однако существующие опасения, связанные с использованием антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку у подростков с острым психотическим эпизодом, на основании полученных результатов мы считаем избыточными.*

***Ключевые слова:** антипсихотики; подростки; назначение «вне показаний»; острый психотический эпизод; безопасность.*

Контакты:** Дмитрий Владимирович Иващенко; **dvi1991@yandex.ru

***Для ссылки:** Иващенко ДВ, Буромская НИ, Малахова АД и др. Назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрасту не приводит к нежелательным реакциям у подростков с острым психотическим эпизодом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):19–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-19-26*

Off-label antipsychotics prescription to adolescents with acute psychotic episodes does not cause adverse drug reactions

Ivashchenko D.V.[1, 2], Buromskaya N.I.[3], Malakhova A.D.[4], Tsarkova N.A.[5], Savchenko L.M.[1], Shevchenko Yu.S.[1], Sychev D.A.[1]

[1]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; [2]Institute for Further Training of Physicians – Penza Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Penza; [3]G.E. Sukhareva Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents, Moscow Healthcare Department, Moscow; [4]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; [5]National Research University Higher School of Economics, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow

[1]2, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; [2]8A, Stasova St., Penza 440060, Russia; [3]21A, 5th Donskoy Dr., Moscow 119334, Russia; [4]8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; [5]20, Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia

Antipsychotics are often used to treat children and adolescents. Because of their age, there are a lot of off-label prescribed antipsychotics in that population. However, the off-label use of medications is considered to be potentially unsafe.

Objective: *to evaluate whether the off-label prescription of antipsychotics outside of the approved age group increased the risk of adverse drug reactions in adolescents experiencing an acute psychotic episode.*
Patients and methods. *We analyzed 450 charts of adolescents hospitalized due to an acute psychotic episode (only completed cases). In addition, we evaluated adverse drug reactions adjusted by off-label antipsychotics prescription outside the approved age group using the Global Trigger Tool (GTT). We also registered prescriptions with duplicates drug classes and potentially dangerous drug interactions.*
Results and discussion. *Off-label antipsychotics prescription outside the approved age group was less frequently associated with adverse drug reactions (3.2% vs. 10.5%; p=0.013). The logistic regression analysis did not show any significant associations between the off-label antipsychotic use and increased risk of adverse drug reactions (Odds ratio=0.994 (95% confidence interval 0.572-1.726), p=0.982). Although, patients with off-label use of antipsychotics were more likely to have potentially dangerous drug interactions (35.2% vs. 16.15%; p=0.0001) and prescriptions with duplicates drug classes (39.6% vs. 15.43%; p=0.0001).*
Conclusion. *Off-label antipsychotic prescription outside the approved age group in adolescents with acute psychotic episode does not increase the risk of adverse drug reactions. However, an increase in potentially dangerous drug interactions and prescriptions with duplicates drug classes frequency could be considered red flags. Therefore, we have concluded that the concerns about off-label antipsychotics prescription outside of approved age groups in adolescents with acute psychotic episodes were overrated.*

Keywords: *antipsychotics; adolescents; off-label prescription; acute psychotic episode; safety.*
Contact: *Dmitriy Vladimirovich Ivashchenko;* ***dvi1991@yandex.ru***
For reference: *Ivashchenko DV, Buromskaya NI, Malakhova AD, et al. Off-label antipsychotics prescription to adolescents with acute psychotic episodes does not cause adverse drug reactions. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):19–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-19-26*

Шизофрения – инвалидизирующее психическое расстройство, часто манифестирующее в виде острого психотического эпизода, лечение которого является первым этапом терапии основного заболевания [1]. Первая линия терапии острого психотического эпизода – назначение антипсихотиков [1].

Антипсихотики – класс препаратов, действие которых реализуется путем блокады рецепторов дофамина [2]. Выделяют две основные группы антипсихотиков: первой генерации (АПГ) и второй генерации (АВГ). АПГ отличаются тем, что вызывают экстрапирамидные побочные реакции за счет выраженной блокады рецепторов дофамина [3]. АВГ, за счет блокады рецепторов серотонина, не приводят к выраженным экстрапирамидным симптомам, но опасны метаболическими и гормональными нарушениями [4]. Антипсихотики достаточно широко применяются у детей по разным показаниям: психотические расстройства, расстройства шизофренического спектра, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство, расстройства поведения [5, 6]. Однако препараты этой группы отличаются высоким риском развития неблагоприятных побочных реакций, причем у детей вероятность их возникновения выше, чем у взрослых [7]. Частота использования антипсихотиков у детей стабильно возрастает в последние 30 лет [8, 9]. По данным E. Varimo и соавт. [10], с 2008 по 2017 г. число случаев назначения антипсихотиков возросло в 1,5 раза среди детей 7–12 лет и в 2,2 раза у подростков 13–17 лет. В США использование АПГ довольно ограниченно, в то время как в странах Европы они сохраняют свою значимость [9, 11]. В России применение АПГ при шизофрении составляет более половины всех случаев назначения антипсихотиков [12].

