

Побочные эффекты психотропных препаратов: клиника, патогенез, коррекция

Экстрапирамидные симптомы — экстрапирамидные симптомы (ЭПС) включают акатизию, паркинсонизм и дистонию. Хотя все антипсихотики могут вызывать ЭПС, они, как правило, чаще встречаются у антипсихотиков первого поколения (АПП), чем у антипсихотиков второго поколения.

Акатизия — является наиболее распространенной формой ЭПС. Обычно она проявляется в виде двигательного беспокойства с непреодолимым желанием двигаться или неспособностью усидеть на месте. Лица с более легкой акатизией могут описывать субъективное чувство беспокойства, но не проявлять беспокойного двигательного поведения.

Пациентам, у которых акатизия невыносима или влияет на их реакцию на лекарства, рекомендуется осторожно снижать дозу антипсихотических препаратов, внимательно наблюдая за пациентом на предмет обострения психотических симптомов. В некоторых случаях может потребоваться медикаментозное лечение акатизии, а не снижение дозы нейролептика, например, когда психоз было трудно контролировать или потребовалось несколько неэффективных испытаний, или когда лекарства еще не успели подействовать. Лечение акатизии осуществляется по соответствующему алгоритму:

- Пациентам, у которых **акатизия** улучшается при приеме более низкой дозы антипсихотических препаратов, оптимально продолжать прием этой более низкой дозы антипсихотических препаратов.

- У пациентов с рецидивирующим психозом, получающих меньшую дозу, следует увеличить дозу до прежнего уровня, чтобы стабилизировать симптомы. Когда психотические симптомы становятся стабильными, можно перейти на другой антипсихотик с меньшей склонностью вызывать ЭПС.

- Пациентам, у которых **акатизия** не улучшается при более низкой дозе, оптимальна смена антипсихотика на препарат с меньшей склонностью вызывать акатизию.

Если вышеуказанные варианты испробованы безуспешно или противопоказаны (т.е. у пациентов, которым нельзя снизить или изменить дозу антипсихотических препаратов), рекомендуется назначение корректоров.

Препаратами выбора могут считаться **пропранолол**, бипериден (**Акинетон**, 2 мг) и **тригексифенидил** (2 мг). Предпочтительно применять **пропранолол**, чтобы избежать антихолинергических эффектов биперидена и тригексифенидила. Важные практические аспекты:

- Пациентам с хронической обструктивной болезнью легких, сердечной недостаточностью или астмой рекомендуется избегать назначения пропранолола.

- Пациентам с глаукомой или когнитивными нарушениями рекомендуется избегать назначения биперидена и тригексифенидила.

В небольших клинических испытаниях пропранолол, биперидена и тригексифенидила показали доказательства эффективности при лечении акатизии [2-6].

- Пропранолол следует начинать принимать внутрь по 10 мг два раза в день. Если симптомы не улучшаются, дозу можно увеличивать еженедельно до максимальной дозы от 40 до 60 мг два раза в день. При применении пропранолола следует контролировать артериальное давление.

- Бипериден и тригексифенидил следует начинать с 1 мг два раза в день и увеличивать до 3 мг два раза в день в зависимости от реакции. Пациенты, получающие бипериден и тригексифенидил должны находиться под наблюдением на предмет антихолинергических эффектов, включая сухость во рту, запор, задержку мочи, нечеткость зрения и когнитивные нарушения.

Бензодиазепины являются еще одним эффективным средством для уменьшения акатизии; однако некоторые исследования предполагают повышенный риск смертности при применении бензодиазепинов при шизофрении [6-8]. Кроме того, они связаны с седативным действием, абстинентными припадками, потенциальной зависимостью и толерантностью. Таким образом, при их использовании (например, если нет других альтернатив) пациенты должны получать самую низкую дозу, которая уменьшает акатизию. Лоразепам можно начинать с 0,5 мг перорально два раза в день и, если клинически оправдано, увеличивать на 0,5 мг два раза в день до дозы 3 мг два раза в день. Мы не рекомендуем общие суточные дозы выше 6 мг.

Побочные эффекты психотропных препаратов: клиника, патогенез, коррекция

Экстрапирамидные симптомы — экстрапирамидные симптомы (ЭПС) включают акатизию, паркинсонизм и дистонию. Хотя все антипсихотики могут вызывать ЭПС, они, как правило, чаще встречаются у антипсихотиков первого поколения (АПП), чем у антипсихотиков второго поколения.

Паркинсонизм — симптомы вторичного паркинсонизма включают стертость мимики, симптом зубчатого колеса, тремор и брадикинезию. Эти симптомы могут варьироваться от тяжелых (например, отмеченных при кратком визуальном осмотре пациента) до очень легких и не сообщаемых пациентом (например, обнаруженных только при тщательном осмотре). В тяжелых случаях паркинсонизм может значительно ухудшить качество жизни пациента и увеличить риск падений.

Оптимально начать с осторожного снижения дозы антипсихотических препаратов с тщательным наблюдением за пациентом на предмет обострения психотических симптомов.

