

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.
Мочевое 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	Антипаркинسونики эффективны и способствуют диагностике
Акатизия	Двигательное беспокойство; <i>не</i> тревога или агитация	5-10 дней	Неизвестен	Снижение дозы или смена препарата. Антипаркинسونики, бензодиазепины или пропранолол
Паркинсонизм	Брадикинезия, ригидность, тремор, маскообразное лицо, скованная походка	5-30 дней	ДА антагонизм	Антипаркинسونики эффективны
ЗНС	Кататония, ступор, лихорадка, нестабильное АД, миоглобинемия. Возможен летальный исход	Недели; может сохраняться достаточно долго после отмены нейролептиков	ДА антагонизм может иметь значение	Немедленная отмена нейролептика, дантролен или бромокриптин. Антипаркинسونики неэффективны
Периоральный тремор (синдром «кролика»)	Периоральный тремор (может быть поздний вариант паркинсонизма)	Месяцы или годы после начала лечения	Неизвестен	Антипаркинسونики 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)

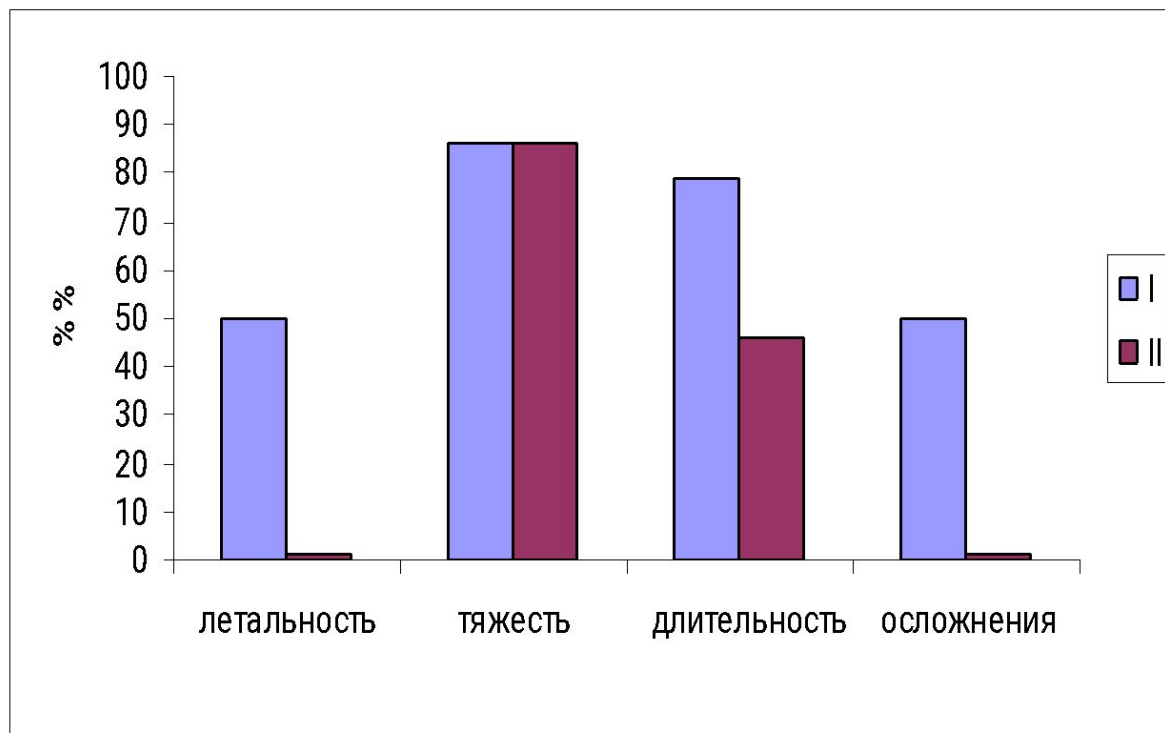
- Частота встречаемости от 0,02% до 3,32% принимающих нейролептики
- Мужчины=женщины
- Смертность при ЗНС
 - до 1980 гг. 28-30%
 - после 10-12%
- Наиболее часто: галоперидол, трифтазин, тиопроперазин, особенно в сочетании с ИМАО
- Органика встречается у 34% пациентов, перенесших ЗНС