Назначение антипсихотиков детям довольно часто сопряжено с использованием «вне показаний». В основном это касается АВГ, так как этот класс препаратов относительно новый на рынке и показания к применению у детей более ограниченны по сравнению с АПГ [8].

Использование антипсихотиков «вне показаний» среди детей чаще всего связано с отсутствием показаний в инструкции. По данным M. Sohn и соавт. [8], в США до 66% случаев применения антипсихотиков у детей не соответствуют показаниям согласно позиции Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA). Аналогичная проблема назначения антипсихотиков «вне показаний» среди детей существует в странах Европы: доля таких случаев достигает 92%, большинство назначений приходится на кветиапин и оланзапин [13, 14]. Также в исследовании K. Korno и соавт. [13] затронут важный аспект – применение антипсихотиков «вне показаний» по возрасту пациента, составляющее 63%.

Многие антипсихотики FDA [8] не рекомендует к применению до 18 лет, и это актуально для большинства стран мира [13]. Тем не менее их назначение «вне показаний» у детей и подростков достаточно распространено [13, 15]. В России, согласно Государственному реестру лекарственных средств [16], до 18 лет могут использоваться лишь некоторые АВГ и почти все АПГ, хотя есть ограничения для детей младше 15 лет (табл. 1).

Применение лекарств «вне показаний» у детей считается небезопасным [8, 17, 18]. В то же время проведено недостаточно исследований по назначению антипсихотиков «вне показаний» по возрасту пациента [13]. В работе C. Schröder и соавт. [15] не выявлено различий безопасности антипсихотиков в зависимости от их использования согласно инструкции или «вне показаний». Учитывая небольшой выбор антипсихотиков, риск развития резистентности, требуется больше информации о возможных рисках применения антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку. В России все АПГ доступны для назначения пациентам моложе 18 лет. Больше трудностей возникает при назначении АВГ, профиль безопасности которых лучше [4].

В России нет единого регистра пациентов, которым назначаются психотропные препараты. Это затрудняет проведение крупных исследований, подобных проводимым в других странах [9, 10, 13, 15, 18]. Таким образом, единст-

Таблица 1. *Перечень антипсихотиков, которые назначались пациентам в стационаре. Отдельно показана доля назначений антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку*

Table 1. *Antipsychotics prescribed during hospitalization. Proportion of off-label antipsychotics prescription outside the approved age group is shown separately*

Наименование антипсихотика	Разрешен с возраста, лет	Первый антипсихотик		Второй антипсихотик		Третий антипсихотик	
		всего назначено, n	назначено «вне показаний», n (%)	всего назначено, n	назначено «вне показаний», n (%)	всего назначено, n	назначено «вне показаний», n (%)
Все антипсихотики	–	450	38 (8,44)	155	31 (20)	175	42 (24)
Галоперидол	3	193	0	20	0	25	0
Трифлуоперазин	3	58	0	14	0	25	0
Рисперидон	15	61	11 (18)	12	0	41	4 (9,8)
Алимемазин	7	22	0	13	0	5	0
Клозапин	5	31	14 (45,2)	45	24 (53,3)	34	21 (61,8)
Зуклопентиксол	До 18 – с осторожностью	14	0	5	0	8	0
Сульпирид	14	4	0	4	0	2	0
Перфеназин	12	15	1 (6,7)	6	1 (16,7)	8	0
Перициазин	3	8	0	10	0	2	0
Хлорпротиксен	6	18	0	14	0	2	0
Кветиапин	18	0	0	2	2 (100)	1	1 (100)
Флуфеназин	12	1	0	0	0	1	0
Оланзапин	18	11	11 (100)	2	2 (100)	15	15 (100)
Флупентиксол	До 18 – с осторожностью	1	0	1	0	1	0
Тиоридазин	2	7	0	5	0	0	0
Амисульприд	15	1	1 (100)	1	1 (100)	0	0
Промазин	12	2	0	0	0	1	0
Палиперидон	12	0	0	1	1 (100)	3	1 (33.3)
Хлорпромазин	3	1	0	0	0	0	0
Левомепромазин	12	2	0	0	0	0	0

венным способом оценить безопасность использования препаратов «вне показаний» является прямой анализ медицинской документации. В настоящее время не опубликовано исследований по оценке безопасности применения антипсихотиков «вне показаний» у детей с острым психотическим эпизодом.

