

Безопасность психофармакотерапии у пациентов психосоматического профиля: ретроспективное исследование с применением метода глобальных триггеров

А.А. Андержанова¹ , Ю.А. Мелешкина¹ , М.В. Журавлева^{2,3} , С.В. Яковлев^{4,5} , М.В. Лукина^{1,6,✉} ,
М.А. Балалаева^{1,7} 

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Ленинский проспект, д. 8, Москва, 119049, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Коломенский пр-д, д. 4, Москва, 115446, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

⁶ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Абrikосовский пер., д. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

⁷ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, Госпитальная пл., д. 3, Москва, 105229, Российская Федерация

✉ Лукина Мария Владимировна lukinamy1@zdrav.mos.ru; mari-luk2010@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Комбинированная психофармакотерапия у пациентов с коморбидной психической и соматической патологией создает высокий риск развития нежелательных реакций. Метод глобальных триггеров (Global Trigger Tool, GTT) позволяет проводить активный скрининг и количественную оценку нежелательных реакций, развивающихся под воздействием различных факторов в условиях рутинной клинической практики, и выявить направления для оптимизации терапевтической стратегии.

ЦЕЛЬ. Оценить частоту и структуру нежелательных реакций при психофармакотерапии у пациентов психосоматического профиля, а также с помощью метода глобальных триггеров выявить ассоциации между применением отдельных препаратов, комбинированной психофармакотерапией и развитием нежелательных реакций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, в которое была включена 491 медицинская карта пациентов, госпитализированных в психосоматическое отделение в период с января 2024 по март 2025 г. Для выявления нежелательных реакций применен список из 27 триггеров, адаптированный для пациентов, получающих психофармакотерапию. Статистический анализ выполнен с использованием точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлено 25 типов нежелательных реакций. Наиболее часто у пациентов регистрировали кардиоваскулярные нарушения ($n=211$), антихолинергические эффекты ($n=113$) и гематологические реакции ($n=89$). Одновременное применение двух и более психотропных препаратов было ассоциировано с ростом частоты экстрапирамидных нарушений (до 14,1%, $p<0,001$), острой задержки мочи (до 12,7%, $p<0,001$) и артериальной гипотензии (до 9,4%, $p<0,001$). Подтверждены известные ассоциации: антипсихотики – экстрапирамидные симптомы; антидепрессанты – кровотечения; противоэпилептические препараты – гематотоксичность. Сформированы новые гипотезы, требующие подтверждения: риск тромбоцитопении при приеме тригексифенидила ($p=0,006$) и перiciaзина ($p=0,005$); артериальная гипотензия при терапии вальпроевой кислотой ($p=0,044$); кардиотоксичность прамипексола ($p=0,006$) и леводопы ($p=0,012$).

ВЫВОДЫ. Метод ГТТ эффективен для ретроспективного аудита безопасности психофармакотерапии. Комбинированная психофармакотерапия является независимым модифицируемым фактором риска. Выявлены новые ассоциации применения отдельных препаратов с развитием нежелательных реакций, требующие подтверждения и валидации в проспективных исследованиях.

Ключевые слова: психофармакотерапия; безопасность лекарственных средств; фармаконадзор; нежелательные реакции; комбинированная психофармакотерапия; антипсихотики, антидепрессанты, противоэпилептические препараты; глобальные триггеры; коморбидность; ретроспективное исследование

Для цитирования: Андержанова А.А., Мелешкина Ю.А., Журавлева М.В., Яковлев С.В., Лукина М.В., Балалаева М.А. Безопасность психофармакотерапии у пациентов психосоматического профиля: ретроспективное исследование с применением метода глобальных триггеров. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-572>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Журавлева М.В. является членом редакционной коллегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety of Psychopharmacotherapy in Patients With a Psychosomatic Profile: A Retrospective Study Using the Global Trigger Tool

Anastasia A. Anderzhanova¹ , Yulia A. Meleshkina¹ , Marina V. Zhuravleva^{2,3} , Sergey V. Yakovlev^{4,5} , Mariia V. Lukina^{1,6} , Mariia A. Balalaeva^{1,7} 

¹ N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, 8 Leninsky Ave., Moscow 119049, Russian Federation

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd., Moscow 127051, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

⁴ S.S. Yudin City Clinical Hospital, 4 Kolomensky Drive, Moscow 115446, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

⁶ Petrovsky National Research Center of Surgery, 2 Abrikosovsky Ln., Moscow 119991, Russian Federation

⁷ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko,
3 Gospitalnaya Sq., Moscow 105229, Russian Federation

✉ **Mariia V. Lukina** lukinamv1@zdrav.mos.ru; mari-luk2010@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Combined psychopharmacotherapy in patients with comorbid psychiatric and somatic disorders creates a high risk of adverse drug reactions (ADRs). The Global Trigger Tool (GTT) enables active screening and quantitative assessment of ADRs developing under the influence of various factors in routine clinical practice and helps identify directions for optimizing therapeutic strategy.

AIM. To evaluate the frequency and structure of ADRs during psychopharmacotherapy in patients with a psychosomatic profile and to identify associations between the use of specific drugs, combined psychopharmacotherapy, and the development of ADRs using the Global Trigger Tool.

MATERIALS AND METHODS. A single-center retrospective study was conducted that included 491 medical records of patients hospitalized in a psychosomatic department from January 2024 to March 2025. A list of 27 triggers, adapted for patients receiving psychopharmacotherapy, was used to identify ADRs. Statistical analysis was performed using Fisher exact test.

RESULTS. Twenty-five types of ADRs were identified. The most frequently recorded were cardiovascular disorders ($n=211$), anticholinergic effects ($n=113$), and hematological reactions ($n=89$). Concomitant use of 2 or more psychotropic drugs was associated with an increase in the incidence of extrapyramidal symptoms (up to 14.1%, $p<0.001$), acute urinary retention (up to 12.7%, $p<0.001$), and arterial hypotension (up to 9.4%, $p<0.001$) that correlated with the number of psychotropic drugs used. Known associations were confirmed: antipsychotics with extrapyramidal symptoms; antidepressants with bleeding; and antiepileptics with hematotoxicity. New hypotheses requiring confirmation were generated: risk of thrombocytopenia with trihexyphenidyl ($p=0.006$) and periciazine ($p=0.005$); arterial hypotension with valproic acid ($p=0.044$); and cardiotoxicity of pramipexole ($p=0.006$) and levodopa ($p=0.012$).

CONCLUSIONS. The GTT is an effective method for retrospective safety audit of psychopharmacotherapy. Combined psychopharmacotherapy is an independent modifiable risk factor. New associations between specific drugs and ADRs were identified that require confirmation and validation in prospective studies.

Keywords: psychopharmacotherapy; drug safety; pharmacovigilance; adverse drug reactions; combined psychopharmacotherapy; antipsychotics; antidepressants; antiepileptic drugs; Global Trigger Tool; comorbidity; retrospective study

For citation: Anderzhanova A.A., Meleshkina Yu.A., Zhuravleva M.V., Yakovlev S.V., Lukina M.V., Balalaeva M.A. Safety of psychopharmacotherapy in patients with a psychosomatic profile: A retrospective study using the Global Trigger Tool. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-572>

Funding. The work was performed without sponsorship.

