

Побочные эффекты антипсихотических препаратов

- Связанные с основным фармакодинамическим механизмом – D2 или D2/5HT2 антагонизм
- Связанные с вторичными нейрохимическими эффектами (блокада M1-, альфа1-, H1-рецепторов)
- Эффекты, не зависящие от дозы
 - Реакции гиперчувствительности
 - Аллергические (псевдоаллергические) реакции
- Неспецифические

Вегетативная регуляция

| Орган | Парасимпатическая система | Симпатическая система |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Сердце | Брадикардия, сн. сокр. | Тахикардия, усил. сокр. |
| Артериальное давление | Снижение | Повышение |
| Сосуды | | |
| Сердца | Сужение | Расширение |
| Мозга | Расширение | Сужение |
| Внутренних органов | | Сужение |
| Кожи | | Сужение |
| Половых органов | Расширение | Сужение |
| Ск. мускулатуры | | Расширение |
| Бронхи | Сужение | Расширение |
| Железы бронхов | Усиление секр. | Снижение секр. |
| Мускулатура зрачка | Сокр. кольц.мышцы (сужение) | Сокр.рад.мышцы (расширение) |
| Гладкие мышцы | | |
| Желудка и кишечника | Усилен. сокращения | Снижен. сокр. |
| Мочевого пузыря | Сокращение | Расслабление |
| Сфинктера моч. пузыря | Расслабление | Сокращение |
| Мозг. слой надпочечников | | Усиление секреции |
| Поджелудочная железа | Усиление секреции | |
| Слюнные железы | Усиление секреции | Усиление секреции |
| Потовые железы | | Усиление секреции |

Основные побочные эффекты антипсихотических препаратов

- **Седация** - выражена на начальном этапе; через несколько недель обычно развивается толерантность
- **Ортостатическая гипотензия** - может развиваться толерантность
- **Антихолинергические эффекты** - нечеткость зрения, сухость во рту, запор, задержка мочи
- **Кардиологические эффекты** - тахикардия, \uparrow QT
- **Эндокринные эффекты** - повышение секреции пролактина (галакторея, аменорея, остеопороз, гинекомастия), половая дисфункция
- **Увеличение веса, метаболические нарушения**
- **Холестатическая желтуха**
- **Дерматологические реакции** - сыпь, фотосенсибилизация
- **Агранулоцитоз, лейкопения**
- **Набухание слизистой носа**
- **Гипотермия**
- **Неврологические нарушения**

Центральные нарушения, возникающие при использовании нейролептиков

- Экстрапирамидные расстройства:
 - Острые
 - Хронические (поздняя дискинезия)
- Злокачественный нейролептический синдром
- Нейролептическая депрессия
- Апато-адинамические состояния (вторичные негативные симптомы)
- Седативное действие
- Стимулирующее действие
- Судорожный синдром
- Нейролептический психоорганический синдром

Экстрапирамидные синдромы (ЭПС)

Острые

- развиваются в первые дни – недели лечения
- зависят от дозы
- обратимы при снижении дозы или отмене

- Острая дистония
- Акатизия
- Лекарственный паркинсонизм

Хронические

- развиваются через месяцы – годы терапии
- не зависят от дозы
- как правило, необратимы

- Поздняя дискинезия
- Поздняя акатизия
(не сопровождается дистрессом)

Экстрапирамидные побочные эффекты

| СИНДРОМ | СИМПТОМАТИКА | ПЕРИОД МАКС ПРОЯВЛЕНИЙ | ВЕРОЯТНЫЙ МЕХАНИЗМ | ЛЕЧЕНИЕ |
|---|--|---|--|---|
| Острая дистония | Спазм мышц языка, лица, шеи, спины; может напоминать судороги или истерию | 1-5 дней | Неизвестен | Антипаркинсоники эффективны и способствуют диагностике |
| Акатизия | Двигательное беспокойство; <i>не</i> тревога или агитация | 5-10 дней | Неизвестен | Снижение дозы или смена препарата. Антипаркинсоники, бензодиазепины или пропранолол |
| Паркинсонизм | Брадикинезия, ригидность, тремор, маскообразное лицо, скованная походка | 5-30 дней | ДА антагонизм | Антипаркинсоники эффективны |
| ЗНС | Кататония, ступор, лихорадка, нестабильное АД, миоглобинемия. Возможен летальный исход | Недели; может сохраняться достаточно долго после отмены нейролептикас | ДА антагонизм может иметь значение | Немедленная отмена нейролептика, дантролен или бромокриптин. Антипаркинсоники неэффективны |
| Периоральный тремор (синдром «кролика») | Периоральный тремор (может быть поздний вариант паркинсонизма) | Месяцы или годы после начала лечения | Неизвестен | Антипаркинсоники часто эффективны |
| Поздняя дискинезия | Дискинезии орально-лицевой области, хореоатетоз или дистония | Месяцы или годы после начала лечения (хуже при отмене) | Гипотетически гиперактивность ДА структур | Важна профилактика; эффективность лечения сомнительна |

