

Побочные эффекты классических нейролептиков и клозапина

Неврологические
Сердечно-сосудистые
Антихолинергические
Со стороны дыхательной системы
Желудочно-кишечные
Офтальмологические
Гематологические
Эндокринные
Аллергические
Проconvulsивные
Психические

Неврологические: экстрапирамидная симптоматика

- Самые частые (до 60% пациентов) и наиболее тягостные побочные эффекты классических нейролептиков
- Нейролептический паркинсонизм (до 20%)
- Акатизия, тасикинезия, акайрия (до 30%)
- Дискинезии: окулогирные кризы, тортиколис, синдром Куленкамппфа-Тарнова (до 10%)
- Поздние дискинезии (до 5%)

Корректоры экстрапирамидной симптоматики

(Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств.

п/р В.Н.Краснова, И.Я.Гуровича, 1999. Утверждено приказом МЗ и СР РФ от 06.08.1999)

Название препарата	Среднесуточные дозы
Бенактизин (амизил)	3 - 8 мг
Бипериден (акинетон)	2 - 10 мг
Толперизон (мидокалм)	100 - 450 мг
Тригексифенидил (циклодол)	5 - 20 мг

Купирование неблагоприятных явлений нейролептической терапии

*(Стандарты/протоколы оказания помощи больным шизофренией.
п/р В.Н.Краснова, И.Я.Гуровича, С.Н.Мосолова, А.Б.Шмуклера, 2006)*

Нежелательное явление	Рекомендуемая терапия
Острая дистония	5-10 мг биперидена (акинетон) или дифенилгидрамин (димедрол) 50-75 мг
ЭПС	Тригексифенидил (циклодол) 2-12 мг, бипериден (акинетон) 5-10 мг
Акатизия	Пропранолол (индерал) 10-20 мг, бипериден (акинетон) 5-10 мг
ЗНС	Отмена нейролептика. Детоксикационная, инфузионная и гомеостатическая терапия
Поздняя дискинезия	По возможности прекращение приема нейролептика. Витаминотерапия С, Е. Продолжение лечения атипичным антипсихотиком

Корректоры острых экстрапирамидных расстройств

(Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2ed. APA, 2004.)

Название препарата	Суточные дозы	Показания
Бензатропин	0,5 - 6 мг	Акатизия, дистония, паркинсонизм
Тригексифенидил (циклодол)	1 - 15 мг	Акатизия, дистония, паркинсонизм
Амантадин (мидантан)	100 - 300 мг	Акатизия, паркинсонизм
Пропранолол (анаприлин)	30 - 90 мг	Акатизия
Лоразепам	1 - 6 мг	Акатизия
Дифенгидрамин (димедрол)	25 - 50 мг	Акатизия, дистония, паркинсонизм

Злокачественный нейролептический синдром: распространенность и факторы риска (Maudsley Prescribing Guidelines, 2012)

- Ранее - 1-3% пациентов, получавших классические нейролептики. Сейчас - 0.01-0.02%. При применении атипичных антипсихотиков смертность от ЗНС может быть ниже, чем смертность при применении классических нейролептиков, но симптоматика ЗНС одинакова при применении любых препаратов. Периодически описываются случаи развития ЗНС в результате применения антидепрессантов и лития. Риск развития ЗНС увеличивается при комбинации антипсихотиков и СИОЗС, антипсихотиков и ингибиторов АХЭ
- Факторы риска: использование высокопотентных классических нейролептиков, быстрое увеличение или резкое снижение дозировок антипсихотиков, резкая отмена антихолинергических препаратов, наличие органической патологии ЦНС, психомоторное возбуждение, болезнь Паркинсона, алкоголизм, гипертиреозидизм, дегидратация организма

Последствия ЗНС и причины смерти

- Ранее смертность составляла 20 - 40%. В настоящее время ~ 10%
- Рабдомиолиз, острая почечная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, легочная эмболия, пневмония, отек легких, ДВС-синдром, инфаркт миокарда, острая печеночная недостаточность
- Потенциальные последствия ЗНС: когнитивные нарушения различной степени выраженности вплоть до развития деменций, паркинсонизм, атаксия

Злокачественный нейролептический синдром: облигатные симптомы по критериям DSM-IV-TR

Table: DSM IV-TR Diagnostic Criteria for Neuroleptic Malignant Syndrome

Rigidity and increased temperature

At least two of the following need to be present:

Diaphoresis

Dysphagia

Tremor

Incontinence

Altered consciousness

Mutism

Tachycardia

Blood pressure change

Leukocytosis

Muscle enzyme elevations (eg, elevated CPK 33%.)