Цель настоящего исследования – установить, является ли назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку менее безопасным у подростков с острым психотическим эпизодом.

Пациенты и методы. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом РМАНПО (протокол №3 от 06.06.2018).

Дизайн исследования: ретроспективный анализ законченных историй болезни пациентов, госпитализированных в период с 01.01.2008 г. по 01.06.2018 г. Анализ носил обезличенный характер, персональные данные пациентов никак не учитывались и в дальнейшем не использовались в исследовании. Исследование проведено на базе ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы.

В рамках исследования было проанализировано 450 историй болезни пациентов, госпитализированных в детскую психиатрическую клинику с острым психотическим эпизодом. В качестве диагноза при поступлении устанавливалось острое полиморфное психотическое расстройство (F23.0–23.9 согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра). При выписке пациента устанавливался окончательный диагноз. Среди изученных историй

болезни были следующие окончательные диагнозы: острое полиморфное психотическое расстройство (F23; n=143; 31,8%), шизофрения (F20; n=105; 23,3%), бредовое расстройство (F22; n=5; 1,1%), шизотипическое расстройство (F21; n=39; 8,7%), биполярное аффективное расстройство (F31–F34; n=18; 4%), а также другие непсихотические расстройства (n=40; 8,9%).

Из каждой истории болезни были извлечены следующие сведения о пациенте:

– пол;
– возраст;
– длительность госпитализации;
– длительность психического расстройства;
– общее количество госпитализаций;
– назначенные антипсихотики;
– другие назначенные препараты;
– информация о возможных межлекарственных взаимодействиях и дублировании лекарств одного класса;
– информация о нежелательных реакциях (НР).

Анализ назначения антипсихотиков «вне показаний». Каждый пациент получал антипсихотик во время госпитализации. В процессе лечения антипсихотик мог быть заменен на другой, причем неоднократно. Поэтому все назначенные пациенту антипсихотики были разделены по очередности применения на первый, второй и третий. Первый антипсихотик – тот, который назначен непосредственно после поступления пациента в стационар. Второй антипсихотик – тот, который присоединен дополнительно для аугментации. Третий антипсихотик – тот, который назначался после отмены первого по какой-либо причине. Второй и третий антипсихотики зафиксированы не у всех пациентов в выборке.

Каждый назначенный антипсихотик оценивался с точки зрения соответствия показаниям по возрасту. Мы сопоставляли возраст пациента на момент госпитализации и допустимый возраст назначения антипсихотика согласно инструкции по применению [16]. Результаты представлены в табл. 1. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний» по возрасту.

Дозы антипсихотиков были конвертированы в хлорпромазиновые эквиваленты согласно Международному консенсусу по изучению антипсихотиков [19]. Для каждого антипсихотика выделялись стартовая доза, максимальная доза во время текущей госпитализации и поддерживающая доза, которая фиксировалась на момент выписки пациента.

Рациональность фармакотерапии. При оценке рациональности фармакотерапии учитывали два параметра: дублирования лекарств одного класса и опасные межлекарственные взаимодействия категории «major» (МВКМ). В качестве дублирования лекарств одного класса мы фиксировали случаи одновременного назначения двух антипсихотиков одному пациенту. Поиск опасных МВКМ мы осуществляли при помощи онлайн-инструмента Drugs Interactions Checker [20]. Для этого всегда проверялся весь лист назначений пациента.

Поиск НР. Для поиска НР мы применяли Метод глобальных триггеров (Global Trigger Tool, GTT) в модификации GAPPS [21]. Этот способ был выбран ввиду его высокой эффективности в отношении выявления НР при анализе законченных случаев [22]. Каждый клинический случай анализировали по стандартной процедуре GTT [22]. Он заключается в поиске так называемых «триггеров» в документации (подробнее см. рис. 1). Наличие «триггера» (их перечень известен заранее и включен в лист оценки) косвенно указывает на риск наличия НР у данного пациента. Например, изменение дозы препарата, внезапная отмена препарата, назначение препарата для коррекции НР либо назначение дополнительных исследований (подробнее см. [22]). На анализ одной истории болезни выделяется не более 20 мин. В случае обнаружения «триггера» проводился прицельный поиск НР в истории болезни. Количество НР у одного пациента не суммировалось. В результате все пациенты были разделены на тех, у кого обнаружена любая НР, и тех, у кого ни одной НР выявлено не было.