Острая дистония

- Острые дистонические и пароксизмальные дискинетические реакции болезненные спазмы мышц языка, лица, шеи, спины; могут напоминать судороги или истерию
- Появляются в первые дни лечения
- Патогенез
 - вероятно следствие блокады ДА рецепторов в нигростриальной системе
- Терапия
 - Введение корректора
 - бипериден (акинетон) до 5 мг per os или в/м
 - тригексифенидил (циклодол) 2-4 мг per os
 - дифенгидрамин (димедрол) 50-75 мг per os или в/м, в/вПри необходимости повторить через 30 минут
 - Лоразепам 1-2 мг в/в медленно (при ларингоспазме)
 - В дальнейшем – либо смена препарата, либо присоединение холинолитика per os в течение 1-2 мес.

Акатизия

- Двигательное беспокойство, неусидчивость
внутренний дискомфорт
 - дифференциальный диагноз: тревога, ажитация
 - Появляется через 5-10 дней приема препарата
 - Патогенез
 - неизвестен, вероятно, имеет значение блокада ДА рецепторов в нигростриальной системе
 - Терапия (в зависимости от мощности АП, наличия паркинсонизма)
 - снижение дозы нейролептика
 - бипериден (акинетон) до 12 мг/день
 - пропранолол по 10-40 мг 2-4 р. в день per os
 - бензодиазепины – клоназепам по 0,5 мг 2 р. в день
- При неэффективности – переход на ААП

Лекарственный паркинсонизм

- Паркинсоноподобная симптоматика
 - акинезия, брадикинезия
 - ригидность «зубчатое колесо»
 - тремор
- Время появления нейролептического паркинсонизма
 - акинезия 1 день
 - скованность 3-7 день
 - типичный паркинсонизм 2-4 неделя
- Патогенез
 - прямое следствие блокады D2 рецепторов в нигростриальной системе
- Терапия:
 - снижение дозы нейролептика
 - применение корректоров
 - тремор – пропранолол по 10-40 мг 2-4 раза в день per os
 - При неэффективности – переход на атипик

Корректоры нейролептического паркинсонизма

| Препарат | Суточная доза (мг) | Путь – кратность введения |
|-------------------------------|--------------------|--|
| Бипериден (акинетон) | 2-10 | Per os, в/мышечно 3-4 раза |
| Тригексифенидил (циклодол) | 5-20 | Per os- 1-3 раза |
| Дифенгидрамин (димедрол) | 25-50 | Per os, в/мышечно, в/венно 1-3 раза |
| Толперизон (мидокалм) | 100-450 | Per os, в/мышечно, в/венно 1-3 раза |

С изменениями и дополнениями по материалам клинического руководства «Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств» под Ред. Проф. В.Н.Краснова и проф. И.Я.Гуровича, Москва, 1999г.

Профилактика ЭПС

- Лекарственный анамнез
- Выбор атипичного антипсихотика
- Адекватная титрация (step-up)
- Начало терапии с малых доз (острая дистония в анамнезе)
- Оценка факторов риска развития поздней дискинезии
- Применение антихолинергических препаратов с профилактической целью ***не обосновано и нецелесообразно***, за исключением первичного применения высокопотентных ТН:
 - Снижение антипсихотического эффекта
 - Побочные эффекты (антихолинергический синдром, когнитивные нарушения)
 - Зависимость
 - Повышение риска развития поздней дискинезии ?