Disclosure. Marina V. Zhuravleva has been a member of the editorial board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Безопасность психофармакотерапии (ПФТ) у пациентов с коморбидной психической и соматической патологией остается недостаточно изученной областью клинической медицины. Сочетанная патология создает предпосылки для одновременного назначения нескольких препаратов, что повышает риск развития нежелательных реакций (НР) [1–3]. В исследовании М. Bidarolli и соавт. (2025) у пациентов в возрасте ≥ 60 лет ($n=1165$), получавших ПФТ в амбулаторных условиях, одновременный прием двух и более психотропных препаратов ассоциировался с развитием НР (отношение шансов (ОШ) = 1,81;

95% доверительный интервал (ДИ): 1,27–2,56) [4]. По данным обзора R.T.S. Chow и соавт. (2023), ПФТ связана с широким спектром НР: от метаболических и эндокринных до двигательных и седативных [5]. Другие исследования указывают на связь полипрагмазии с риском возникновения ортостатической артериальной гипотензии, нейротоксичностью и падениями у пожилых пациентов [6].

Для оценки связи ПФТ с развитием НР у пациентов психосоматического профиля необходимы надежные методы активного скрининга НР в условиях рутинной клинической практики. Метод глобальных триггеров (Global Trigger

Tool, GTT), разработанный Институтом усовершенствования здравоохранения США (Institute for Healthcare Improvement, IHI), представляет собой стандартизированный алгоритм ретроспективного аудита медицинской документации, основанный на выявлении специфических маркеров (триггеров): клинических, лабораторных, инструментальных и медикаментозных событий, которые указывают на возможное наличие НР [7]. Данный подход продемонстрировал высокую эффективность в выявлении НР в стационарах различного профиля. Согласно крупному систематическому обзору данных 100 исследований, опубликованному в 2025 г., GTT обладает высокой чувствительностью (86,6%) и хорошей специфичностью (68,2%), что подтверждает его валидность как инструмента рутинного аудита [7].

В исследовании А. Okkenhaug и соавт. (2026) панель триггеров была специально адаптирована для пожилых пациентов, госпитализированных в психиатрическое отделение [8]; при анализе медицинских карт в 10,9% случаев были выявлены нежелательные явления, причем 63% осложнений были признаны потенциально предотвратимыми. Исследование N.M.F. Noorda и соавт. (2022), проведенное в многопрофильном стационаре, показало, что метод GTT позволяет обнаружить в 3–4 раза больше НР, чем классические системы спонтанного репортирования [9]. Однако опыт применения GTT для оценки безопасности именно ПФТ остается ограниченным. В российской литературе не удалось обнаружить системные исследования, в которых GTT применялся бы для анализа ассоциации ПФТ с НР с учетом комбинированной терапии у психосоматических пациентов. В связи с этим актуально проведение комплексной оценки безопасности режимов ПФТ в данной клинической когорте.

Цель работы — оценить частоту и структуру нежелательных реакций при психофармакотерапии у пациентов психосоматического профиля, а также с помощью метода глобальных триггеров выявить ассоциации между применением отдельных препаратов, комбинированной терапией и развитием нежелательных реакций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Проведено одноцентровое ретроспективное неинтервенционное исследование на базе психиатрического отделения для пациентов с сочетанной соматической и психической патологией Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова

Департамента здравоохранения города Москвы (ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ). Для анализа отобраны медицинские карты пациентов, проходивших лечение в стационаре в период с января 2024 по март 2025 г. Использовали обезличенные данные. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ (протокол заседания от 23.01.2025 № 1).

Участники. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, длительность госпитализации более 3 суток, назначение одного или более психотропных препаратов следующих классов: антипсихотики, антидепрессанты, противосудорожные препараты, анксиолитики, противопаркинсонические препараты, включая антихолинэргические препараты. Критерии не включения: наличие тяжелой соматической патологии в терминальной стадии. Критерии исключения: прием сопутствующих лекарственных препаратов, способных исказить результаты оценки эффективности или безопасности исследуемой терапии (риск систематической ошибки / смешивания).

Выявление и оценка триггеров. Алгоритм поиска основывался на методике GTT [7], использовавшейся в том числе для пациентов, получавших психиатрическую помощь [9]. В рамках пилотного исследования исходный список из 12 триггеров, ассоциированных с медикаментозным лечением, был расширен до 27 триггеров, разделенных на 6 групп по системам органов.

1. Триггеры со стороны центральной нервной системы и психического статуса: внезапная сонливость, заторможенность, спутанность сознания, делирий; неусидчивость, потребность постоянно двигаться (акатизия); жалобы на «судороги», «выкручивание» мышц, спазмы шеи/глаз/языка; судорожный припадок; непроизвольные движения губ, языка, щек («гримасничанье»), конечностей; новые или усилившиеся суицидальные мысли, выраженная агитация, паника; внезапное появление галлюцинаций, мании, импульсивного поведения; затруднение глотания, поперхивание, аспирация; внезапная лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$) + мышечная ригидность.

2. Триггеры со стороны сердечно-сосудистой системы: головокружение, потемнение в глазах при вставании; жалобы на сердцебиение, «перебои» в сердце (подтвержденные данными электрокардиограммы).

3. Лабораторные и метаболические триггеры: быстрая прибавка в весе ($>5\%$ от исходного

за месяц); повышение уровня глюкозы натощак или HbA1c; повышение уровня пролактина в сыворотке; снижение уровня натрия в крови (гипонатриемия), полиурия; повышение активности печеночных трансаминаз (аланиновая трансфераза, аспарагиновая трансфераза); лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

4. Триггеры со стороны крови и системы гемостаза: кровотечения, легкое образование синяков, петехии; внезапная одышка, боль в груди, кровохарканье; лихорадка + боль в горле, язвы во рту.

5. Антихолинергические триггеры: выраженная сухость во рту, отсутствие стула (назначение слабительных, консультация хирурга), тошнота, рвота, диарея (особенно в первые недели); нечеткость зрения; затруднение мочеиспускания, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря; острая задержка мочи (внезапная катертизация).

6. Прочие триггеры: высыпания на коже, аллергические реакции.

Аудит медицинских карт проводили два независимых врача — клинических фармаколога, прошедших предварительное обучение. Выявляли наличие триггерных точек, указывающих на потенциальные НР, связанные с применением ПФТ, по данным объективных лабораторных и инструментальных методов.

Оценка взаимосвязи НР с применением ПФТ. Для стандартизированной оценки степени достоверности причинно-следственной связи между НР и ПФТ использовали шкалу Наранжо. По сумме баллов причинно-следственную связь оценивали как «возможную» (1–4 балла), «вероятную» (5–8 баллов), «достоверную» (≥ 9 баллов). Систематизация НР проводилась в соответствии с системно-органными классами (SOC) медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA) версии 26.0.

