

Риск рабдомиолиза при терапии атипичными антипсихотиками: оценка сигналов безопасности

В.Ю. Скрыбин¹, Д.А. Сычев¹, С.И. Соколова², А.С. Серова³, М.В. Зузенков³

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Рабдомиолиз — редкое, но потенциально жизнеугрожающее осложнение, ассоциированное с приемом атипичных антипсихотиков.

Цель данного исследования — оценить ассоциацию между применением атипичных антипсихотиков и развитием рабдомиолиза на основе базы данных FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).

Материал и методы. Проведен диспропорциональный анализ сообщений о рабдомиолизе в FAERS (I квартал 2004 г. — IV квартал 2023 г.), рассчитаны коэффициенты отношения шансов сообщений (ROR) и медианное время до развития нежелательной реакции (Time to Onset, ТТО).

Результаты. Оланзапин продемонстрировал наиболее выраженную ассоциацию с рабдомиолизом (ROR = 4,02, 95%-ный доверительный интервал (CI): 3,72–4,35). Все препараты соответствовали типу раннего риска ($\beta < 1$). Госпитализация потребовалась более чем в 40 % случаев, летальность была минимальной при приеме арипипразола.

Заключение. Атипичные антипсихотики могут повышать риск рабдомиолиза, особенно в первые недели терапии. Полученные данные подчеркивают необходимость мониторинга пациентов и дальнейших исследований данного осложнения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атипичные антипсихотики, рабдомиолиз, нежелательные лекарственные реакции, FAERS, фармаконадзор, оланзапин, арипипразол, безопасность лекарственных средств

КОНТАКТЫ: Скрыбин Валентин Юрьевич, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556
Сычев Дмитрий Алексеевич, d.a.sychev.rmapo@rambler.ru, ORCID: 000-0002-4496-3680
Соколова Светлана Игоревна, sokolova.sveta5@mail.ru, ORCID: 0009-0005-7352-4686
Серова Анжелика Сергеевна, serova.a@gmail.com, ORCID: 0009-0002-3653-2263
Зузенков Макар Вадимович, zuzenkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1044-8293

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Скрыбин В.Ю., Сычев Д.А., Соколова С.И., Серова А.С., Зузенков М.В. Риск рабдомиолиза при терапии атипичными антипсихотиками: оценка сигналов безопасности // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 12–19. — DOI: 10.48612/psyph/tu5p-ntrb-x62h

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk of Rhabdomyolysis during Therapy with Atypical Antipsychotics: Evaluation of Safety Signals

V.Yu. Skryabin¹, D.A. Sychev¹, S.I. Sokolova², A.S. Serova³, M.V. Zuzenkov³

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Moscow Research and Practical Center on Addictions, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Rhabdomyolysis is a rare but potentially life-threatening complication associated with the use of atypical antipsychotics.

The **aim** of this study was to evaluate the association between the use of atypical antipsychotics and the development of rhabdomyolysis using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) data.

Material and Methods. A disproportionate analysis of reports of rhabdomyolysis in FAERS (Q1 2004 to Q4 2023) was performed, and reported odds ratios (ROR) and median time to adverse reaction (TTO) were calculated.

Results. Olanzapine showed the strongest association with rhabdomyolysis (ROR = 4.02, 95 % confidence interval (CI): 3.72–4.35). All medications corresponded to the early risk type ($\beta < 1$). Hospital admission was required in >40 % of cases, and mortality was less frequent when aripiprazole was administered.

Conclusion. Atypical antipsychotics may increase the risk of rhabdomyolysis, especially during the first weeks of therapy. The findings emphasize the need for patient monitoring and further research into this complication.

KEYWORDS: atypical antipsychotics, rhabdomyolysis, adverse drug reactions, FAERS, pharmacovigilance, olanzapine, aripiprazole, drug safety

CONTACTS: Skryabin Valentin Yurievich, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556
Sychev Dmitry Alexeevich, d.a.sychev.rmapo@rambler.ru, ORCID: 000-0002-4496-3680
Sokolova Svetlana Igorevna, sokolova.svet5@mail.ru, ORCID: 0009-0005-7352-4686
Serova Anzhelika Sergeevna, serova.a@gmail.com, ORCID: 0009-0002-3653-2263
Zuzenkov Makar Vadimovich, zuzenkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1044-8293

CITATION: Skryabin V.Yu., Sychev D.A., Sokolova S.I., Serova A.S., Zuzenkov M.V. Risk of rhabdomyolysis during therapy with atypical antipsychotics: Evaluation of safety signals // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2025. – No. 2. – Pp. 12–19. – DOI: 10.48612/psych/tu5p-ntrb-x62h [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Рабдомиолиз представляет собой жизнеугрожающее состояние, характеризующееся разрушением скелетных мышц с высвобождением внутриклеточных компонентов, включая миоглобин, калий и креатинкиназу, в системный кровоток. Это редкая, но клинически значимая нежелательная лекарственная реакция (НЛР), которая может приводить к тяжелым осложнениям, таким как острая почечная недостаточность, тяжелые электролитные нарушения (гиперкалиемия, гипокальциемия) и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) [1]. Хотя роль статинов, антипсихотических препаратов и некоторых противомикробных средств в развитии рабдомиолиза хорошо изучена, новые данные указывают на необходимость дальнейшего исследования недооцененных лекарственных факторов риска, включая широко применяемые психотропные препараты, такие как атипичные антипсихотики [2–4].