CPK = creatinine phosphokinase.

- Мышечная ригидность
- Гипертермия

Минимум два признака из:

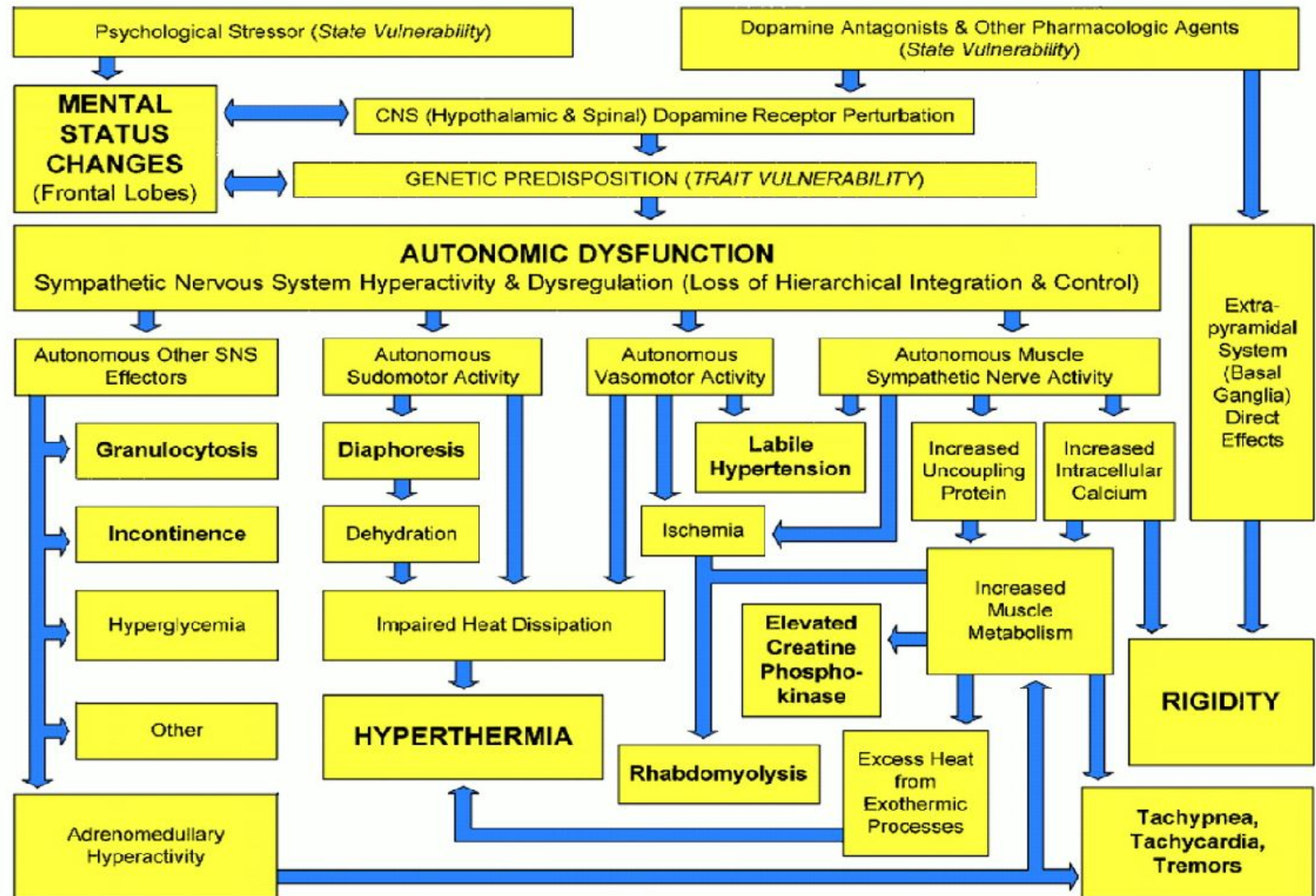
- Потливость
- Дисфагия
- Тремор
- Недержание мочи
- Нарушение сознания
- Мутизм
- Тахикардия
- Колебания АД
- Лейкоцитоз
- Повышение уровня креатинкиназы