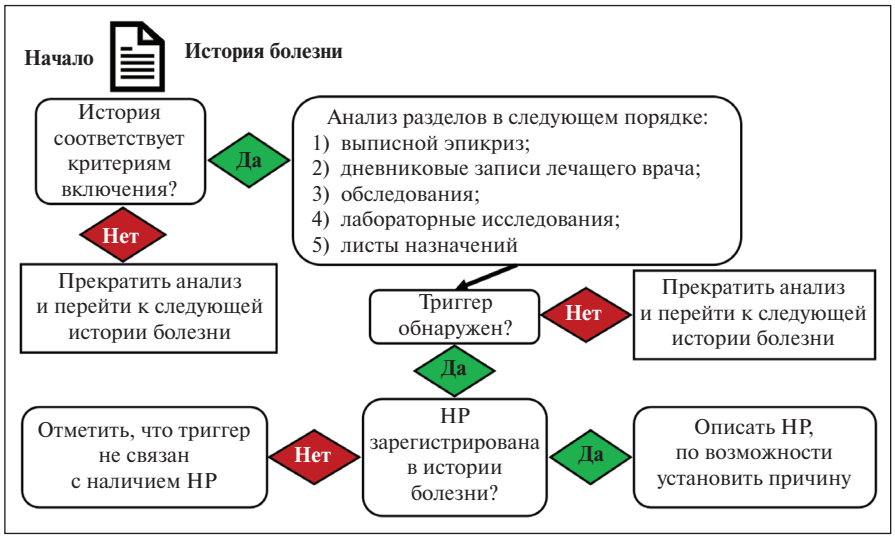

Рис. 1. *Алгоритм поиска НР по GTT. Каждая история болезни была проанализирована согласно алгоритму. Одну НР не рекомендуется связывать с несколькими триггерами. Адаптировано из [22]*

Fig. 1. *Unwanted events search algorithm using GTT. Each patient chart was analyzed according to the algorithm. It is not recommended to associate a single unwanted even with multiple triggers. Adapted from [22]*

Статистическая обработка. Статистическая обработка результатов проведена в программном пакете IBM SPSS Statistics 21.0 (США). Для анализа количественных переменных применялся непараметрический метод Манна–Уитни, так как распределение значимо отличалось от нормального (тест Шапиро–Уилка: $Z<1,0$; $p<0,0001$).

Было выделено две группы пациентов: те, кому антипсихотик назначался «вне показаний» по возрастному признаку, и те, кому антипсихотик «вне показаний» не назначался.

Таблица 2. *Характеристики пациентов, включенных в исследование, с учетом факта назначения антипсихотика «вне показаний»*

Table 2. *Baseline characteristics of the study participants considering off-label antipsychotics prescription*

Переменные	Вся выборка		Назначение антипсихотика «вне показаний»		Нет назначения антипсихотика «вне показаний»		p
	n	M±SD	n	M±SD	n	M±SD	
Возраст, годы	450	14,52±2,21	103	13,48±2,62	347	14,82±1,97	0,00001
Длительность госпитализации, дни	450	59,36±31,09	103	71,05±39,17	347	55,9±27,37	0,001
Общее число госпитализаций	450	1,59±1,06	103	62±1,05	347	1,58±1,06	0,488
Длительность психического расстройства, мес	276	9,67±11,11	62	8,91±11,16	214	9,89±11,11	0,555

Примечание. M – среднее; SD – стандартное отклонение.

Тест Манна–Уитни применялся для сравнения доз антипсихотиков, возраста, длительности госпитализации и других количественных переменных между группами. Метод χ^2 Пирсона применялся для сравнения категориальных переменных между группами: частоты дублирования назначений препаратов одного класса, опасных МВКМ, факта наличия НР.

Для множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

Для оценки вклада применения антипсихотиков «вне показаний» в риск развития НР была проведена биноминальная логистическая регрессия. В модель также были включены возраст, пол, длительность госпитализации, факт госпитализации впервые в жизни, дублирование лекарств одного класса и факт опасных МВКМ. Был использован метод обратного пошагового включения ковариат по Вальду. Результаты регрессионного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Результаты. В табл. 1 представлены все антипсихотики, которые назначались пациентам. Отдельно выделено, сколько раз антипсихотик назначен «вне показаний» по возрастному признаку.