Атипичные антипсихотики составляют ключевую группу препаратов, используемых в терапии шизофрении, биполярного аффективного расстройства и других психических заболеваний. Они обладают высокой клинической эффективностью и меньшим риском экстрапирамидных осложнений по сравнению с типичными антипсихотиками [5, 6]. Однако их безопасность продолжает оставаться предметом активных дискуссий ввиду широкого спектра метаболических и сердечно-сосудистых нежелательных реакций [7]. В то время как влияние этих препаратов на массу тела, уровень глюкозы и липидный профиль детально изучено [8], их возможная роль в развитии

нервно-мышечных осложнений, включая рабдомиолиз, недостаточно исследована и остается вне фокуса большинства клинических работ. В литературе встречаются лишь отдельные сообщения о подобных случаях, в том числе связанных с применением оланзапина [9].

Недавние исследования в области фармаконадзора, основанные на анализе базы данных FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), выявили значимые ассоциации между возникновением рабдомиолиза и применением различных лекарственных средств, включая ингибиторы протонной помпы и противоэпилептические препараты [10–12]. В частности, диспропорциональный анализ показал повышенные коэффициенты отношения шансов сообщений (Reporting Odds Ratio, ROR) для таких препаратов, как лансопризол (ROR = 12,67) [12] и леветирацетам (ROR = 13,5) [13]. Эти данные подчеркивают необходимость более детального изучения лекарственной безопасности на основе реальных клинических наблюдений, поскольку клинические испытания часто не позволяют выявить редкие, но тяжелые НЛР, особенно при длительном применении препаратов или их комбинаций [10, 11].

Однако независимый вклад атипичных антипсихотиков в возникновение этого осложнения остается неясным [14]. В настоящее время оценка их влияния на нервно-мышечную систему проведена недостаточно полно. Например, многомерный анализ безопасности палиперидона, опубликованный в 2025 году, выявил неожиданные сигналы, такие как внезапная сердечная смерть и психосексуальные расстройства, но не включал оценку риска рабдомиолиза [15].

Аналогичным образом, ранее предполагалось, что миопатия является класс-специфическим эффектом ингибиторов протонной помпы, однако подобные исследования для атипичных антипсихотиков отсутствуют [14]. Этот пробел представляется особенно значимым, учитывая растущую распространенность применения этих препаратов и их возможные фармакокинетические взаимодействия с ингибиторами цитохрома P450, которые могут изменять их метаболизм и повышать токсичность [12, 13, 16].

Одним из наиболее эффективных инструментов для выявления редких и серьезных побочных эффектов лекарственных средств служит анализ данных фармаконадзора. В этом контексте особый интерес представляет база данных FAERS, содержащая миллионы отчетов о нежелательных реакциях, связанных с применением различных препаратов [17]. Этот ресурс широко используется для оценки профиля безопасности лекарственных средств, выявления новых сигналов риска и мониторинга частоты развития НЛР в рамках фармаконадзора. Данные FAERS позволяют изучать закономерности возникновения нежелательных реакций в реальной клинической практике, что делает их важным инструментом совершенствования системы лекарственной безопасности.

Целью настоящего исследования является количественная оценка ассоциации между применением различных атипичных антипсихотиков и развитием рабдомиолиза на основе данных FAERS. В рамках исследования проводится анализ времени до развития рабдомиолиза, частоты госпитализаций и уровня летальности при его возникновении на фоне приема различных атипичных антипсихотиков. Полученные данные позволят не только уточнить профиль безопасности данной группы препаратов, но и сформировать научно обоснованные рекомендации, направленные на оптимизацию клинической практики и снижение риска развития тяжелых осложнений у пациентов, получающих антипсихотическую терапию.

Материалы и методы

Источник данных и критерии отбора

Настоящее ретроспективное исследование основано на данных из базы FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Это общедоступный ресурс, содержащий добровольно представленные в FDA сообщения о НЛР, возникающих при применении лекарственных препаратов. База данных включает семь основных таблиц: демографические и административные сведения (demographic information, DEMO), информацию о нежелательных реакциях (adverse event information, REAC), клинические исходы (patient outcome information, OUTC), данные о лекарственных препаратах (drug information, DRUG), даты начала и окончания терапии (drug therapy date information, THER), источники сообщений (report source information, RPSR) и показания к применению (drug indication, INDI).

Для данного исследования были использованы ASCII-файлы FAERS за период с I квартала 2004 г.

по IV квартал 2023 г. Извлечение данных осуществлялось с помощью валидированного инструмента фармаконадзора OpenVigil 2.1 (<https://openvigil.sourceforge.net/>), который позволяет анализировать очищенные данные FAERS о лекарственных препаратах и связанных с ними НЛР [18].

Атипичные антипсихотики идентифицировали по международным непатентованным, торговым и химическим наименованиям. Для повышения точности выявления ассоциации между лекарственными средствами и НЛР в анализ включали только те препараты, которые в FAERS были обозначены как PS (Primary Suspect Drug — первично подозреваемый препарат).

Нежелательные реакции кодировали с использованием предпочитаемых терминов (Preferred Terms, PTs) Медицинского словаря нормативной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) версии 26.1. В проведенном нами исследовании для идентификации сообщений о рабдомиолизе был применен узкий поиск по стандартному запросу MedDRA — Rhabdomyolysis (Standardised MedDRA Query, SMQ).

Диспропорциональный анализ

Для количественной оценки взаимосвязи между применением атипичных антипсихотиков и развитием рабдомиолиза был выполнен диспропорциональный анализ на основе классической таблицы сопряженности 2×2. В ходе анализа рассчитывали коэффициент отношения шансов сообщений (Reporting Odds Ratio, ROR) с 95%-ным доверительным интервалом (confidence interval, CI) [19].