У пациентов с комбинированной психотерапией взаимосвязь определяли на основании временных параметров, данных литературы и консенсусного мнения исследователей. При анализе ассоциаций на уровне классов и отдельных препаратов события рассматривали следующим образом: если НР с равной вероятностью могло быть вызвано двумя и более препаратами (например, удлинение интервала QTc на фоне совместного приема антипсихотика и антидепрессанта), данное событие классифицировали как связанное с комбинированной терапией, а не с каким-либо одним классом. Событие, типичное для одного из принимаемых препаратов и не описан-

ное для другого (например, острая задержка мочи на фоне приема антихолинергического корректора), связывали с конкретным препаратом/классом. В ситуациях, когда два препарата имели сходный профиль НР и разделить эффекты было невозможно, событие также относили к комбинированной терапии. Данный подход позволил избежать систематического завышения рисков для отдельных препаратов в условиях высокой распространенности комбинированной терапии. Для корректоров экстрапирамидной симптоматики и противопаркинсонических средств учитывали только впервые документированные НР, а также НР, клинические проявления которых усилились после начала ПФТ.

Группировка пациентов для анализа по классам препаратов. Для первичного описательного анализа частоты НР использовали принцип доминирующего класса. Каждому пациенту экспертно присваивали один ведущий класс психотропных средств, который с наибольшей вероятностью определял профиль безопасности в данном клиническом случае. Критерии выбора: лекарственный препарат (ЛП) — основная причина госпитализации; ЛП назначен в максимальной суточной дозе; ЛП назначен впервые в данную госпитализацию. Решение принималось консенсусом экспертов (клинических фармакологов). Важно подчеркнуть, что принцип доминирующего класса применяли исключительно для формирования данных о частоте НР в зависимости от ведущего класса психотропных препаратов и не использовали при анализе ассоциаций между отдельными классами/препаратами и развитием НР. При анализе влияния комбинированной психотерапии пациенты были разделены на группы в зависимости от общего количества одновременно принимаемых психотропных препаратов (1, 2, 3, ≥ 4) независимо от их класса.

Статистический анализ. Сравнение категориальных переменных выполняли точным критерием Фишера. Связь отдельных ЛП с НР оценивали по ОШ с 95% ДИ в таблицах 2×2; при наличии нулевых ячеек использовали поправку Холдейна–Энскомба. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ проводили для препаратов, принятых не менее чем 6 пациентами ($n \geq 6$). Поправки на множественные сравнения не применяли, учитывая поисковый характер исследования. Для снижения вероятности ложноположительных находок использовали трехэтапный фильтр:

клинико-фармакологическая правдоподобность, величина эффекта (ОШ>2,0 при нижней границе 95% ДИ>1,0) и разделение ассоциаций на подтвержденные ($p<0,05$, ДИ не включает 1) и требующие подтверждения ($p<0,05$, но ДИ широк или включает 1). Интерпретацию проводили с учетом размера групп ($n\geq 40$ — надежные выводы, $n=13-39$ — тенденции, $n=6-12$ — ассоциации, требующие проверки в более крупных исследованиях). Обработку данных выполняли в программе StatTech v.4.14.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки и общая частота нежелательных реакций

Из исходной базы данных пациентов, госпитализированных в указанный период ($n=850$), критериям включения соответствовали 498 (58,6%). После исключения 7 пациентов, у которых сопутствующие непсихотропные ЛП создавали крайне высокий риск перекрестных НР (антиаритмические средства Ia и III классов, метоклопрамид, фторхинолоны), в финальный анализ был включен 491 пациент, получавший психофармакотерапию (57,8% от исходного количества) (рис. 1), в том числе 279 мужчин и 212 женщин, медианный возраст 61 год (межквартильный размах (IQR): 45; 76).

Нозологическая структура (по ведущему психиатрическому диагнозу, МКБ-10): F00–F09 —

188 (38,3%) пациентов; F20–F29 — 171 (34,8%); F10–F19 — 81 (16,5%); F40–F48 — 37 (7,5%); F70–F79 — 14 (2,9%). Распределение по ведущему классу психотропных средств (принцип доминирующего класса): антипсихотики — 269 (54,8%); антидепрессанты — 53 (10,8%); анксиолитики — 15 (3,1%); противоэпилептические препараты — 91 (18,5%); противопаркинсонические препараты — 63 (12,8%).

У 63 (12,8%) пациентов из 491 в изученной документации триггеров НР не выявлено. У остальных 428 (87,2%) пациентов зарегистрировано хотя бы одно триггерное событие, причинно-следственная связь которого с применением ПФТ расценена по шкале Наранжо как возможная, вероятная или достоверная (табл. 1).

Общее количество зафиксированных НР превышало количество пациентов, поскольку у одного пациента могло наблюдаться несколько НР (в среднем $\approx 1,36$ события на пациента). В анализ включали все НР, причинно-следственная связь которых с применением ПФТ оценена минимум как «возможная».

Нежелательные реакции

Для углубленного анализа ассоциаций между классами препаратов и риском развития конкретных НР принцип ведущего класса не применяли. Анализ проведен на основе факта приема пациентом ЛП каждого класса. Выявлены 25 ти-

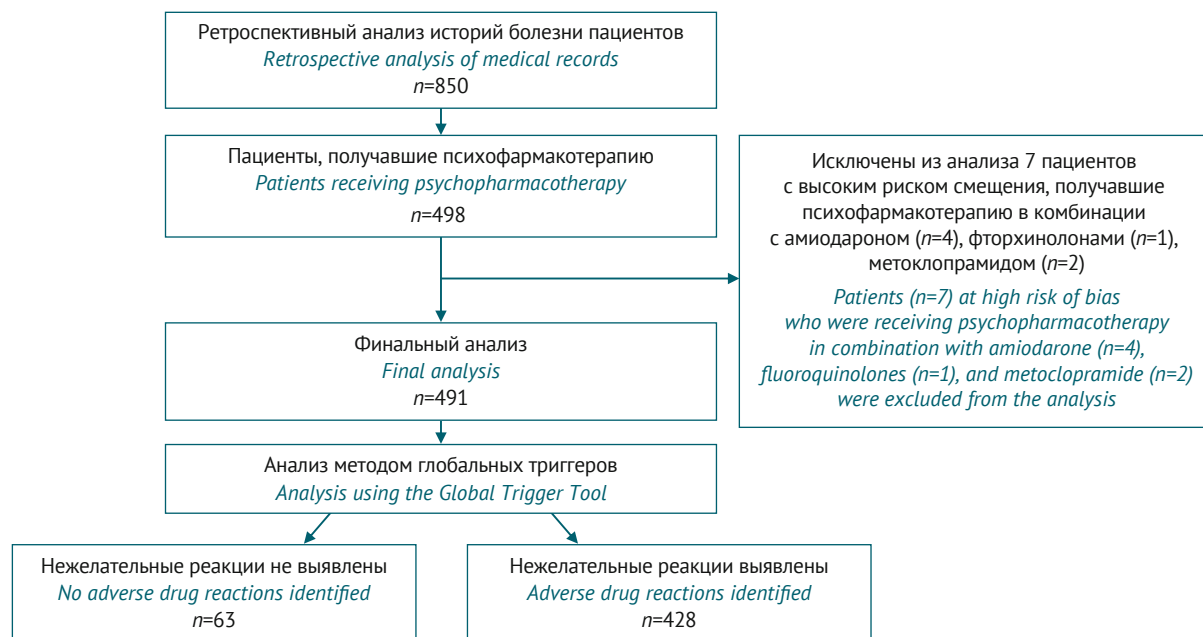


Рисунок 1. Блок-схема отбора пациентов для финального анализа

Figure 1. Flowchart of patient selection for final analysis

Таблица 1. Частота нежелательных реакций у пациентов в зависимости от ведущего класса психотропных препаратов

Table 1. Frequency of adverse drug reactions by leading class of psychotropic drugs

Класс препаратов <i>Drug class</i>	Количество пациентов <i>Number of patients</i>	
	Общее количество, <i>n</i> <i>Total, n</i>	С выявленными НР, <i>n</i> (%) <i>With ADRs, n (%)</i>
Антипсихотики / <i>Antipsychotics</i>	269	245 (91,1)
Противоэпилептические препараты / <i>Antiepileptics</i>	91	75 (82,4)
Антидепрессанты / <i>Antidepressants</i>	53	39 (73,6)
Противопаркинсонические препараты / <i>Antiparkinsonian drugs</i>	63	59 (93,7)
Анксиолитики / <i>Anxiolytics</i>	15	10 (66,7)
Всего, <i>n</i> / <i>Total, n</i>	491	428

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. НР – нежелательные реакции.