Клинические и демографические характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Средний возраст по выборке составил 14,52±2,21 года, 49,6% были мальчики (n=223), средняя длительность госпитализации – 59,36±31,09 дня. При сравнении групп выяснилось, что пациенты с назначением антипсихотиков «вне показаний» отличались большей длительностью госпитализации (71,05±39,17 дня против 55,9±27,37 дня; p=0,001), а также были младше (13,48±2,62 года против 14,82±1,97 года; p=0,0001). Кроме того, среди мальчиков применение антипсихотиков «вне показаний» встречалось значимо чаще, чем у девочек (27,8% против 18,1%; p=0,018). По общему количеству госпитализаций и длительности психического расстройства различий между сравниваемыми группами не выявлено.

Мы проанализировали частоту назначения антипсихотиков «вне показаний». Было установлено, что первый назначенный пациенту антипсихотик был «вне показаний» только у 38 (8,44%) пациентов. Но второй антипсихотик значимо чаще назначался «вне показаний» (n=31; 20%), как и третий (n=42; 22,7%). Сравнение доз антипсихотиков в зависимости от того, применялись ли они «вне показаний» или согласно инструкции, выявило отличие только для поддерживающей дозы первого антипсихотика. В частности, у пациентов, которым назначали первый антипсихотик «вне показаний», поддерживающая доза была более высокой (202,47±197,39 мг/сут против 151,12±221,65 мг/сут; p=0,048). При сравнении доз второго и третьего антипсихотиков значимых различий между двумя группами выявлено не было. Частоты назначения антипсихотиков «вне показаний» представлены в табл. 1. Наиболее часто «вне показаний» назначались рисперидон, клозапин, оланзапин. АПГ практически всегда назначались согласно инструкции.

Выявление НР среди пациентов, которым назначен антипсихотик «вне показаний». Среди 450 проанализированных случаев НР выявлены у 126 пациентов. В это число входят разные типы НР, но большинство (n=90) составляют экстрапирамидные реакции (ЭПР) на применение антипсихотиков.

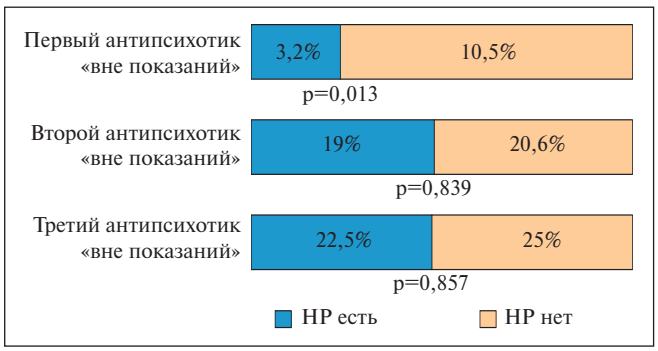

Рис. 2. *Ассоциации назначения антипсихотиков «вне показаний» с наличием НР. Анализ проведен с использованием критерия Пирсона (χ^2). На графиках показаны доли назначения антипсихотиков «вне показаний» среди пациентов с НР и без таковых. Значимые различия получены только для первого антипсихотика, в остальном применение «вне показаний» реже ассоциировалось с НР*

Fig. 2. *Off-label antipsychotics prescription association with ADR. Pearson's chi-squared test (χ^2) was used. The graphs show the proportion of off-label antipsychotic prescriptions among patients with and without ADR. Significant differences were obtained only for the first antipsychotic; otherwise, off-label use was less likely to be associated with ADR*

Мы провели анализ частоты выявления НР в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний» (рис. 2). Значимые различия выявлены только для первого назначенного антипсихотика (p=0,013). Но среди пациентов с НР антипсихотик «вне показаний» был назначен только в 3,2% случаев, доля назначений «вне показаний» среди пациентов без НР была существенно выше (10,5%).

Оценка рациональности фармакотерапии в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний». Было установлено, что пациенты с назначением препаратов «вне показаний» чаще имели МВКМ (56,4% против 29,7%; p=0,0001) и дублирования лекарств одного класса (53,4% против 24,2%; p=0,0001). Результаты обобщены на рис. 3.