Коэффициент ROR определяли как отношение шансов сообщений о рабдомиолизе среди всех НЛР, зарегистрированных для конкретного антипсихотика, к аналогичному показателю для всех остальных препаратов в FAERS [19]. Ассоциация считалась статистически значимой, если нижняя граница 95%-ного доверительного интервала (CI) превышала 1,0.

Время до начала развития рабдомиолиза

Время до начала развития НЛР (Time to Onset, TTO) определяли как промежуток между датой начала терапии атипичными антипсихотиками (поле START_DT в файле THER) и датой возникновения нежелательного явления (поле EVENT_DT в файле DEMO), по аналогии с ранее проведенными исследованиями [20]. В анализ включали только сообщения, содержащие полные сведения о TTO; неполные, ошибочные или противоречивые записи исключали для обеспечения точности расчетов.

Для оценки динамики риска развития рабдомиолиза во времени применяли анализ на основе распределения Вейбулла (Weibull Shape Parameter, WSP), позволяющий оценить изменение вероятности возникновения НЛР на протяжении применения терапии.

Распределение Вейбулла характеризуется двумя параметрами:

1) параметр масштаба (α), который определяет временной диапазон возникновения события;

2) параметр формы (β), который характеризует изменение риска во времени.

В зависимости от значения параметра β распределение риска развития рабдомиолиза во времени может принимать три характерные формы: 1) риск выше в начале терапии и снижается со временем ($\beta < 1$, 95% CI < 1) — вероятность развития нежелательной реакции выше в начале терапии и уменьшается со временем;

2) постоянный риск ($\beta \approx 1$, 95% CI включает 1) — вероятность развития нежелательной реакции остается стабильной на протяжении всего периода наблюдения;

3) нарастающий риск ($\beta > 1$, 95% CI > 1) — вероятность развития нежелательной реакции увеличивается по мере продолжения терапии.

Статистический анализ

Для обобщения клинических характеристик пациентов с рабдомиолизом, связанным с применением атипичных антипсихотиков, был проведен описательный анализ на основе данных базы FAERS. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Шапиро — Уилка; поскольку распределение данных отличалось от нормального, для сравнения времени до развития рабдомиолиза при приеме различных атипичных антипсихотиков использовали критерий Крускала — Уоллиса.

Для оценки различий в исходах (включая частоту госпитализаций и летальность) между группами пациентов, принимавшими разные атипичные антипсихотики, применяли точный тест Фишера. Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,01$ с 95%-ными доверительными интервалами. Все статистические анализы проводили в программной среде R (версия 4.4.1).

Результаты

Частота и характеристика случаев рабдомиолиза при применении атипичных антипсихотиков

В период с I квартала 2004 г. по IV квартал 2023 г. в базе данных FAERS зарегистрировано 52 159 321 сообщение о нежелательных реакциях, связанных с применением атипичных антипсихотиков. Из них 2 360 случаев (0,0045 %) были ассоциированы с рабдомиолизом. Годовая динамика зарегистрированных случаев представлена на рисунке.

Среди атипичных антипсихотиков наибольшее количество сообщений о рабдомиолизе было связано с кветиапином ($n = 655$, 27,75 %), за ним следовали оланзапин ($n = 621$, 26,31 %), арипипразол ($n = 364$, 15,42 %), рисперидон ($n = 362$, 15,34 %), клозапин ($n = 290$, 12,29 %), zipрасидон ($n = 67$, 2,84 %) и зотепин ($n = 1$, 0,04 %).

Анализ демографических данных показал, что подавляющее большинство пациентов (≥ 80 %) с зарегистрированными случаями рабдомиолиза, ассоциированного с атипичными антипсихотиками, были в возрасте от 18 до 64 лет, что соответствует основной популяции, получающей антипсихотическую терапию. Во всех группах препаратов рабдомиолиз чаще диагностировался у мужчин, чем у женщин. По географическому распределению наибольшее число сообщений поступило из Европы и Северной Америки, что, вероятно, связано с более высокой активностью систем фармаконадзора в этих регионах.

Большинство сообщений о рабдомиолизе, связанном с применением атипичных антипсихотиков, поступили от врачей, других медицинских специали-