Поздняя дискинезия

- Непроизвольные сокращения мышц языка, лица, туловища, конечностей
- Появляется через месяцы – годы после начала приема препаратов
 - у 20% пациентов, принимающих традиционные нейролептики более 5 лет
 - при приеме атипичных антипсихотиков – значительно реже
- Патогенез:
 - хроническая блокада ДА рецепторов
 - увеличение количества/плотности ДА рецепторов (пресинаптических ?), их гиперчувствительность
- Факторы риска:
 - Пожилой возраст – Аффективные расстройства
 - Женский пол – «Органические» знаки
 - Прием антихолинергических препаратов ?

Поздняя дискинезия – терапия

Терапия малоэффективна

Антихолинергические корректоры не работают

- Переход на ААП, в выраженных случаях – на клозапин
- Витамин Е 400-1200 мг/день
- Агонисты ГАМК
 - Баклофен 20-120 мг/день
 - Вальпроат 500-1200 мг/день
- Блокаторы кальциевых каналов
- Тиаприд

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

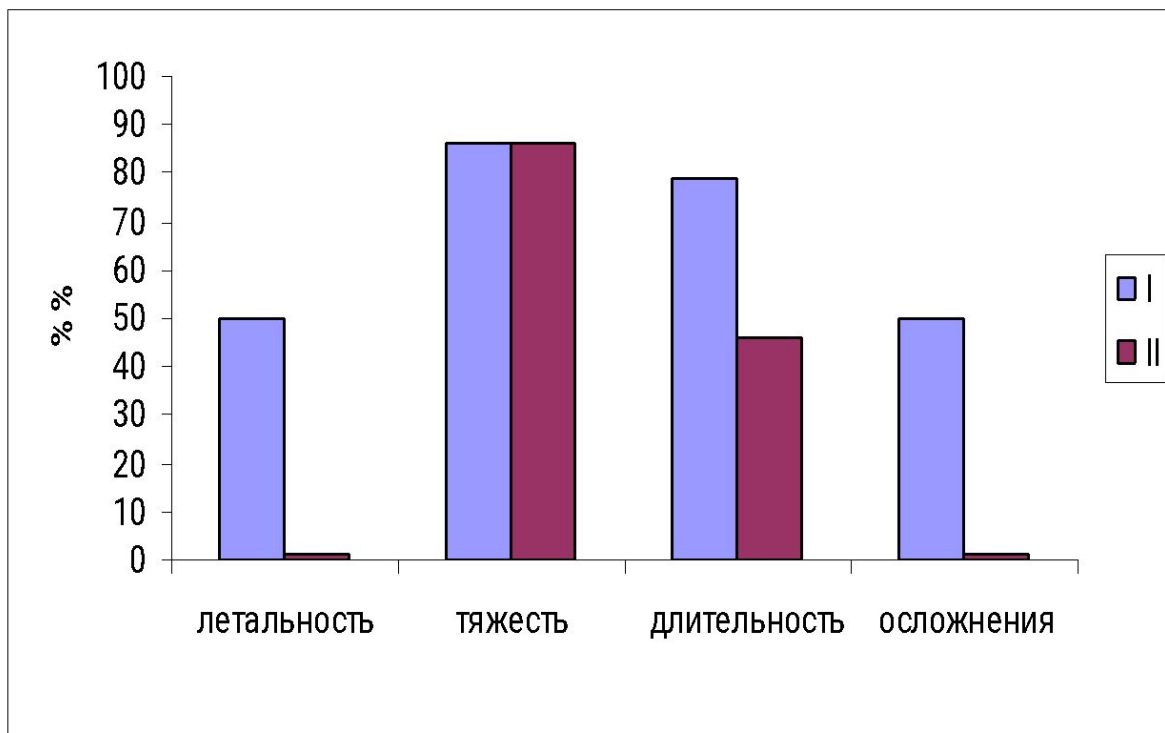
- Частота встречаемости от 0,02% до 3,32% принимающих нейролептики
- Мужчины=женщины
- Смертность при ЗНС
 - до 1980 гг. 28-30%
 - после 10-12%
- Наиболее часто: галоперидол, трифтазин, тиопроперазин, особенно в сочетании с ИМАО
- Органика встречается у 34% пациентов, перенесших ЗНС