Злокачественный нейрорептический синдром: факультативные симптомы

- **Экстрапирамидная симптоматика:** акинезия, акатизия, дистония (блефароспазм, окулогирный криз), дизартрия, гиперрефлексия, нистагм
- **Вегетативные нарушения:** тахипноэ, слюнотечение, обложенный язык, сухость слизистых, пониженный тургор кожи
- **Психические нарушения:** спутанность, делирий, онейроид, отдельные кататонические расстройства, кататонический ступор
- **Лабораторные показатели:** гипер- или гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, увеличение уровня АЛТ и АСТ

Патофизиология ЗНС

FIGURE 1. Pathophysiology Cascade in Neuroleptic Malignant Syndrome



Терапия злокачественного нейролептического синдрома

(Maudsley Prescribing Guidelines, 2012)

- В условиях психиатрического стационара: отмена антипсихотиков, мониторинг температуры тела, пульса, артериального давления. Назначение бензодиазепинов - лоразепам внутримышечно
- В условиях соматического отделения, палаты интенсивной терапии: регидратация, бромкриптин + дантролен, седация бензодиазепинами, искусственная вентиляция легких, леводопа, апоморфин и карбамазепин, симптоматические средства. Возможность проведения ЭСТ для купирования психоза
- Возобновление антипсихотической терапии: минимальный срок отмены антипсихотиков при развитии ЗНС - 5 дней. Возобновление антипсихотической терапии с минимальной дозы и очень медленным увеличением дозировки с мониторингом температуры тела, пульса, артериального давления. Назначение препарата другой химической структуры или антипсихотиков с низким аффинитетом к D-рецепторам (клозапин, кветиапин, арипипразол). В будущем - избегать назначения пролонгированных антипсихотиков и высокопотентных классических нейролептиков

Дантролен



- Дантролен (Dantrolene, Dantrium, Sodium) – миорелаксант для купирования злокачественной гипертермии, злокачественного нейролептического синдрома, мышечного гипертонуса при церебральном параличе, рассеянном склерозе, постинсультного гипертонуса, серотонинового синдрома
- Механизм действия: блокада внутриклеточных кальциевых каналов миоцитов за счет блокады рианодиновых рецепторов, торможение нервно-мышечной передачи, уменьшение концентрации внутриклеточного кальция
- Способ применения и дозы: перорально из расчета 4-8 мг/кг в день, разделенные на 3-4 приема; внутривенно с 1 мг/кг постепенно увеличивая дозу до общей дозы 10 мг/кг. Максимальная суточная доза - 400 мг.
- Побочные эффекты: головная боль, головокружение, слабость, тошнота, рвота, диарея. Редко - угнетение дыхания, остановка дыхания.
- Форма выпуска: сухая субстанция по 0,02 г во флаконах с приложением 60 мл растворителя (1 мл раствора содержит 0,33 мг (333 мкг) препарата (нельзя растворять препарат в изотоническом растворе натрия хлорида и 5 % растворе глюкозы); капсулы, содержащие по 25; 50 и 100 мг препарата.

Бромокриптин

(Инструкция по применению препарата для специалистов (с сокр.))