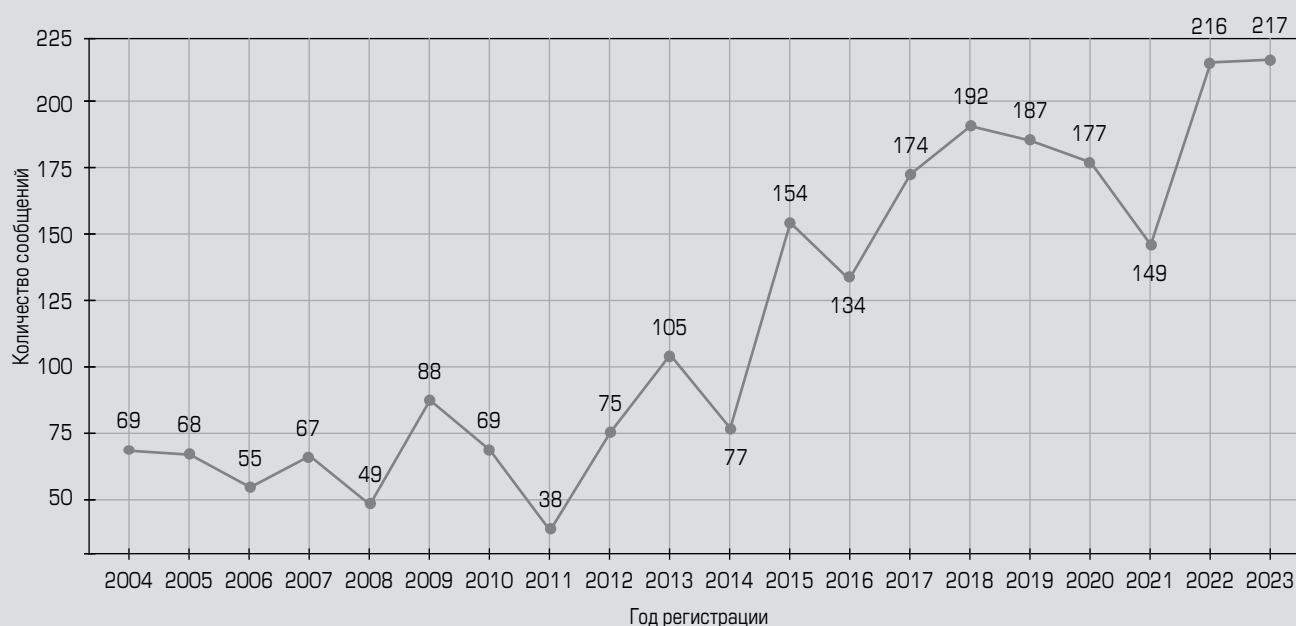


Рисунок. Динамика случаев рабдомиолиза, ассоциированного с приемом атипичных антипсихотиков

Figure. Trends in the incidence of rhabdomyolysis associated with atypical antipsychotics

стов и фармацевтов, что свидетельствует о высокой клинической значимости данного НЛР. Подробные клинические характеристики зарегистрированных случаев представлены в электронном приложении (см. табл. П1 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie3>).

Исходы рабдомиолиза: госпитализации, смертность и врожденные аномалии

Клинические исходы случаев рабдомиолиза, ассоциированного с применением атипичных антипсихотиков, значимо различались в зависимости от препарата (см. табл. П1 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie3>).

Наиболее частым исходом была «госпитализация или ее продление», частота которого превышала 40 % во всех группах препаратов и достигала 47,04 % при приеме рисперидона. Доля пациентов, у которых рабдомиолиз привел к жизнеугрожающему состоянию (LT), составила 15,11 % для кветиапина, 13,63 % для оланзапина и 13,58 % для клозапина. Смертельные исходы (DE) были зарегистрированы у 5,11 % пациентов, принимавших оланзапин, и 5,34 % — кветиапин. В то же время при приеме зипрасидона и арипипразола данный показатель оказался значительно ниже — 1,57 и 1,91 % соответственно. Летальность на фоне терапии арипипразолом была статистически значимо ниже по сравнению с летальностью при терапии оланзапином, кветиапином, рисперидоном и клозапином (точный тест Фишера, $p < 0,01$).

Примечательно, что врожденные аномалии (CA) отмечены только в 0,54 % случаев (при приеме оланзапина), тогда как для остальных препаратов такие исходы не отмечались.

Сообщения о возникновении рабдомиолиза поступали из разных источников. Наибольшее число сообщений поступило от врачей, особенно при приеме оланзапина (42,51 %) и зипрасидона (50,75 %). При этом кветиапин и клозапин имели наибольшую долю сообщений от других медицинских работников (21,83 и 27,24 % соответственно), а арипипразол — от пациентов (26,92 %).

Анализ сигналов безопасности и времени до развития рабдомиолиза

Анализ диспропорциональности выявил статистически значимые сигналы рабдомиолиза для нескольких атипичных антипсихотиков. Коэффициент отношения шансов сообщений (ROR) является показателем диспропорциональности, используемым в фармаконадзоре для выявления потенциальных сигналов безопасности. Значение $ROR > 1$ свидетельствует о возможной ассоциации препарата с нежелательной реакцией, тогда как статистическая значимость подтверждается, если 95% CI не включает 1.

Среди атипичных антипсихотиков наибольшие значения ROR были зарегистрированы для оланзапина ($ROR = 4,02$, 95% CI: 3,72–4,35), что свидетельствует о более выраженной связи данного препарата с развитием рабдомиолиза по сравнению с другими атипичными антипсихотиками. Далее по значению

коэффициента ROR следуют кветиапин ($ROR = 3,81$, 95% CI: 0,53–27,6), зипрасидон ($ROR = 2,76$, 95% CI: 2,19–3,49), рисперидон ($ROR = 2,12$, 95% CI: 1,91–2,35), арипипразол ($ROR = 2,00$, 95% CI: 1,8–2,21) и клозапин ($ROR = 1,47$, 95% CI: 1,31–1,64).

Анализ времени до начала развития (ТТО) рабдомиолиза показал значительные различия между атипичными антипсихотиками (см. табл. П2 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie3>). Клозапин имел самый длительный медианный период ТТО (595,0 дней, IQR: 82,5–2616,0 дней), в то время как наиболее короткий латентный период наблюдался при применении рисперидона (11,0 дней, IQR: 8,0–93,5 дней). Относительно длительный латентный период рабдомиолиза при приеме клозапина может быть обусловлен его фармакокинетическими особенностями, включая выраженный липофильный профиль, длительное накопление в тканях и медленный клиренс. Эти свойства могут приводить к постепенному нарастанию концентрации активных метаболитов, что теоретически может способствовать отсроченному развитию нежелательных реакций.

При анализе распределения Вейбулла все препараты продемонстрировали $\beta < 1$, что свидетельствует о постепенном снижении риска рабдомиолиза с течением времени.