Note. ADR, adverse drug reaction.

пов НР, относящихся к 11 системно-органным классам MedDRA.

Нарушения со стороны нервной системы: зарегистрированы как проявления антихолинергического действия на центральную нервную систему, так и другие неврологические нарушения, такие как судороги – 33 случая; экстрапирамидные расстройства – 27; падения – 15; нейротоксичность (седация, спутанность сознания) – 12; атаксия – 2; дисфагия (расстройства глотания) – 6 случаев, которые осложнились развитием аспирационного синдрома; злокачественный нейролептический синдром – 7 случаев; серотониновый синдром – 1. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: преобладали периферические антихолинергические эффекты, такие как запор/парез кишечника – 32 случая; сухость во рту – 20. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: острая задержка мочи – 61 случай (обусловлена антихолинергическим действием на детрузор мочевого пузыря). Нарушения со стороны сердца: удлинение интервала QTc – 124 случая; внезапная смерть – 18; прочие нарушения ритма сердца – 5. Нарушения со стороны сосудов: ортостатическая артериальная гипотензия – 64 случая. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: кровотечения – 39 случаев; лейкопения – 36; тромбоцитопения – 13; агранулоцитоз – 1. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожные реакции – 12 случаев. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатотоксичность – 8 случаев. Психические расстройства: 17 случаев. Нарушения метаболизма и питания: увеличение массы тела – 1 случай. Лаборатор-

ные и инструментальные данные: гипонатриемия – 3 случая.

Анализ связи между приемом ЛП отдельных классов (вне зависимости от частоты одновременного применения ≥ 2 психотропных препаратов) и развитием НР представлен в таблице 2. Значения *p*-value рассчитаны с использованием критерия Фишера при сравнении пациентов, принимавших и не принимавших препараты данного класса, без поправки на количество препаратов и множественные сравнения.

Анализ на уровне отдельных препаратов с расчетом ОШ и 95% ДИ позволил выделить две категории ассоциаций: подтвержденные и требующие подтверждения (табл. 3).

Дополнительные ассоциации, выявленные на малых выборках ($n=6-12$), не включены в таблицу, но заслуживают упоминания: топирамат ($n=6$) – гипотензия, тромбоцитопения, лейкопения ($p<0,05$); бенсеразид ($n=6$) – нарушения ритма сердца, удлинение QTc ($p<0,05$); леводopa ($n=10$) – внезапная смерть ($p=0,012$); прамипексол ($n=7$) – нарушения ритма сердца ($p=0,006$). Все перечисленные ассоциации относятся к категории рисков, требующих подтверждения, и нуждаются в обязательной проверке в проспективных исследованиях.

Комбинированную психофармакотерапию получали 266 (54,2%) пациентов из 491. Увеличение числа одновременно принимаемых препаратов ассоциировалось с ростом частоты ряда НР (табл. 4).

Наибольшая частота экстрапирамидных нарушений (14,1%) и артериальной гипотензии (9,4%) зафиксирована при приеме 3 психотропных препаратов, а острой задержки мочи

Таблица 2. Ассоциации между классом психотропных препаратов и развитием нежелательных реакций у пациентов (анализ по факту приема препаратов каждого класса, без учета количества препаратов)

Table 2. Associations between classes of psychotropic drugs and development of adverse drug reactions (analysis based on actual use of drugs of each class, without regard to the number of drugs)

Класс препарата* <i>Drug class*</i>	Риск развития нежелательной реакции / <i>Risk of adverse drug reaction</i>		
	Достоверно повышен <i>Significantly increased</i> $p < 0,05$	Пограничный (тенденция) <i>Borderline (tendency)</i>	Нет значимой ассоциации <i>No significant association</i>
АПП / <i>AP</i> $n=269$	ОЗМ ($p=0,003$), запор, ЭПС ($p=0,003$), кожные реакции ($p<0,001$) <i>AUR ($p=0,003$), constipation, EPS ($p=0,003$), skin reactions ($p<0,001$)</i>	Нейротоксичность ($p=0,016$), ЗНС ($p=0,027$), артериальная гипотензия ($p=0,150$) <i>Neurotoxicity ($p=0,016$), NMS ($p=0,027$), arterial hypotension ($p=0,150$)</i>	Дисфагия, гематологические реакции, повреждение печени, удлинение QTc / нарушения ритма сердца, внезапная смерть, кровотечения, судороги, падения <i>Dysphagia, hematological reactions, liver injury, QTc prolongation / heart rhythm disorders, sudden death, bleeding, seizures, falls</i>
ПЭП / <i>AED</i> $n=91$	Лейкопения ($p<0,001$), тромбоцитопения ($p<0,001$), артериальная гипотензия ($p<0,001$) <i>Leukopenia ($p<0,001$), thrombocytopenia ($p<0,001$), arterial hypotension ($p<0,001$)</i>	Повреждение печени ($p=0,056$), синдром отмены / судороги ($p=0,056$) <i>Liver injury ($p=0,056$), withdrawal syndrome / seizures ($p=0,056$)</i>	Нейротоксичность, ОЗМ, запор, ЭПС, падения, кожные реакции, аспирационный синдром, дисфагия, нарушения ритма сердца / внезапная смерть, удлинение QTc, кровотечения <i>Neurotoxicity, AUR, constipation, EPS, falls, skin reactions, aspiration syndrome, dysphagia, heart rhythm disorders / sudden death, QTc prolongation, bleeding</i>
АДП / <i>ADP</i> $n=53$	Кровотечения ($p<0,001$), нарушения ритма сердца / внезапная смерть ($p=0,027$) <i>Bleeding ($p<0,001$), heart rhythm disorders / sudden death ($p=0,027$)</i>	Не выявлен <i>Not detected</i>	Нейротоксичность, артериальная гипотензия, ОЗМ, запор, серотониновый синдром, гематологические реакции, повреждение печени, ЭПС, судороги, падения, кожные реакции, аспирационный синдром, дисфагия <i>Neurotoxicity, arterial hypotension, AUR, constipation, serotonin syndrome, hematological reactions, liver injury, EPS, seizures, falls, skin reactions, aspiration syndrome, dysphagia</i>
ПП / <i>APD</i> $n=63$	Дисфагия ($p<0,001$), ОЗМ ($p<0,001$), ЭПС ($p<0,001$) <i>Dysphagia ($p<0,001$), AUR ($p<0,001$), EPS ($p<0,001$)</i>	Депрессия ($p=0,052$) <i>Depression ($p=0,052$)</i>	Нейротоксичность, запор, кожные реакции, аспирационный синдром, нарушения ритма сердца / внезапная смерть, удлинение QTc, судороги, падения, гематологические реакции, повреждение печени, кровотечения <i>Neurotoxicity, constipation, skin reactions, aspiration syndrome, heart rhythm disorders / sudden death, QTc prolongation, seizures, falls, hematological reactions, liver injury, bleeding</i>
АНК / <i>ANX</i> $n=15$	Артериальная гипотензия ($p<0,001$)** <i>Arterial hypotension ($p<0,001$)**</i>	Удлинение QTc ($p=0,037$) <i>QTc prolongation ($p=0,037$)</i>	Нейротоксичность, ОЗМ, запор, ЭПС, падения, кожные реакции, аспирационный синдром, дисфагия, нарушения ритма сердца / внезапная смерть, судороги, кровотечения <i>Neurotoxicity, AUR, constipation, EPS, falls, skin reactions, aspiration syndrome, dysphagia, heart rhythm disorders / sudden death, seizures, bleeding</i>