- Фармакологическое действие: стимулятор центральных и периферических D2-дофаминовых рецепторов (производное алкалоида спорыньи), ингибитор секреции пролактина. В высоких дозах стимулирует дофаминовые рецепторы полосатого тела, черного ядра мозга, гипоталамуса и мезолимбической системы. Оказывает противопаркинсоническое действие.
- Показания: нарушения менструального цикла, женское бесплодие, аменорея, вторичная гиперпролактинемия на фоне приема ЛС (например, некоторых психоактивных ЛС); предменструальный синдром, пролактиномы, болезнь Паркинсона и постэнцефалитический паркинсонизм
- Противопоказания: артериальная гипертензия в послеродовом периоде, эссенциальный и семейный тремор, хорея Геттингтона, **эндогенные психозы**, артериальная гипертензия
- Побочные действия: тошнота, рвота, головокружение; редко - ортостатическая гипотензия. Запоры, сонливость, головная боль, психомоторное возбуждение, галлюцинации, психозы, дискинезия, снижение остроты зрения, сухость во рту, заложенность носа, аллергические реакции, кожная сыпь, судороги в икроножных мышцах.
- Способ применения и дозы: внутрь, во время еды, максимальная суточная доза - 100 мг.

Сердечно-сосудистые побочные эффекты нейролептиков

- Гипотензия, ортостатическая гипотензия, ортостатический коллапс (хлорпромазин, тизерцин, хлопротиксен, клозапин)
- Гипертензия (эглонил)
- Тахикардия
- Брадикардия (парентеральное введение трифтазина и галоперидола)
- Изменения ЭКГ, пролонгация интервала QTc (галоперидол, тиоридазин)

Риск возникновения пролонгации интервала QTc при антипсихотической терапии (Maudsley Prescribing Guidelines, 2010)

Неизвестно	Отсутствие риска	Низкий	Умеренный	Высокий
Зуклопентиксол	Арипипразол	Амисульпирид	Аминазин	Галоперидол
Трифлуперазин	Палиперидон	Клозапин	Илоперидон	Тимозид
Типотиазин		Флупентиксол	Мелперон	Сертиндол
Локсапин		Флуфеназин	Кветиапин	
		Перфеназин	Зипразидон	
		Оланзапин	Зотепин	
		Рisperидон		
		Сульпирид		

од увеличенного QTc более 200 мс и последующие более высокие значения QTc являются неблагоприятными. Данные о безусловной связи между QTc и более высокими значениями QTc противоречивы, однако данные более высокие значения пролонгации QTc четко ассоциированы с осложнениями. является фактором более высокого риска возникновения желудочковых аритмий, потенциально летального антипсихотиком, включая такие препараты, как сульпирид, способные вызывать пролонгацию QTc, которая

Физиологические факторы риска пролонгации интервала QTc
и возникновения аритмий
(*Maudsley Prescribing Guidelines, 2010*)

Кардиологические	Метаболические	Другие
Брадикардия	Гипокалиемия	Повышенная физическая нагрузка
ИБС	Гипокальциемия	Стрессы
ГЛЖ	Гипомагниемия	Нервная анорексия
Миокардит		Детский или старческий возраст
		Женский пол

Непсихотропные лекарственные препараты,
связанные с пролонгацией интервала QT
(*Maudsley Prescribing Guidelines, 2010*)

Антибиотики	Противомаларийные	Антиаритмические	Другие
Эритромицин	Хлороквин	Квинидин	Амантадин
Кларитромицин	Мефлоквин	Дисопирамид	Циклоспорин
Ампициллин	Кинин	Прокаинамид	Дифенгидрамин
Ко-тримаксозол		Соталол	Гидроксизин
Пентамидин		Амиодарон	Никардипин
		Бретилийум	Тамоксифен

Побочные эффекты со стороны дыхательной системы

- Набухание слизистой носа и затрудненное дыхание (алифатические производные)
- Гипостатическая пневмония (при длительной терапии аминазином ослабленных больных)
- Случаи угнетения дыхания фенотиазинами у больных ХОБЛ

Антихолинергические побочные эффекты

- Частота встречаемости 10 ... 50% при терапии аминазином, тиоридазином, клозапином
- Когнитивные расстройства, сонливость, спутанность сознания до делирия, нарушение аккомодации, ксеростомия, тахикардия, запоры, задержка мочи или недержание мочи
- Противопоказания: закрытоугольная глаукома, аденома простаты

Побочные эффекты со стороны ЖКТ

- Фенотиазиновый гепатит с частотой 0.1 ... 0.5%. Побочный эффект не зависит от дозы аминазина !
- Желтуха, слабость, анорексия, лихорадка, боль в животе, зуд кожи, ахоличный стул, потемнение мочи. Печень обычно не увеличена. Умеренное повышение трансаминаз.