Обсуждение

Настоящее исследование представляет собой крупнейший анализ реальных данных, посвященный ассоциации атипичных антипсихотиков с развитием рабдомиолиза. В отличие от отдельных клинических случаев и небольших когортных исследований, в этом анализе использовались данные фармаконадзора, что позволило охватить значительный массив сообщений из базы FAERS и выявить закономерности, которые могут иметь клиническое значение.

Анализ географического распределения показал, что наибольшее число сообщений о рабдомиолизе, связанном с применением атипичных антипсихотиков, поступило из Северной Америки и Европы. Это может быть связано с более высоким уровнем активности систем фармаконадзора в этих регионах, доступностью медицинской помощи и осведомленностью специалистов о возможных побочных эффектах [21].

Среди демографических характеристик пациентов, у которых был зарегистрирован рабдомиолиз, выявлено преобладание мужчин. Этот факт соответствует данным предыдущих исследований, в которых отмечалось, что мужчины подвержены более высокому риску повреждения скелетных мышц, что может быть обусловлено различиями в мышечной массе, метаболизме и гормональном фоне. Известно, что эстрогены обладают защитным эффектом, уменьшая повреждение миоцитов и регулируя метаболизм кальция в мышечных клетках [22]. В то же время необходимо учитывать возможное влияние этнических и генетических факторов, однако в рамках проведенного нами исследования их оценка была затруднена из-за ограниченной информации в базе данных FAERS.

Наибольшее число сообщений о рабдомиолизе было связано с применением кветиапина, однако это не обязательно указывает на более высокий риск данного осложнения при его приеме. Кветиапин является одним из наиболее часто назначаемых атипичных антипсихотиков, что может объяснять высокую абсолютную частоту сообщений [23]. Рабдомиолиз при применении антипсихотиков ранее описывался не только у пациентов, получавших атипичные антипсихотики, но и при приеме типичных антипсихотиков, особенно высокопотентных нейролептиков, таких как галоперидол. Клинические наблюдения показывают, что в ряде случаев рабдомиолиз возникал на фоне выраженной кататонии, нейролептического злокачественного синдрома или тяжелых дистонических реакций, что подтверждает возможную роль экстрапирамидных нарушений в его развитии. Однако в базе FAERS не проводилась прямая оценка риска рабдомиолиза при применении типичных антипсихотиков, что ограничивает возможность количественного сравнения этих групп препаратов. Однако полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на анализ частоты рабдомиолиза среди пациентов, получающих различные классы антипсихотиков.

Более надежным методом оценки ассоциации лекарственного средства с нежелательной реакцией служит диспропорциональный анализ. В проведенном нами исследовании наибольший коэффициент отношения шансов сообщений (ROR) был зарегистрирован для оланзапина, что свидетельствует о его наиболее выраженной ассоциации с рабдомиолизом. Значимые ассоциации также были выявлены для кветиапина, зипрасидона, рисперидона, арипипразола и клозапина, что указывает на необходимость дальнейшего изучения данного риска для всей группы атипичных антипсихотиков. Важно отметить, что официальные инструкции к препаратам содержат предупреждение о возможности рабдомиолиза лишь для некоторых из них, тогда как полученные нами данные свидетельствуют о том, что этот побочный эффект может быть характерен для более широкого антипсихотики различных классов.

Анализ времени до развития рабдомиолиза показал значительные различия между препаратами. Наиболее короткий латентный период наблюдался при применении рисперидона, тогда как наибольший — при применении клозапина. Последний факт может быть обусловлен фармакокинетическими особенностями клозапина, такими как высокая липофильность, накопление в тканях и длительный период полувыведения, что может способствовать отсроченному развитию нежелательных реакций. Интересно, что хотя все исследованные препараты продемонстрировали паттерн «раннего риска» ($\beta < 1$), что подразумевает более высокую вероятность развития реакции в начале терапии с последующим снижением риска, медианное время до развития рабдомиолиза для оланзапина и клозапина составило 174 и 595 дней соответственно. Это означает, что в случае выбора этих препаратов опасное осложнение может возникать и при длительном применении, а не только в первые недели лечения. Таким образом,

несмотря на общий тренд к снижению риска со временем, для отдельных атипичных антипсихотиков (таких как оланзапин и клозапин) сохраняется вероятность развития рабдомиолиза и на более поздних этапах терапии. Данный факт подчеркивает необходимость тщательного мониторинга состояния пациентов в начальный период лечения.

Неожиданным результатом стало выявление случаев врожденных аномалий у пациентов, принимавших оланзапин, тогда как для других атипичных антипсихотиков подобных сообщений не зарегистрировано. Хотя частота таких случаев была низкой, данный факт требует дополнительного изучения. Ранее проведенные эпидемиологические исследования выявили возможную ассоциацию оланзапина с повышенным риском некоторых врожденных аномалий. В частности, одно исследование, проведенное в США, показало тенденцию к увеличению общего риска врожденных пороков развития при приеме оланзапина во время беременности, хотя статистическая значимость этих данных оставалась неопределенной [24]. В другом исследовании, охватывавшем пять скандинавских стран и США, был выявлен повышенный риск выявления расщелины верхней губы у новорожденных, чьи матери получали оланзапин во время беременности [25]. Несмотря на отсутствие окончательных доказательств тератогенного эффекта данного препарата, полученные нами данные подтверждают необходимость осторожного подхода при назначении оланзапина женщинам репродуктивного возраста.