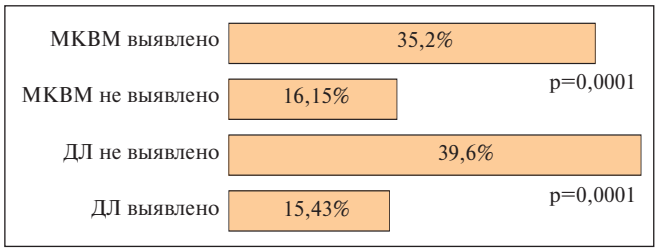

Рис. 3. *Ассоциации применения антипсихотиков «вне показаний» с потенциально опасными МВКМ и дублированием лекарств одного класса (ДЛ). Анализ проведен с использованием критерия Пирсона (χ^2). В анализ включены только пациенты, которым антипсихотик назначался «вне показаний» и это сочеталось либо не сочеталось с наличием потенциально опасных МВКМ или дублированием лекарств одного класса*

Fig. 3. *Off-label antipsychotics prescription association with «major» potentially dangerous drug interactions and prescriptions with duplicates drug classes. Pearson's chi-squared test (χ^2) was used. The analysis included only patients with off-label antipsychotics prescription with or without «major» potentially dangerous drug interactions or prescriptions with duplicates drug classes*

Оценка вклада назначения антипсихотиков «вне показаний» в риск развития НР. В результате проведенного логистического регрессионного анализа не было подтверждено, что применение антипсихотиков «вне показаний» является значимым фактором риска развития НР (ОШ 0,994; 95% ДИ 0,572–1,726; p=0,982). Наиболее значимыми факторами риска являлись старший возраст (ОШ 1,143; 95% ДИ 1,029–1,271; p=0,013), факт госпитализации впервые (ОШ 2,315; 95% ДИ 1,437–3,729; p=0,001), а также наличие МВКМ (ОШ 1,759; 95% ДИ 1,142–2,708; p=0,01). Идентичная картина наблюдалась при регрессионном анализе, использующем в качестве зависимой переменной только факт ЭПР. Все детали отражены в табл. 3.

Обсуждение. В результате проведенного анализа мы установили, что назначение психотропных лекарств «вне показаний» не увеличивает риск развития НР у подростков с острым психотическим эпизодом.

Однако наличие назначений «вне показаний» у пациентов сочеталось со значимыми различиями некоторых параметров, и это нуждается в пояснении.

Пациенты, у которых отмечено назначение антипсихотиков «вне показаний», чаще были младше по возрасту. Это логично, так как в нашем исследовании учитывалось назначение «вне показаний» конкретно по возрастному признаку. Следовательно, пациенты более старшего возраста реже подпадали под ограничения инструкции по применению препарата. Мы сомневаемся, что младший возраст пациента приводил к тому, чтобы использовать антипсихотики «вне показаний» чаще. Интересным является факт, что мальчикам антипсихотики чаще назначались «вне показаний». Данная находка может быть объяснена тем, что пациенты мужского пола вызывали у врача меньше опасений в плане переносимости лекарства. Но это является нашим предположением, установить реальные мотивы не представляется возможным.

Длительность госпитализации у пациентов, которым было сделано назначение антипсихотика «вне показаний», была выше. Это может быть объяснено тем, что пациенту производилась замена изначально назначенного лекарства на другое. После замены лекарства требуется наблюдение за эффективностью и безопасностью нового препарата, что ведет к увеличению срока пребывания в больнице. После замены лекарства «вне показаний» назначаются относительно чаще, это подтверждается на примере антипсихотиков: каждый четвертый новый назначенный антипсихотик применялся «вне показаний». Другая особенность пациентов с применением антипсихотиков «вне показаний» – признаки нерациональной фармакотерапии. Нерациональное использование лекарств в данном случае выражается в наличии потенциально опасных МВКМ и дублировании препара-

Таблица 3. *Результаты логистического регрессионного анализа факторов риска развития НР*

Table 3. *Logistic regression analysis of adverse drug reactions (ADR) risk factors*

Ковариаты	ОШ	95% ДИ		p
Факт любой НР				
Возраст	1,143	1,029	1,270	0,013
Факт госпитализации впервые в жизни	2,314	1,436	3,729	0,001
МВКМ	1,758	1,142	2,708	0,01
Назначение антипсихотика «вне показаний»	0,993	0,572	1,726	0,982
Факт антипсихотик-индуцированных ЭПР				
Возраст	1,127	1,000	1,271	0,05
Факт госпитализации впервые в жизни	3,073	1,721	5,487	0,0001
МВКМ	2,121	1,311	3,430	0,002
Назначение антипсихотика «вне показаний»	0,973	0,53	1,788	0,931

тов одного класса. Таким образом, применение препаратов «вне показаний» в нашем исследовании сочеталось с менее рациональной фармакотерапией. Дублирование антипсихотиков можно объяснить тем, что антипсихотик «вне показаний» чаще применялся в качестве второго (это означало одновременное применение двух антипсихотиков). Но опасные межлекарственные взаимодействия не могут быть объяснены подобным образом. Следовательно, применение антипсихотиков «вне показаний» действительно характерно для подростков при неэффективности первой линии терапии. В таких случаях чаще применяются комбинации лекарств и выше риск появления нерациональных сочетаний в листе назначений.