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. АПП — антипсихотические препараты; ПЭП — противосудорожные препараты; АДП — антидепрессанты; ПП — противопаркинсонические препараты; АНК — анксиолитики; ОЗМ — острая задержка мочи; ЭПС — экстрапирамидные симптомы; ЗНС — злокачественный нейролептический синдром.

* Анализ выполнен без учета принципа доминирующего класса, поэтому для каждого класса указано общее число пациентов, когда-либо получавших препарат этого класса.

** Связь анксиолитиков с артериальной гипотензией требует осторожной интерпретации ввиду малого размера группы.

Note. AP, antipsychotics; AED, antiepileptic drugs; ADP, antidepressants; APD, antiparkinsonian drugs; ANX, anxiolytics; AUR, acute urinary retention; EPS, extrapyramidal symptoms; NMS, neuroleptic malignant syndrome.

* The analysis was performed without regard to the dominant class principle; therefore, for each class, the total number of patients who ever received a drug of that class is presented.

** The association of anxiolytics with arterial hypotension requires cautious interpretation due to the small group size.

(12,7%) — при приеме ≥ 4 препаратов. Рост частоты всех трех типов НР по сравнению с монотерапией статистически значим ($p<0,001$). Для остальных НР (аспираторный синдром,

нарушения ритма сердца, удлинение QTc, судороги, падения, гепатотоксичность) четкой связи с количеством одновременно принимаемых препаратов не получено, что указывает на преи-

Таблица 3. Ассоциации между отдельными психотропными препаратами и развитием нежелательных реакций у пациентов

Table 3. Associations between individual psychotropic drugs and development of adverse drug reactions

Препарат <i>Drug</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	<i>p</i> -значение <i>p-value</i>	ОШ* <i>OR*</i>	95% ДИ* <i>95% CI*</i>
Подтвержденный риск / <i>Confirmed risk</i>				
Карбамазепин / <i>Carbamazepine</i>	Повреждение печени / <i>Liver injury</i>	0,009	14,00	1,10–175,12
Хлорпромазин / <i>Chlorpromazine</i>	Тромбоцитопения / <i>Thrombocytopenia</i>	0,001	86,00	3,69–2004,73
Риск, требующий подтверждения / <i>Risk requiring confirmation</i>				
Амантадин / <i>Amantadine</i>	Острая задержка мочи / <i>Acute urinary retention</i>	0,001	16,03	0,53–486,10
Амитриптилин / <i>Amitriptyline</i>	Нейротоксичность / <i>Neurotoxicity</i>	0,001	9,02	2,21–36,81
Вальпроевая кислота / <i>Valproic acid</i>	Тромбоцитопения / <i>Thrombocytopenia</i>	0,007	11,54	0,95–140,04
Вальпроевая кислота / <i>Valproic acid</i>	Артериальная гипотензия / <i>Arterial hypotension</i>	0,044	5,31	1,01–27,89
Галоперидол / <i>Haloperidol</i>	Артериальная гипотензия / <i>Arterial hypotension</i>	0,008	7,15	1,48–34,52
Оланзапин / <i>Olanzapine</i>	Экстрапирамидные нарушения / <i>Extrapyramidal disorders</i>	0,027	65,67	2,18–1975,71
Перициазин / <i>Periciazine</i>	Тромбоцитопения / <i>Thrombocytopenia</i>	0,005	26,50	2,85–246,60
Тиаприд / <i>Tiapride</i>	Экстрапирамидные нарушения / <i>Extrapyramidal disorders</i>	<0,043	21,67	1,02–462,50
Тригексифенидил / <i>Trihexyphenidyl</i>	Тромбоцитопения / <i>Thrombocytopenia</i>	0,006	4,27	0,52–35,20
Флувоксамин / <i>Fluvoxamine</i>	Экстрапирамидные нарушения / <i>Extrapyramidal disorders</i>	0,040	21,67	1,02–462,50
Хлорпротиксен / <i>Chlorprothixene</i>	Кожные реакции / <i>Skin reactions</i>	0,006	8,70	0,32–236,74

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

* ОШ и 95% ДИ для рисков, требующих подтверждения, рассчитаны с поправкой Холдейна–Энскомба в связи с наличием нулевых ячеек в таблицах сопряженности.

Note. OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

* OR and 95% CI for risks requiring confirmation were calculated using the Haldane–Anscombe correction due to the presence of zero cells in the contingency tables.

мущественную роль конкретного действующего вещества и/или его дозы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о высокой информативности данного подхода: GTT позволил не только зафиксировать широкий спектр НР, но и выявить группы препаратов с подтвержденным риском и риском, требующим подтверждения, а также количественно оценить вклад комбинированной психофармакотерапии в развитие НР.

Доля пациентов как минимум с одной выявленной НР составила 87,2% (428 из 491). Этот показатель существенно превышает данные, полученные в аналогичных исследованиях с использованием GTT: A. Okkenhaug и соавт. (2026) в психиатрическом отделении зарегистрировали НР у 10,9% госпитализированных пациентов [8], V. Sansone и соавт. (2025) в крупном много-

профильном стационаре — у 11,8%, причем традиционная система добровольной отчетности выявила лишь 3,4% из них [10]. Следует учитывать, что использованный в данном исследовании расширенный список из 27 триггеров закономерно повышает потенциал выявления НР по сравнению с адаптированным набором GTT (13 триггеров, ассоциированных с применением лекарственных препаратов), применявшимся в указанных работах [8, 10], поэтому прямое количественное сопоставление частот должно проводиться с осторожностью. Высокая частота обнаружения НР в нашей выборке также объясняется особенностями контингента пациентов с сочетанной психической и соматической патологией, а также включением в анализ НР, причинно-следственная связь которых с применением ЛП оценена как «возможная» по шкале Наранжо.