Рабдомиолиз, связанный с приемом атипичных антипсихотиков, в большинстве случаев требовал госпитализации или ее продления, что подчеркивает клиническую значимость данного осложнения. Хотя рабдомиолиз может протекать бессимптомно или в легкой форме, он представляет серьезную угрозу из-за риска развития острой почечной недостаточности. Полученные нами данные показали, что частота летальных исходов варьировалась в зависимости от препарата, причем арипипразол был ассоциирован с самым низким уровнем летальности. Возможное объяснение этого феномена может быть связано с фармакологическими особенностями арипипразола, такими как частичный агонизм D2-рецепторов, низкая аффинность к H1-гистаминовым рецепторам и относительно мягкое влияние на серотониновую и дофаминовую нейротрансмиссию [26].

Патофизиологические механизмы рабдомиолиза, вызванного атипичными антипсихотиками, остаются недостаточно изученными. Среди возможных механизмов рассматриваются нарушение проницаемости мембран мышечных клеток, блокады 5-HT_{2A}- и D2-рецепторов, влияющих на метаболизм глюкозы, а также повышение содержания внутриклеточного кальция, приводящее к активации протеолитических ферментов и повреждению миоцитов [27]. Дополнительным фактором риска может быть индуцированная антипсихотиками экстрапирамидная симптоматика, включая мышечную ригидность и дистонию, приводящая к повышенной нагрузке на скелетные мышцы. Длительное напряжение мышц может способствовать повреждению миоцитов

и высвобождению их содержимого в кровоток. Однако точную степень влияния экстрапирамидного синдрома (ЭПС) на риск рабдомиолиза установить трудно, поскольку в базе FAERS отсутствуют детальные клинические данные. Интересно, что рабдомиолиз наблюдался не только при применении препаратов с высокой вероятностью экстрапирамидных нарушений, но и при приеме атипичных антипсихотиков, характеризующихся низким риском выраженных ЭПС, что может указывать на наличие других патогенетических механизмов. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на оценку взаимосвязи между выраженностью ЭПС и риском рабдомиолиза.

Данное исследование, основанное на анализе данных реальной клинической практики, имеет определенные ограничения. База FAERS содержит спонтанные сообщения о нежелательных реакциях, что чревато рядом систематических ошибок, связанных с избирательностью и неполнотой отчетов. Кроме того, из-за отсутствия в сообщениях информации о дозах препаратов, сопутствующей патологии и лекарственных взаимодействиях невозможно установить точную причинно-следственную связь между приемом атипичных антипсихотиков и развитием рабдомиолиза. В частности, остается неясной роль одновременного применения лекарственных средств, ранее ассоциированных с рабдомиолизом, таких как ингибиторы протонной помпы и противосудорожные средства, в повышении риска данного осложнения. Несмотря на эти ограничения,

проведенное нами исследование выявило важные закономерности, которые необходимо учитывать при оценке безопасности терапии атипичными антипсихотиками.

Заключение

Исследование показало, что применение атипичных антипсихотиков может сопровождаться развитием рабдомиолиза. Полученные данные свидетельствуют о том, что врачи, назначающие препараты этой группы, должны учитывать возможность развития такого осложнения и обеспечивать тщательный мониторинг состояния пациентов, особенно на начальных этапах терапии. Необходимо заранее информировать пациентов о потенциальных симптомах рабдомиолиза (мышечная слабость, миалгия, потемнение мочи и др.) и четко инструктировать их о нужных действиях при появлении подобных признаков. При развитии симптоматики, подозрительной на рабдомиолиз, требуется немедленно прервать прием препарата и провести лабораторное обследование (оценку уровня креатинфосфокиназы, миоглобина, электролитов и функции почек). Эти меры позволят своевременно выявить и купировать рабдомиолиз, что снижает риск тяжелых последствий и повышает безопасность терапии. В дальнейшем необходимы дополнительные исследования для более глубокого понимания факторов риска и механизмов развития рабдомиолиза, ассоциированного с приемом атипичных антипсихотиков.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Федорова А.А., Кутепов Д.Е., Зубарев А.В. и др. Рабдомиолиз: что нового в диагностике и лечении? // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 2. – С. 102–109.