Анализ доз показал, что более высокая поддерживающая доза первого назначенного антипсихотика была характерна для его применения «вне показаний». Поддерживающая доза обычно значимо ниже при плохой переносимости лекарства. Следовательно, можно косвенно судить о лучшей переносимости антипсихотика, назначенного «вне показаний» по возрастному признаку. Это наблюдение говорит в поддержку главного вывода нашего исследования: применение антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку не ухудшает прогноз пациента.

Регрессионный анализ не подтвердил значимость назначения антипсихотиков «вне показаний» как фактора риска развития НР, в том числе ЭПР. Это объясняется тем, что АПГ чаще применяются согласно инструкции, но именно они чаще вызывают ЭПР. В нашем исследовании ЭПР были наиболее часто наблюдаемыми среди всех НР, поэтому удельный вес АВГ как причины возникновения НР относительно ниже. Как видно из нашего исследования, в качестве второго и третьего антипсихотиков АВГ назначались относительно чаще, одновременно увеличивался удельный вес применяемых «вне показаний» антипсихотиков. Таким образом, риск НР у пациентов с острым психотическим эпизодом был выше при назначении антипсихотика согласно инструкции по сравнению с применением «вне показаний».

Мы можем провести сравнение полученных результатов с похожими исследованиями. Следует учесть, что сравнение довольно условно, так как в нашем исследовании представлена только одна клиническая группа – подростки с острым психотическим эпизодом. Среди них применение антипсихотиков «вне показаний» в нашем исследовании было небольшим по сравнению с проведенными ранее фармакоэпидемиологическими исследованиями. В работе K. Korno и соавт. [13] до 88% антипсихотиков назначены детям «вне показаний» по возрастному признаку. Сравнить наши результаты с другими исследованиями затруднительно, так как назначение антипсихотиков «вне показаний» изучалось в зависимости от диагноза пациента [8, 10, 14]. Все пациенты в нашем исследовании имели показания к назначению антипсихотика, и только возраст мог быть критерием отнесения к использованию «вне показаний». Похожей чертой нашего и ранее проведенных исследований является то, что «вне показаний» детям чаще назначают АВГ. В то же время наше исследование включает анализ применения АПГ, что почти отсутствует в других исследованиях [8, 10, 14]. Использование АПГ актуально для России и некоторых других стран Европы. Преимуществом АПГ являются именно низкие возрастные ограничения по применению у детей [16].

В настоящем исследовании проявляются региональные особенности и традиции назначения антипсихотиков подросткам в условиях психиатрической больницы. Первой линией терапии, как следует из проведенного анализа, обычно являются АПГ. Назначение антипсихотика «вне показаний» чаще происходит после установления неэффективности или плохой переносимости первой линии терапии. Таким образом, у данной группы пациентов назначение антипсихотиков «вне показаний» не является потенциально опасным.

Ограничения. В настоящем исследовании мы не оценивали связь между назначением конкретного антипсихотика и развитием НР по причине ретроспективного дизайна. Мы продемонстрировали частоту развития НР в зависимости от наличия или отсутствия применения антипсихотиков «вне показаний». В медицинской документации не всегда содержались подробные сведения о наличии НР, поэтому, вероятно, число случаев непереносимости среди пациентов больше. В медицинской документации не проводился мониторинг массы тела пациентов, что исключает ретроспективную оценку метаболических нарушений.

Заключение. В проведенном исследовании мы не установили влияния применения антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку на увеличение риска развития НР у подростков с острым психотическим эпизодом. Напротив, использование АПГ чаще приводило к наличию НР, при этом антипсихотик назначался согласно инструкции.

В то же время применение антипсихотиков «вне показаний» сочеталось с учащением дублирования назначений лекарств одного класса и потенциально опасных МВКМ. Следовательно, подростки с острым психотическим эпизодом, которым назначен антипсихотик «вне показаний», нуждаются в более частом мониторинге безопасности терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018 Oct 8;8(11):303-18. doi: 10.1177/2045125318781475. eCollection 2018 Nov.