DSM-IV критерии ЗНС

- А. Развитие выраженной мышечной ригидности, в том числе и кататонической, с одновременным повышением температуры тела на фоне нейролептической терапии
- В. Наличие двух или более следующих сопутствующих симптомов: потливость, нарушение глотания, тремор, нарушение мочеиспускания, изменение сознания от делириозного до коматозного, мутизм, тахикардия, повышение или нестабильность АД, лейкоцитоз, повышение активности креатинфосфокиназы
- С. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены развитием какого-либо неврологического заболевания (вирусный энцефалит, сосудистое или объемное поражение ЦНС), а также приемом других препаратов, которые могут давать сходную с ЗНС симптоматику (фенциклидин, амфетамины, ингибиторы МАО, блокаторы дофаминергических структур и др.)
- Д. Симптомы группы А и В не должны быть следствием психопатологических состояний, протекающих с кататонической симптоматикой (кататоническая форма шизофрении, аффективные расстройства с кататонической симптоматикой)

Лечение ЗНС

- Немедленная отмена препарата
- Инфузионная терапия
- Бромокриптин
- Дантролен
- Антипиретики, миорелаксанты, бензодиазепины



инфузионная терапия

+

бромокриптин (7,5-60мг)
дантролен (1-2 мг/кг)

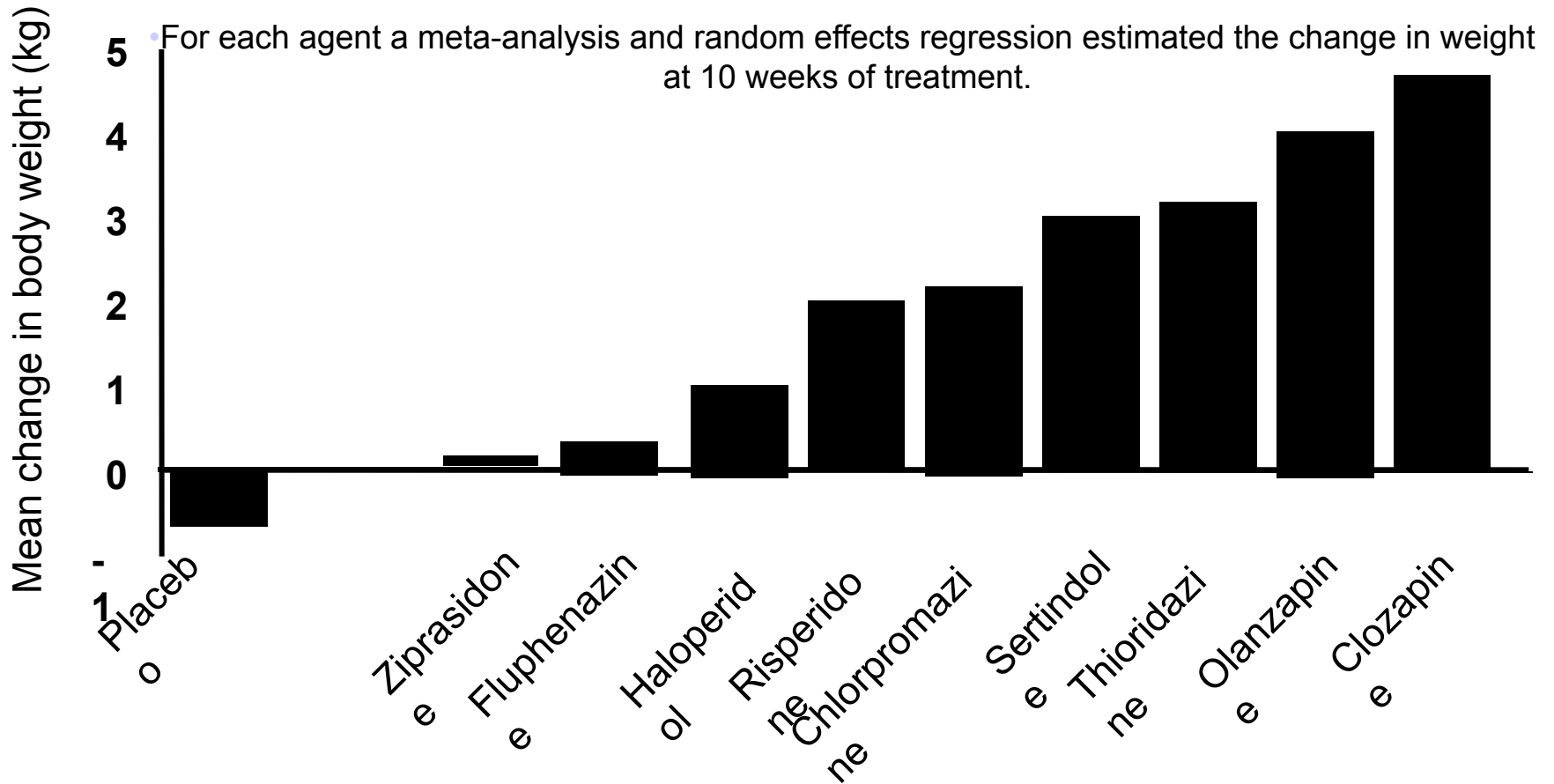
**Эффективность ЭСТ
50-80%**

Передозировка

- *Симптомы* – угнетение ЦНС, гипотензия, судороги, лихорадка (гипотермия), изменения на ЭКГ, антихолинергические проявления
- *Лечение* – промывание желудка, энтеросорбенты, диазепам в/в, коррекция гипотензии, аминостигмин (при отравлении нейростимуляторами с выраженными антихолинергическими свойствами)
- *Летальный исход* – достаточно редко, обычно при сочетании с алкоголем или препаратами, угнетающими ЦНС
Наибольший риск – тиоридазин (QT)

ESTIMATED MEAN WEIGHT GAIN AT 10 WEEKS

- A comprehensive literature search identified 78 studies that included data on weight change in patients treated with a specific antipsychotic.