2. Montastruc J.L. Rhabdomyolysis and statins: A pharmacovigilance comparative study between statins // Br J Clin Pharmacol. – 2023. – Vol. 89 (8). – Pp. 2636–2638. – <https://doi.org/10.1111/bcp.15757>
3. Rodríguez Fernández L., Martín Asenjo M., González Fuentes R. Rhabdomyolysis and antipsychotics // Med Clin (Barc). – 2019. – Vol. 153 (4). – Pp. 179–180. – <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.10.035>
4. Teng C., Baus C., Wilson J.P., et al. Rhabdomyolysis associations with antibiotics: A pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) // Int J Med Sci. – 2019. – Vol. 16 (11). – Pp. 1504–1509. – <https://doi.org/10.7150/ijms.38605>
5. Сиволап Ю.П. Типичные и атипичные антипсихотики: насколько существенны различия? // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 11. – С. 125–129.
6. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
7. Wei Xin Chong J., Hsien-Jie Tan E., Chong CE., et al. Atypical antipsychotics: A review on the prevalence, monitoring, and management of their metabolic and cardiovascular side effects // Ment Health Clin. – 2016. – Vol. 6 (4). – Pp. 178–184. – <https://doi.org/10.9740/mhc.2016.07.178>
8. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потопов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
9. Skryabin V.Y., Zastrozhin M., Sychev D.A. Olanzapine-associated rhabdomyolysis: A case report // Cureus. – 2021. – Vol. 13 (1). – Art. e12568. – <https://doi.org/10.7759/cureus.12568>
10. Altbainawi A.F., Alfaraj L.A., Alharbi A.A., et al. Association between proton pump inhibitors and rhabdomyolysis risk: A post-marketing surveillance using FDA adverse event reporting system (FAERS) database // Ther Adv Drug Saf. – 2023. – Vol. 14. – Art. 20420986231154075. – <https://doi.org/10.1177/20420986231154075>
1. Fedorova A.A., Kutepov D.E., Zubarev A.V. i dr. Rabdomyoliz: chto novogo v diagnostike i lechenii? // Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik. – 2020. – № 2. – S. 102–109.
2. Montastruc J.L. Rhabdomyolysis and statins: A pharmacovigilance comparative study between statins // Br J Clin Pharmacol. – 2023. – Vol. 89 (8). – Pp. 2636–2638. – <https://doi.org/10.1111/bcp.15757>
3. Rodríguez Fernández L., Martín Asenjo M., González Fuentes R. Rhabdomyolysis and antipsychotics // Med Clin (Barc). – 2019. – Vol. 153 (4). – Pp. 179–180. – <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.10.035>
4. Teng C., Baus C., Wilson J.P., et al. Rhabdomyolysis associations with antibiotics: A pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) // Int J Med Sci. – 2019. – Vol. 16 (11). – Pp. 1504–1509. – <https://doi.org/10.7150/ijms.38605>
5. Sivolap Ju.P. Tipichnye i atipichnye antipsihotiki: naskol'ko sushhestvenny razlichija? // Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2018. – T. 118, № 11. – S. 125–129.
6. Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv (dokazatel'naja medicina – klinicheskij praktike) / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – 1073 s.
7. Wei Xin Chong J., Hsien-Jie Tan E., Chong CE., et al. Atypical antipsychotics: A review on the prevalence, monitoring, and management of their metabolic and cardiovascular side effects // Ment Health Clin. – 2016. – Vol. 6 (4). – Pp. 178–184. – <https://doi.org/10.9740/mhc.2016.07.178>
8. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhenskij M.Ja., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnye jeffekty sovremennoj antipsihoticheskoy farmakoterapii // Social'naja i klinicheskaja psikiatrija. – 2008. – T. 18, № 3. – S. 75–90.
9. Skryabin V.Y., Zastrozhin M., Sychev D.A. Olanzapine-associated rhabdomyolysis: A case report // Cureus. – 2021. – Vol. 13 (1). – Art. e12568. – <https://doi.org/10.7759/cureus.12568>
10. Altbainawi A.F., Alfaraj L.A., Alharbi A.A., et al. Association between proton pump inhibitors and rhabdomyolysis risk: A post-marketing surveillance using FDA adverse event reporting system (FAERS) database // Ther Adv Drug Saf. – 2023. – Vol. 14. – Art. 20420986231154075. – <https://doi.org/10.1177/20420986231154075>