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)

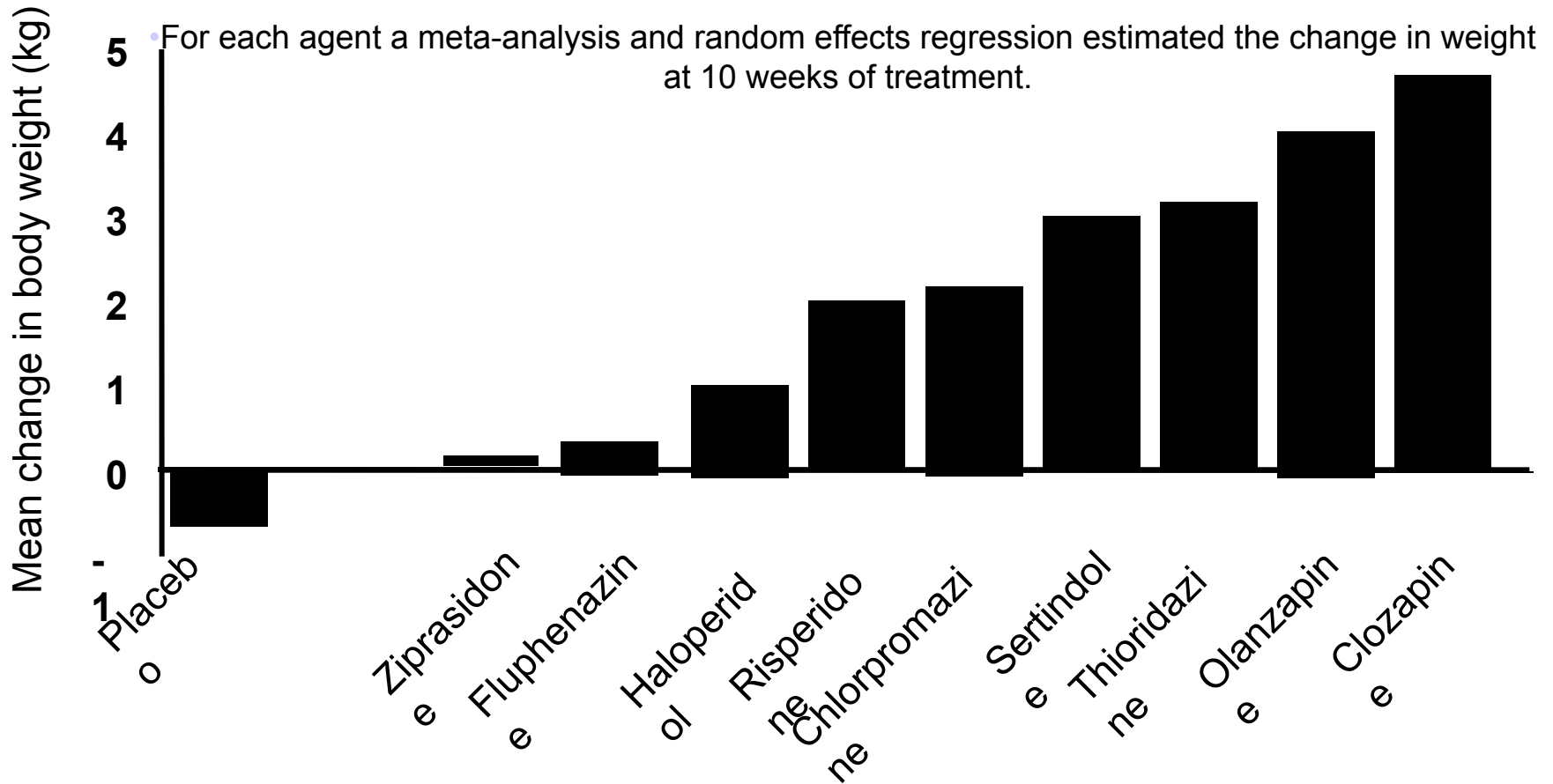
**Эффективность ЭСТ
50-80%**

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 нейролептиками 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