Allison
DB,
and
newer

Mentor JL, Heo
antipsychoti
CS : a -
meta

M, et al: Weight gain associated with
Analysis. AJP, conventional
1999

Коррекция соматических побочных эффектов антипсихотиков

Основа профилактики – анамнез

Ортостатическая гипотензия

- Обильное питье, умеренная физ. нагрузка, наблюдение
- Дигидроэрготамин до 6 мг/день

Антихолинергический синдром

- Симптоматически (частое питье, диета, слабительные)
- Задержка мочи – дистигмин 2,5-5 мг/день
- Тяжелая степень – аминостигмин парентерально

Коррекция соматических побочных эффектов антипсихотиков

Удлинение интервала QT

- ЭКГ обследование в динамике
- Лекарственные взаимодействия
- $QTc > 500$ мсек или увеличение $QTc > 60$ мсек – смена препарата

Метаболический синдром

- Диета
- Смена препарата
- Ведение пациента совместно с интернистами

Мониторинг безопасности при терапии ААП

- Сбор анамнеза, в т.ч. семейного
- ИМТ
- Глюкоза крови
- Липиды, холестерин крови
- Артериальное давление, пульс
- ЭКГ

Клозапин

- Формула крови, ЭЭГ

Взаимодействие антипсихотических препаратов

- Антациды, циметидин – снижение всасывания антипсихотиков
- Антихолинергические, антигистаминные, антиадренергические препараты – аддитивные эффекты
- Антигипертензивные средства – усиление гипотензии
- ИМАО – усиление гипотензии
- Антидепрессанты (ТЦА, СИОЗС) – повышение концентрации антипсихотиков; антипсихотики могут повышать концентрацию ТЦА
- Оральные контрацептивы – повышение концентрации антипсихотиков

Взаимодействие антипсихотических препаратов

- Курение – снижение концентрации антипсихотиков
- Антиконвульсанты, барбитураты – снижение концентрации антипсихотиков
- Препараты, угнетающие ЦНС – усиление седативного эффекта
- Стимуляторы – обострение психоза
- Бромокриптин – обострение психоза
- Леводопа – отсутствие эффекта
- Литий – риск ЗНС, нейротоксичность
- Дигоксин – повышение всасывания дигоксина
- Варфарин – снижение концентрации варфарина