Офтальмологические побочные эффекты

- Пигментные отложения в глазных тканях: в хрусталике, радужной оболочке, склере
- Пигментная ретинопатия, помутнение роговицы (аминазин в высоких дозах, тиоридазин)

Гематологические побочные эффекты

- Лекарственные лейкопения и агранулоцитоз с частотой 0.5 ... 1% при терапии аминазином, тиоридазином и клозапином
- Токсическое действие нейролептиков на костный мозг. Угнетение пролиферации гранулоцитарного ростка кроветворения

Эндокринные побочные эффекты

- Нарушения углеводного обмена в виде гипергликемии вследствие угнетения секреции инсулина (фенотиазины)
- Гиперпролактинемия

Антипсихотики и риск развития гиперпролактинемии (Maudsley Prescribing Guidelines, 2010)

Отсутствие риска	Низкий	Умеренный	Высокий риск
Зипразидон	Зипразидон	Промазин	Амисульпирид
Азенапин	Азенапин		Хлорпромазин
Сертиндол	Сертиндол		Флупентиксол
Клозапин	Оланзапин		Флуфеназин
Илоперидон			Галоперидол
Кветиапин			Локсапин
Сертиндол			Палиперидон
Арипипразол			Перфеназин
Бифепрунокс			Тимозид
			Рisperидон
			Сульпирид
			Трифлуперазин
			Зотепин
			Зуклопентиксол

Препараты группы высокого риска вызывают выраженную гиперпролактинемию и могут вызывать последующее развитие нарушений менструального цикла, галактореи, бесплодия, рака молочной железы, пролактиномы и остеопороза.

Сексуальные побочные эффекты антипсихотиков

(Maudsley Prescribing Guidelines, 2010)

Препарат	Описание эффекта
Фенотиазины	Гиперпролактинемия и холинолитические эффекты. Задержка оргазма даже при низких дозах, невозможность эякуляции при более высоких дозах. Наибольшие проблемы при применении тиоридазина, который снижает уровень тестостерона. Развитие приапизма при назначении тиоридазина, рисперидона и аминазина (вследствие блокады альфа-1 рецепторов).
Тиоксантены	Невозможность испытать сексуальное возбуждение, аноргазмия.
Галоперидол	Схожие эффекты с фенотиазинами. Холинолитические эффекты менее выражены.
Оланзапин	Менее выражены сексуальные эффекты из-за слабого влияния на уровень пролактина. Угроза редкого развития приапизма
Рisperидон	Блокада периферических альфа-1 адренорецепторов ведет к частому развитию нарушений эякуляции, например, к ретроградной эякуляции. Угроза редкого развития приапизма
Сульпирид/ Амисульпирид	Возможно развитие гиперпролактинемии.
Кветиапин	Не влияет на уровень пролактина. Потенциально, связан с низким риском сексуальных эффектов, но данные противоречивы.
Клозапин	Блокада периферических альфа-1 адренорецепторов, холинолитические эффекты. Не влияет на уровень пролактина.
Арипипразол	Не влияет на уровень пролактина и не блокирует альфа-1 адренорецепторы. Нет данных о побочных сексуальных эффектах. Улучшает сексуальное функционирование после перевода с приема другого антипсихотика.

Корректирующая терапия сексуальных расстройств, индуцированных приемом антипсихотиков (Maudsley Prescribing Guidelines, 2010)