Структура НР соответствует описанному профилю безопасности психофармакотерапии:

Таблица 4. Влияние комбинированной психофармакотерапии на частоту нежелательных реакций у пациентов

Table 4. Effect of combined psychopharmacotherapy on the frequency of adverse drug reactions

Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	Количество пациентов, получавших психофармакотерапию, <i>n</i> (%) <i>Number of patients receiving psychopharmacotherapy, n (%)</i>				<i>p</i> -значение* <i>p-value*</i>	Клиническая интерпретация <i>Clinical interpretation</i>
	1 препарат <i>1 drug</i> <i>n=225</i>	2 препарата <i>2 drugs</i> <i>n=118</i>	3 препарата <i>3 drugs</i> <i>n=85</i>	≥4 препаратов <i>≥4 drugs</i> <i>n=63</i>		
Экстрапирамидные нарушения** <i>Extrapyramidal disorders**</i>	3 (1,3)	6 (5,1)	12 (14,1)	6 (9,5)	<0,001	Риск поздних двигательных расстройств резко возрастает <i>Risk of tardive movement disorders increases sharply</i>
Острая задержка мочи <i>Acute urinary retention</i>	2 (0,9)	3 (2,5)	7 (8,2)	8 (12,7)	<0,001	Риск суммации антихолинергической нагрузки <i>Risk of cumulative anticholinergic burden</i>
Артериальная гипотензия <i>Arterial hypotension</i>	2 (0,9)	7 (5,9)	8 (9,4)	5 (7,9)	<0,001	Риск адrenoблолирующих эффектов <i>Risk of adrenoblocking effects</i>
Тромбоцитопения <i>Thrombocytopenia</i>	3 (1,3)	2 (1,7)	4 (4,7)	8 (12,7)	0,093***	Возможен кумулятивный миелосупрессивный эффект <i>Possible cumulative myelosuppressive effect</i>
Нейротоксичность <i>Neurotoxicity</i>	3 (1,3)	3 (2,5)	7 (8,2)	2 (3,2)	0,064***	Возможно суммирование седативного/токсического эффекта <i>Possible summation of sedative/toxic effect</i>
Кожные реакции <i>Skin reactions</i>	0 (0,0)	2 (1,7)	4 (4,7)	2 (3,2)	0,044	Риск аллергических реакций при комбинациях <i>Risk of allergic reactions with combinations</i>
Кровотечения <i>Bleeding</i>	1 (0,4)	2 (1,7)	3 (3,5)	4 (6,3)	0,111***	Комбинации могут повышать геморрагический риск <i>Combinations may increase hemorrhagic risk</i>

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data.

* Точный критерий Фишера для сравнения крайних групп (1 препарат vs ≥4 препаратов).

** В анализ включены все случаи экстрапирамидных нарушений (*n*=27); как впервые выявленные (*n*=15), так и случаи усиления ранее существовавшей симптоматики (*n*=12) на фоне психофармакотерапии.

*** Тенденция, не достигшая порога статистической значимости (*p*≥0,05).

* Fisher exact test for comparison of extreme groups (1 drug vs. ≥4 drugs).

** The analysis included all cases of extrapyramidal disorders (*n*=27), both newly diagnosed (*n*=15) and cases of exacerbation of pre-existing symptoms (*n*=12) during psychopharmacotherapy.

*** Trend not reaching the threshold of statistical significance (*p*≥0.05).

преобладают кардиоваскулярные (удлинение QTc – 124 случая), антихолинергические (острая задержка мочи – 61) и гематологические (кровотечения – 39, лейкопения – 36) события. Выявленное значительное количество случаев удлинения QTc согласуется с данными Р.Ф. Насыровой и соавт. (2024) о высокой распространенности этой НР при применении антипсихотиков [11]. В проведенном нами анализе на уровне классов формальная статистическая значимость ассоциации применения антипси-

хотиков с удлинением QTc не была достигнута, что, вероятно, обусловлено высокой фоновой частотой этого события у пациентов, получавших другие психотропные препараты, в частности, противоэпилептические средства, которые также способны влиять на интервал QTc. Эта ситуация иллюстрирует основное ограничение выбранного аналитического подхода: в условиях высокой распространенности комбинированной терапии (54,2%) разделение эффектов отдельных классов становится крайне затрудни-

тельным. Данные о случаях аритмий и внезапной смерти сопоставимы с результатами исследования М. Elsayed и соавт. (2021), показавшими, что антипсихотики и антидепрессанты нередко ассоциированы с нарушениями ритма [12]. Повышенная частота кровотечений у пациентов, получавших антидепрессанты, может быть объяснена их влиянием на серотониновую регуляцию тромбоцитов, что подтверждается работой J. Grech и соавт. (2022) [13]. Антихолинергические эффекты, включая острую задержку мочи и дисфагию / аспирационный синдром, ожидаемо коррелируют с антихолинергической нагрузкой, хорошо известной для многих психотропных препаратов, и согласуются с недавним исследованием L. Muglia и соавт. (2025), показавшим связь антихолинергических эффектов с дисфагией у госпитализированных пожилых пациентов [14].

Среди подтвержденных ассоциаций на уровне действующих веществ наиболее выраженными оказались гепатотоксичность карбамазепина (ОШ=14,00; 95% ДИ: 1,10–175,12), а также тромбоцитопения при применении хлорпромазина (ОШ=86,00). Для вальпроевой кислоты, несмотря на высокую точечную оценку ОШ (11,54), широкий ДИ (0,95–140,04) не позволил достичь статистической значимости, в связи с чем данная ассоциация отнесена к категории требующих подтверждения. Гематологическая токсичность вальпроатов хорошо документирована, включая развитие тромбоцитопении [15]. Аналогичные риски описаны в литературе для карбамазепина [1] и хлорпромазина [6, 9]. Поэтому при назначении этих препаратов обязателен лабораторный мониторинг показателей крови.

Риски, требующие подтверждения, такие как экстрапирамидные нарушения на фоне применения оланзапина (ОШ=65,67; 95% ДИ: 2,18–1975,71) или острая задержка мочи при приеме амантадина (ОШ=16,03; 95% ДИ: 0,53–486,10), характеризуются экстремально широкими ДИ, что отражает ограниченную статистическую мощность исследования. Аналогичные ассоциации установлены для тригексифенидила (тромбоцитопения, $p=0,006$; ОШ=4,27; 95% ДИ: 0,52–35,20), вальпроевой кислоты (артериальная гипотензия, $p=0,044$; ОШ=5,31; 95% ДИ: 1,01–27,89), галоперидола (артериальная гипотензия, $p=0,008$; ОШ=7,15; 95% ДИ: 1,48–34,52), амитриптилина (нейротоксичность, $p=0,001$; ОШ=9,02; 95% ДИ: 2,21–36,81) и перiciaзина (тромбоцитопения, ОШ=26,50), что также требует проверки в проспективных исследовани-

ях. Выявленные экстрапирамидные нарушения у пациентов, получающих противопаркинсонические препараты и антипсихотики, а также высокий риск поздних дискинезий подчеркивают актуальность взвешенного применения антихолинергических корректоров в соответствии с современными рекомендациями [16, 17].