2. Cacabelos R, Hashimoto R, Takeda M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011 Feb;65(1):3-19. doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02168.x

3. Gründer G, Heinze M, Cordes J, et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry.* 2016 Aug;3(8):717-29. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00085-7. Epub 2016 Jun 2.

4. Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011 Dec;21(6):517-35. doi: 10.1089/cap.2011.0015. Epub 2011 Dec 13.

5. Dinnissen M, Dietrich A, van der Molen JH, et al. Prescribing antipsychotics in child and adolescent psychiatry: guideline adherence. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020 Dec;29(12):1717-27. doi: 10.1007/s00787-020-01488-6. Epub 2020 Feb 12.

6. Baeza I, De La Serna E, Calvo-Escalona R, et al. Antipsychotic use in children and adolescents: A 1-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol.* 2014 Oct;34(5):613-9. doi: 10.1097/JCP.0000000000000190

7. Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, et al. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Feb 11;10(2):e0117166. doi: 10.1371/journal.pone.0117166. eCollection 2015.

8. Sohn M, Moga DC, Blumenschein K, et al. National trends in off-label use of atypical antipsychotics in children and adolescents in the United States. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jun;95(23):e3784. doi: 10.1097/MD.0000000000003784

9. Kaguelidou F, Holstiege J, Schink T, et al. Use of antipsychotics in children and adolescents: a picture from the ARITMO population-based European cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020 Apr 20;29:e117. doi: 10.1017/S2045796020000293

10. Varimo E, Saastamoinen LK, Rättö H, et al. New Users of Antipsychotics Among Children and Adolescents in 2008–2017: A Nationwide Register Study. *Front Psychiatry.* 2020 Apr 24;11:316. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00316. eCollection 2020.

11. Patten SB, Waheed W, Bresee L. A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents. *Can J Psychiatry.* 2012 Dec;57(12):717-21. doi: 10.1177/070674371205701202

12. Kostev K, Osina G, Konrad M. Treatment patterns of patients with schizophrenia based on the data from 44,836 outpatients in Russia. *Hear Mind.* 2019;3(4):161.

13. Korn∅ K, Aagaard L. Off-label prescribing of antipsychotics in a Danish child and adolescent mental health center: A register-based study. *J Res Pharm Pract.* Oct-Dec 2018;7(4):205-9. doi: 10.4103/jrpp.JRPP_18_42

14. Schröder C, Dörks M, Kollhorst B, et al. Outpatient antipsychotic drug use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Apr;26(4):413-20. doi: 10.1007/s00787-016-0905-7. Epub 2016 Sep 13.

15. Schröder C, Dörks M, Kollhorst B, et al. Extent and Risks of Antipsychotic Off-Label Use in Children and Adolescents in Germany between 2004 and 2011. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017 Nov;27(9):806-13. doi: 10.1089/cap.2016.0202. Epub 2017 Jun 15.

16. Russian Government Registry of Drugs. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx (accessed 01.09.2020).

17. Lee J-H, Byon H-J, Choi S, et al. Safety and Efficacy of Off-label and Unlicensed Medicines in Children. *J Korean Med Sci.* 2018 Jul 19;33(37):e227. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e227. eCollection 2018 Sep 10.

18. Schröder C, Dörks M, Kollhorst B, et al. Extent and risks of antidepressant off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Nov;26(11):1395-402. doi: 10.1002/pds.4289. Epub 2017 Aug 24.

19. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, et al. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *Am J Psychiatry.* 2010 Jun;167(6):686-93. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802. Epub 2010 Apr 1.

20. Drugs interaction checker. Available from: https://drugs.com/

21. Landrigan CP, Stockwell D, Toomey SL, et al. Performance of the Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS) Tool. *Pediatrics.* 2016 Jun;137(6):e20154076. doi: 10.1542/peds.2015-4076

22. Classen DC, Resar R, Griffin F, et al. «Global trigger tool» shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood).* 2011 Apr;30(4):581-9. doi: 10.1377/hlthaff.2011.0190

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
3.03.2021/26.04.2021/28.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 18-75-00046. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was financially supported by Russian Science Foundation, project № 18-75-00046. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Иващенко Д.В. https://orcid.org/0000-0002-2295-7167
Буромская Н.И. https://orcid.org/0000-0003-0991-4960
Малахова А.Д. https://orcid.org/0000-0002-8103-8312
Савченко Л.М. https://orcid.org/0000-0002-2411-3494
Шевченко Ю.С. https://orcid.org/0000-0001-7790-9595
Сычев Д.А. http://orcid.org/0000-0002-4496-3680