Препарат	Группа	Расстройство	Побочные эффекты
Алпростадил	Простагландин	Эректильная дисфункция	Болевой с-м, гипотензия, приапизм
Амантадин	Дофаминовый агонист	Индукционное пролактином снижение сексуального влечения и возбуждения	Рецидив психотической с-ки, тошнота, рвота, диспепсия, бессонница, аллергическая сыпь
Бетанехол	Холиномиметик	Снижение сексуального влечения и аноргазмия, вследствие наличия холинолитических ПЭ	Тошнота, рвота, брадикардия, потливость, нарушение аккомодации
Бромкриптин	Дофаминовый агонист	Индукционное пролактином снижение сексуального влечения и возбуждения	Рецидив психотической с-ки, тошнота, рвота, диспепсия
Бупропион	СИОЗНаД	Сексуальная дисфункция, аноргазмия при назначении СИОЗС	Инсомния, тремор
Буспирон	5НТ1а агонист		Тошнота, цефалгия, головокружение
Ципрогептадин	5НТ2 антагонист		Седация, инверсия аффекта
Силденафил	Ингибитор фосфодиэстеразы	Эректильная дисфункция любой этиологии. Аноргазмия у женщин. Эффективен при гиперпролактинемии	Цефалгия, головокружение, заложенность носа
Иохимбин	Центральный и периферический альфа2 блокатор	Эректильная дисфункция, снижение либидо, аноргазмия. Сексуальная дисфункция при назначении СИОЗС	Тревога, тошнота, тремор, гипертензия, потливость

Аллергические побочные эффекты

- Фотосенсибилизация, эритема (аминазин, тиоридазин)
- Буллезные дерматиты (аминазин)
- Аллергические ангины (тизерцин)

Проконвульсивные эффекты нейролептиков

- Развиваются у препаратов со слабым антипсихотическим действием с частотой не более 1%. Предрасполагающий фактор - судороги, эпилептические припадки в анамнезе
- При терапии клозапином риск развития судорог самый высокий и , в зависимости от дозы, составляет 1 ... 4%

Побочные эффекты со стороны психики

Нейролептические депрессии

Антипсихотики и патология печени (*Psychotropic Drug Directory*, 2007)

Низкий риск	Умеренный	Высокий риск
Амисульпирид	Клозапин	Зотепин
Арипипразол	Локсапин	
Флупентиксол	Оланзапин	
Галоперидол	Фенотиазины	
Тимозид	Кветиапин	
Сульпирид	Рисперидон	
Зипразидон	Сертиндол	
Зуклопентиксол		

Для препаратов групп умеренного и высокого риска нарушения функции печени существенно увеличивают их плазменные концентрации.

Амисульпирид, сульпирид и палиперидон не метаболизируются печенью. При нарушениях функции печени не требуется коррекция их дозировок.

Антипсихотики и патология почек (*Psychotropic Drug Directory*, 2007)

Низкий риск	Умеренный	Высокий риск
Локсапин	Арипипразол	Амисулипирид
Сертиндол	Бутирофеноны	Рисперидон
	Клозапин	Сульпирид
	Оланзапин	Зотепин
	Фенотиазины	
	Кветиапин	
	Тиоксантены	
	Зипразидон	

Для препаратов группы высокого риска нарушения функции почек значительно увеличивают их период полувыведения. Арипипразол, сертиндол и зипразидон не требуют коррекции дозировок даже при выраженных нарушениях функции почек.

Атипичные антипсихотики и седативный эффект

- Амисульприд
- Арипипразол
- Зипразидон
- Сертиндол

Арипипразол
Зипразидон

- Не обладают седативным эффектом
- Описано развитие преходящего «синдрома активации» после начала терапии
- Возможно развитие акатизии, бессонницы, тревоги, беспокойства, состояния повышенной энергии

Риск побочных эффектов атипичных антипсихотиков

*(Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd ed.
American Psychiatric Association, 2004.)*

Побочный эффект	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин	Экспразидон	Абилифай
Экстрапирамидные расстройства	Очень низкий	Низкий/ умеренный	Низкий	Очень низкий	Низкий	Низкий
Сонливость	Высокий	Низкий	Низкий	Высокий	Низкий	Умеренный
Ортостатическая гипотония и тахикардия	Высокий	Умеренный	Низкий	Умеренный	Низкий	Низкий
Нарушения сердечной проводимости	Низкий	Высокий	Низкий	Низкий	Умеренный	Низкий
Антихолинергические эффекты	Высокий	Низкий	Умеренный	Низкий	Низкий	Низкий
Ожирение и метаболические нарушения	Высокий	Умеренный	Высокий	Умеренный	Низкий	Низкий
Гиперпролактинемия и нарушения половой функции	Низкий	Высокий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий
Элокачественный нейролептический синдром	Низкий	Низкий	Низкий	Редко	Редко	Не описан