Отметим, что большинство выявленных рисков отнесены к категории «риск, требующий подтверждения». Многие из них уже описаны в официальных инструкциях по медицинскому применению соответствующих лекарственных препаратов, но в рамках настоящего исследования эти ассоциации классифицированы как требующие подтверждения по следующим соображениям: ДИ для ОШ были крайне широкими, что обусловлено малым числом наблюдений в соответствующих подгруппах; расчет ОШ выполняли с поправкой Холдейна–Энскомба из-за наличия нулевых ячеек, что приводит к нестабильности точечных оценок; исследование носило поисковый характер, и поправки на множественные сравнения не применялись. Таким образом, отнесение рисков к категории «требующие подтверждения» отражает методологическую консервативность, а не отрицание клинической значимости этих ассоциаций. Совпадение выявленных сигналов с данными инструкций по медицинскому применению подтверждает чувствительность метода GTT и целесообразность его применения для активного фармаконадзора.

Особого внимания заслуживает распространенность комбинированной психофармакотерапии: ее получали 54,2% пациентов. Обнаружена выраженная ассоциация между количеством одновременно принимаемых психотропных препаратов и экстрапирамидных нарушений, острой задержки мочи и артериальной гипотензии ($p<0,001$). Частота нейротоксичности и тромбоцитопении имела тенденцию к росту, но не достигла статистической значимости ($p=0,064$ и $p=0,093$ соответственно). Эти тренды соответствуют аддитивному воздействию на дофаминовые, холинергические и адренергические системы [18, 19] и согласуются с данными М. Bidarolli и соавт. (ОШ=1,81 для одновременного приема ≥ 2 препаратов) [4]. Следует отметить, что в группе пациентов, получавших одновременно 3 препарата, частота экстрапирамидных нарушений (10,6%) оказалась выше, чем для получавших ≥ 4 препарата (6,3%). Данное наблюдение, вероятно, объясняется более частым назначением антихолинергических корректоров в группе с максимальной

комбинированной терапией, что могло маскировать экстрапирамидную симптоматику. Кроме того, малый размер подгруппы ($n=63$ для ≥ 4 препаратов) не позволяет исключить случайный характер данной вариации. В исследовании T.S.J. Iversen и соавт. (2018) также продемонстрировано, что комбинированная терапия антипсихотиками значительно увеличивает бремя НР в реальной клинической практике [19], что полностью совпадает с нашими наблюдениями. В то же время для ряда событий (удлинение QTc, судороги, падения) связи с количеством препаратов не выявлено, что указывает на ведущую роль конкретных препаратов или доз.

Таким образом, полученные данные подтверждают перспективность метода GTT для активного скрининга НР в психосоматических стационарах и поддерживают стратегию депрескрайбинга и регулярного пересмотра лекарственных схем у коморбидных пациентов. Дальнейшие проспективные исследования с включением оценки антихолинергической нагрузки и лекарственных взаимодействий позволят уточнить выявленные ассоциации, требующие подтверждения.

Ограничения исследования

Исследование имело ряд ограничений, определенных ретроспективным дизайном: не во всех случаях была возможность установить причинно-следственные связи, а уровень выявления НР всецело зависел от полноты и точности записей в медицинской документации. Использованный принцип доминирующего класса при первичной группировке НР хотя и позволяет избежать двойного учета, но неизбежно упрощает реальную картину и снижает точность оценки вклада отдельных классов препаратов. Малый размер некоторых подгрупп не позволил провести формальные статистические сравнения. Отказ от поправок на множественные сравнения, оправданный поисковым характером исследования, повышает вероятность ложноположительных результатов; все ассоциации, классифицированные как требующие подтверждения, должны рассматриваться исключительно как носящие поисковый характер. Формальную оценку межэкспертной согласованности не проводили, что может вносить элемент субъективности в идентификацию триггеров. Формализованный анализ межлекарственных взаимодействий не выполняли, хотя часть НР (например, экстрапирамидные симптомы у пациентов, получавших флувоксамин совместно с антипсихотика-

ми) может объясняться фармакокинетическими механизмами. Не проводили количественную оценку кумулятивной антихолинергической нагрузки по стандартизированным шкалам, так как это не являлось целью исследования.

Перечисленные ограничения не обесценивают полученные результаты, а определяют направления для будущих проспективных исследований, в которых должны быть предусмотрены унифицированный сбор данных, оценка межлекарственных взаимодействий, антихолинергической нагрузки, тяжести нарушений и обязательная валидация выявленных сигналов.

ВЫВОДЫ

1. Применение GTT в условиях психосоматического отделения многопрофильного стационара ($n=491$) позволило выявить НР у 87,2% (428 из 491) пациентов. Зарегистрировано 25 типов НР, наиболее частыми были нарушения со стороны сердца ($n=211$; 43,0% случаев), антихолинергические эффекты, проявляющиеся нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыводящих путей ($n=113$; 23,0%), и нарушения со стороны крови ($n=89$; 18,1%).

2. Комбинированная психофармакотерапия, зарегистрированная у 54,2% пациентов, является фактором риска развития антихолинергических, экстрапирамидных, гипотензивных и нейротоксических эффектов. Частота экстрапирамидных нарушений возрастала с 1,3% при монотерапии ($n=225$) до 14,1% при приеме 3 препаратов ($n=85$; $p<0,001$), острой задержки мочи – с 0,9 до 12,7% при приеме ≥ 4 препаратов ($n=63$; $p<0,001$), артериальной гипотензии – с 0,9 до 9,4% при приеме 3 препаратов ($p<0,001$). Риск значимо возрастает уже при приеме 2 препаратов ($n=118$): экстрапирамидные – 5,1%, острая задержка мочи – 2,5%, гипотензия – 5,9%.

3. Подтверждены известные ассоциации для классов препаратов: антипсихотики – экстрапирамидные симптомы ($p=0,003$); антидепрессанты – кровотечения ($p<0,001$); противоэпилептические препараты – гематологические нарушения (лейкопения $p<0,001$; тромбоцитопения $p<0,001$).

4. Выявлены ассоциации, требующие подтверждения в проспективных исследованиях: риск тромбоцитопении при терапии вальпроевой кислотой (ОШ=11,54; 95% ДИ: 0,95–140,04), тригексифенидилом ($p=0,006$; ОШ=4,27; 95% ДИ: 0,52–35,20) и перициазинном (ОШ=26,50; 95% ДИ: 2,85–246,60; $p=0,005$); риск гипотен-

зии при приеме вальпроевой кислоты ($p=0,044$; ОШ=5,31; 95% ДИ: 1,01–27,89) и галоперидола ($p=0,008$; ОШ=7,15; 95% ДИ: 1,48–34,52); кардиотоксичность прапипексола (нарушения ритма

сердца, $p=0,006$) и леводопы (внезапная смерть, $p=0,012$); а также нейротоксичность, ассоциированная с приемом амитриптилина ($p=0,001$; ОШ=9,02; 95% ДИ: 2,21–36,81).