11. Deng Z., Wang S., Wu C. Rhabdomyolysis associated with newer-generation anti-seizure medications (ASMs): A real-world retrospective and pharmacovigilance study // *Front Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1197470. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1197470>
12. Sun Y., Zhang A., Zuo M. et al. A pharmacovigilance study of association between proton-pump inhibitors and rhabdomyolysis event based on FAERS database // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2024. – Vol. 39 (2). – Pp. 289–296. – <https://doi.org/10.1111/jgh.16411>
13. Yinan G., Guangming G., Guangyu G. et al. Real-world analysis of levetiracetam-associated rhabdomyolysis: Insights from the FDA adverse event reporting system // *Expert Opin Drug Saf.* – 2024. – Vol. 8. – Pp. 1–12. – <https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2421340>
14. Mitsuboshi S., Hamano H., Kuniki Y. et al. Proton pump inhibitors and rhabdomyolysis: Analysis of two different cross-sectional databases // *Ann Pharmacother.* – 2023. – Vol. 57 (11). – Pp. 1255–1263. – <https://doi.org/10.1177/10600280231156270>
15. Lou S., Cui Z., Ou Y. et al. A multidimensional assessment of adverse events associated with Paliperidone Palmitate: A real-world pharmacovigilance study using the FAERS and JADER databases // *BMC Psychiatry.* – 2025. – Vol. 25 (1). – Art. 52. – <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06493-0>
16. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № S1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
17. Sakaeda T., Tamon A., Kadoyama K. et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System // *Int J Med Sci.* – 2013. – Vol. 10 (7). – Pp. 796–803. – <https://doi.org/10.7150/ijms.6048>
18. Böhm R., von Hehn L., Herdegen T. et al. OpenVigil FDA – Inspection of U.S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(6). – Art. e0157753. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157753>
19. Rothman K.J., Lanes S., Sacks S.T. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2004. – Vol. 13 (8). – Pp. 519–23. – <https://doi.org/10.1002/pds.1001>
20. Cui Z., Cheng F., Wang L. et al. A pharmacovigilance study of etoposide in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, what does the real world say? // *Front Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1259908. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1259908>
21. Khan M.A.A., Hamid S., Babar Z.U.D. Pharmacovigilance in high-income countries: Current developments and a review of literature // *Pharmacy (Basel).* – 2023. – Vol. 11 (1). – Art. 10. – <https://doi.org/10.3390/pharmacy11010010>
22. Pellegrino A., Tiidus P.M., Vandenboom R. Mechanisms of estrogen influence on skeletal muscle: Mass, regeneration, and mitochondrial function // *Sports Med.* – 2022. – Vol. 52 (12). – Pp. 2853–2869. – <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01733-9>
23. Kelly M., Dornan T., Pringsheim T. The lesser of two evils: A qualitative study of quetiapine prescribing by family physicians // *CMAJ Open.* – 2018. – Vol. 6 (2). – Pp. E191–E196. – <https://doi.org/10.9778/cmajo.20170145>
24. Huybrechts K.F., Hernández-Díaz S., Patomo E. et al. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations // *JAMA Psychiatry.* – 2016. – Vol. 73 (9). – Pp. 938–946. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1520>
25. Huybrechts K.F., Straub L., Karlsson P. et al. Association of in utero antipsychotic medication exposure with risk of congenital malformations in Nordic countries and the US // *JAMA Psychiatry.* – 2023. – Vol. 80 (2). – Pp. 156–166. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.4109>
26. Олейчик И.В., Баранов П.А., Шишковская Т.И. Применение атипичного антипсихотика третьего поколения арипипразола (Зилакса®) в лечении депрессивных состояний, развившихся в рамках шизофрении: исследование эффективности и безопасности // *Психиатрия.* – 2023. – Т. 21 (3). – С. 6–19. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-6-19>
27. Packard P., Price P., Hanson A. Antipsychotic use and the risk of rhabdomyolysis // *J Pharm Pract.* – 2014. – Vol. 27 (5). – Pp. 501–512. – <https://doi.org/10.1177/0897190013516509>
11. Deng Z., Wang S., Wu C. Rhabdomyolysis associated with newer-generation anti-seizure medications (ASMs): A real-world retrospective and pharmacovigilance study // *Front Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1197470. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1197470>
12. Sun Y., Zhang A., Zuo M. et al. A pharmacovigilance study of association between proton-pump inhibitors and rhabdomyolysis event based on FAERS database // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2024. – Vol. 39 (2). – Pp. 289–296. – <https://doi.org/10.1111/jgh.16411>
13. Yinan G., Guangming G., Guangyu G. et al. Real-world analysis of levetiracetam-associated rhabdomyolysis: Insights from the FDA adverse event reporting system // *Expert Opin Drug Saf.* – 2024. – Vol. 8. – Pp. 1–12. – <https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2421340>
14. Mitsuboshi S., Hamano H., Kuniki Y. et al. Proton pump inhibitors and rhabdomyolysis: Analysis of two different cross-sectional databases // *Ann Pharmacother.* – 2023. – Vol. 57 (11). – Pp. 1255–1263. – <https://doi.org/10.1177/10600280231156270>
15. Lou S., Cui Z., Ou Y. et al. A multidimensional assessment of adverse events associated with Paliperidone Palmitate: A real-world pharmacovigilance study using the FAERS and JADER databases // *BMC Psychiatry.* – 2025. – Vol. 25 (1). – Art. 52. – <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06493-0>
16. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryykin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennyye vzaimodejstviya preparatov, primenjaemyh v psixiatricheskoj praktike // *Sovremennaa Terapija Psichiceskih Rasstrojstv.* – 2019. – № S1. – S. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
17. Sakaeda T., Tamon A., Kadoyama K. et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System // *Int J Med Sci.* – 2013. – Vol. 10 (7). – Pp. 796–803. – <https://doi.org/10.7150/ijms.6048>
18. Böhm R., von Hehn L., Herdegen T. et al. OpenVigil FDA – Inspection of U.S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(6). – Art. e0157753. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157753>
19. Rothman K.J., Lanes S., Sacks S.T. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2004. – Vol. 13 (8). – Pp. 519–23. – <https://doi.org/10.1002/pds.1001>
20. Cui Z., Cheng F., Wang L. et al. A pharmacovigilance study of etoposide in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, what does the real world say? // *Front Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1259908. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1259908>
21. Khan M.A.A., Hamid S., Babar Z.U.D. Pharmacovigilance in high-income countries: Current developments and a review of literature // *Pharmacy (Basel).* – 2023. – Vol. 11 (1). – Art. 10. – <https://doi.org/10.3390/pharmacy11010010>
22. Pellegrino A., Tiidus P.M., Vandenboom R. Mechanisms of estrogen influence on skeletal muscle: Mass, regeneration, and mitochondrial function // *Sports Med.* – 2022. – Vol. 52 (12). – Pp. 2853–2869. – <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01733-9>
23. Kelly M., Dornan T., Pringsheim T. The lesser of two evils: A qualitative study of quetiapine prescribing by family physicians // *CMAJ Open.* – 2018. – Vol. 6 (2). – Pp. E191–E196. – <https://doi.org/10.9778/cmajo.20170145>
24. Huybrechts K.F., Hernández-Díaz S., Patomo E. et al. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations // *JAMA Psychiatry.* – 2016. – Vol. 73 (9). – Pp. 938–946. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1520>
25. Huybrechts K.F., Straub L., Karlsson P. et al. Association of in utero antipsychotic medication exposure with risk of congenital malformations in Nordic countries and the US // *JAMA Psychiatry.* – 2023. – Vol. 80 (2). – Pp. 156–166. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.4109>
26. Olejchik I.V., Baranov P.A., Shishkovskaja T.I. Primenenie atipichnogo antipsihotika tret'ego pokolenija aripiprazola (Zilaksera®) v lechenii depressivnyh sostojanij, razvivshijsja v ramkah shizofrenii: issledovanie jeffektivnosti i bezopasnosti // *Psixiatrija.* – 2023. – Т. 21 (3). – С. 6–19. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-6-19>
27. Packard P., Price P., Hanson A. Antipsychotic use and the risk of rhabdomyolysis // *J Pharm Pract.* – 2014. – Vol. 27 (5). – Pp. 501–512. – <https://doi.org/10.1177/0897190013516509>