Литература / References

1. Петелин ДС, Смолеевский АГ, Воель БА. Психофармакотерапия смешанных аффективных состояний при биполярном расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(2):103–8.
2. Petelin DS, Smoleevskiy AG, Volel' BA. Psychopharmacotherapy of mixed affective states in bipolar disorder. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(2):103–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124021103>
3. Оспанова АВ, Дмитриев АС, Винникова ИН и др. Клиника и дифференцированная психофармакотерапия больных органическим расстройством личности с психопатоподобным синдромом в условиях принудительного лечения. *Психическое здоровье*. 2019;(3):36–43.
4. Ospanova AV, Dmitriev AS, Vinnikova IN, et al. Clinical features and differential psychopharmacotherapy of patients with organic personality disorder with psychopathic-like syndrome in compulsory treatment. *Mental Health*. 2019;(3):36–43 (In Russ.). EDN: KBPQSC
5. Vaiman EE, Shnayder NA, Khasanova AK, et al. Pathophysiological mechanisms of antipsychotic-induced parkinsonism. *Biomedicines*. 2022;10(8):2010. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10082010>
6. Bidarolli M, Das B, Rawat VS, et al. Polypharmacy and anticholinergic burden scales in older adults: A cross-sectional study among psychiatric outpatients in a tertiary care hospital. *BMC Geriatr*. 2025;25(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05584-z>
7. Chow RTS, Whiting D, Favril L, et al. An umbrella review of adverse effects associated with antipsychotic medications: The need for complementary study designs. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;155:105454. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105454>
8. Sondh HK, Bishara D, Perera G, et al. Medications associated with dizziness or hypotension and adverse outcomes: An electronic health record study in older adults with dementia. *Age Ageing*. 2025;54(6):afaf154. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaf154>
9. Gutiérrez-Mendoza LM, Manias E, Nicholson P. Predictive values of trigger tools for identifying adverse events in hospitalized patients using a medical record review: A systematic review. *Int J Qual Health Care*. 2025;37(4):mzaf119. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzaf119>
10. Okkenhaug A, Aakhus E, Giskeødegård GF, et al. Mitigating risk in psychiatric hospital care for older adults by identifying adverse events with Global Trigger Tool for psychiatric patients. *Int J Risk Saf Med*. 2026;9246479251409028. <https://doi.org/10.1177/09246479251409028>
11. Noorda NMF, Salleveld BTGM, Langendijk WL, et al. Performance of a trigger tool for detecting adverse drug reactions in patients with polypharmacy acutely admitted to the geriatric ward. *Eur Geriatr Med*. 2022;13(4):837–47. <https://doi.org/10.1007/s41999-022-00649-x>
12. Sansone V, Paduano G, D'Emma MR, Pavia M. Assessment of the occurrence of adverse events through the global trigger tool in a university hospital in Italy. *Sci Rep*. 2025;15(1):23973. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-08617-8>
13. Насырова РФ, Кидяева АВ, Петрова ММ, Шнайдер НА. Антипсихотик-индуцированное удлинение интервала QT и развитие Torsade de Pointes у пациентов с психическими расстройствами: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):380–95.
14. Nasyrova RF, Kidyayeva AV, Petrova MM, Shnayder NA. Antipsychotic-induced QT interval prolongation and Torsade de Pointes in patients with mental disorders: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):380–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-410>
15. Elsayed M, Abdel-Kahaar E, Gahr M, et al. Arrhythmias related to antipsychotics and antidepressants: an analysis of the summaries of product characteristics of original products approved in Germany. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(5):767–75. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03049-x>
16. Grech J, Chan MV, Ochlin C, et al. Serotonin-affecting antidepressant use in relation to platelet reactivity. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(4):909–18. <https://doi.org/10.1002/cpt.2517>
17. Muglia L, Beccacece A, Soraci L, et al. Anticholinergic drug exposure is associated with prevalence, worsening and incidence of dysphagia among hospitalized older adults. *J Nutr Health Aging*. 2025;29(5):100507. <https://doi.org/10.1016/j.jnha.2025.100507>
18. Surineni K, Wells E, Schrader N, et al. Valproate-induced thrombocytopenia: A case report. *Cureus*. 2024;16(7):e65670. <https://doi.org/10.7759/cureus.65670>
19. Vanegas-Arroyave N, Caroff SN, Citrome L, et al. An evidence-based update on anticholinergic use for drug-induced movement disorders. *CNS Drugs*. 2024;38(4):239–54. <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01078-z>
20. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, et al. Medication-induced tardive dyskinesia: A review and update. *Ochsner J*. 2017;17(2):162–74. PMID: 28638290
21. Сычев ДА. Полипрагмазия и безопасность пациентов. *Медицинский алфавит*. 2015;2(9):52.
22. Sychev DA. Polypharmacy and patient safety. *Medical Alphabet*. 2015;2(9):52 (In Russ.). EDN: UDOPTX
23. Iversen TSJ, Steen NE, Dieset I, et al. Side effect burden of antipsychotic drugs in real life – impact of gender and polypharmacy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;82:263–71. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.11.004>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Андержанова А.А.* — планирование, дизайн, организация исследования; *Мелешкина Ю.А.* — сбор и анализ данных, написание раздела «Материалы и методы»; *Яковлев С.В.* — анализ и интерпретация результатов, написание раздела «Обсуждение»; *Журавлева М.В.* — участие в формулировке выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Лукина М.В.* — сбор и анализ данных, статистический анализ, написание раздела «Результаты», доработка финального варианта рукописи; *Балалаева М.А.* — статистический анализ, написание раздела «Введение», доработка финального варианта рукописи.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ (протокол от 23.01.2025 № 1).

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность коллективу психиатрического отделения для больных с сочетанной соматической и психической патологией ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ за содействие в предоставлении доступа к медицинской документации и консультационную поддержку при интерпретации клинических данных. Авторы благодарят Хайруллина Ильдара Индусовича за всестороннюю поддержку и руководство на этапах планирования и организации исследования.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Anastasia A. Anderzhanova* conceptualized the study, developed the research design, and organized the study. *Yulia A. Meleshkina* collected and analyzed data, and drafted the Materials and Methods section. *Sergey V. Yakovlev* analyzed and interpreted the results, and drafted the Discussion section. *Marina V. Zhuravleva* contributed to the formulation of conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. *Mariia V. Lukina* collected and analyzed data, performed statistical analysis, drafted the Results section, and revised the final manuscript. *Mariia A. Balalaeva* performed statistical analysis, drafted the Introduction section, and revised the final manuscript.

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee of the N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1 (Moscow City Health Department) (Protocol No. 1 dated January 23, 2025).

Acknowledgments. The authors express their sincere gratitude to the staff of the Psychiatric Department for Patients with Comorbid Somatic and Mental Pathology at N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1 (Moscow City Health Department) for their assistance in providing access to medical records and for consultative support in the interpretation of clinical data. The authors also thank Ildar I. Khairullin for his comprehensive support and guidance during the planning and organization of the study.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used in preparing this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Андержанова Анастасия Александровна, канд. мед. наук / **Anastasia A. Anderzhanova**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7463-8603>

Мелешкина Юлия Анатольевна / **Yulia A. Meleshkina**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3768-6731>

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор / **Marina V. Zhuravleva**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Яковлев Сергей Владимирович, д-р мед. наук, профессор / **Sergey V. Yakovlev**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7606-8608>

Лукина Мария Владимировна, канд. мед. наук / **Mariia V. Lukina**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0032-2651>

Балалаева Мария Александровна, канд. мед. наук / **Mariia A. Balalaeva**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-3297>

Поступила 05.03.2026

После доработки 05.06.2026

Принята к публикации 09.06.2026

Online first 25.08.2026

Received March 5, 2026

Revised June 5, 2026

Accepted June 9, 2026

Online first August 25, 2026