- У пациентов, у которых паркинсонизм улучшается при более низкой дозе антипсихотика, рекомендуется продолжить прием более низкой дозы, наблюдая за симптомами и побочными эффектами.

- У пациентов с рецидивирующими психотическими симптомами, получающих более низкую дозу антипсихотика, следует увеличить дозу препарата до прежней, чтобы стабилизировать симптомы. Когда психоз купирован, оптимально перейти на другой антипсихотик с меньшей склонностью вызывать паркинсонизм. У пациентов с высокой чувствительностью к паркинсонизму следует рассмотреть возможность назначения клозапина (**Азалептин 25, 100 мг**).

- Пациентам, у которых симптомы паркинсонизма не улучшаются, несмотря на более низкую дозу антипсихотика, оптимально перейти на другой антипсихотик с меньшей склонностью вызывать паркинсонизм.

Если вышеуказанные варианты испробованы безуспешно или противопоказаны (т.е. у пациентов, которым нельзя снизить или изменить дозу антипсихотических препаратов), следует перейти к медикаментозному лечению, хотя существует мало высококачественных доказательств, подтверждающих эффективность этих подходов [9-11]. Выбор лекарства зависит от возраста пациента, сопутствующей патологии, текущих лекарств и предшествующего лечения ЭПС.

Бипериден и тригексифенидил являются предпочтительным выбором для лечения паркинсонизма, вызванного антипсихотическими препаратами. Начинать следует с 1 мг два раза в день и при необходимости увеличивать дозу до 3 мг два раза в день. Часто эффективны дозы от 1 до 2 мг/сут. Бипериден и тригексифенидил - это антихолинергические препараты, которые могут привести к сухости во рту, запорам, ухудшению зрения, задержке мочи и когнитивным нарушениям. Эти эффекты могут быть более выраженными у пациентов старше 70 лет и у пациентов, принимающих другие препараты с антихолинергическими свойствами.

Если бипериден и тригексифенидил неэффективны или нежелательны (например, когнитивные проблемы, антихолинергическая чувствительность), следует использовать антагонист N-метил-D-аспартат-рецепторов амантадин (**ПК-Мерц, 100 мг**). Амантадин можно назначать в виде таблеток немедленного высвобождения по 100 мг перорально два-три раза в день [11]. Побочные эффекты включают артериальную гипотензию и легкое возбуждение.

Другие препараты, которые реже используются при лечении паркинсонизма, вызванного нейролептиками, включают димедрол и леводопу. Димедрол, антигистаминный препарат, может вводиться в дозе от 25 до 50 мг перорально каждые шесть часов. Он используется реже из-за его более короткого периода полураспада и седативных свойств.

Не рекомендуется применять агонист дофамина леводопу пациентам с активным психозом. В обсервационных исследованиях было показано, что он имеет минимальную пользу при лечении медикаментозного паркинсонизма, а побочные реакции могут включать психоз и возбуждение [10].

Профилактическое применение противопаркинсонических средств не рекомендуется для предотвращения паркинсонизма, вызванного нейролептиками. Однако это может быть допустимо для пациентов, получающих высокие дозы (например, превышающие 10 мг галоперидола в день или эквивалентную дозу других антипсихотиков) высокопотентных антипсихотиков первого поколения, или у тех пациентов, у которых известна чувствительность к ЭПС [12,13].

Побочные эффекты психотропных препаратов: клиника, патогенез, коррекция

Экстрапирамидные симптомы — экстрапирамидные симптомы (ЭПС) включают акатизию, паркинсонизм и дистонию. Хотя все антипсихотики могут вызывать ЭПС, они, как правило, чаще встречаются у антипсихотиков первого поколения (АПП), чем у антипсихотиков второго поколения.

Дистония — это непроизвольное сокращение основных групп мышц, которое очень беспокоит пациента. Некоторые виды дистонии, например ларингоспазм, могут быть опасны для жизни. Антипсихотическая дистония обычно быстро развивается и характеризуется кривошеей, ретроколлизией, глазодвигательным кризом и опистотонусом. Факторы риска развития дистонии включают молодой возраст, мужской пол, употребление кокаина и наличие в анамнезе острой дистонической реакции.

Для лечения острой дистонии, вторичной по отношению к антипсихотическим препаратам, мы рекомендуем лечение димедролом или бипериденом или тригексифенидилом.

- Димедрол – 50 мг внутривенно или внутримышечно, а затем 50 мг перорально каждые четыре-шесть часов. Более легкие случаи можно лечить перорально дозой по 50 мг два-три раза в день.

- Бипериден и тригексифенидил – от 1 до 2 мг внутримышечно или внутривенно, а затем от 1 до 2 мг перорально ежедневно. Более легкие случаи можно лечить пероральным приемом биперидена или тригексифенидила в дозе 1-2 мг один или два раза в день.

Появление дистонии должно привести к переоценке антипсихотического режима пациента. После острой дистонии мы предлагаем продолжить ежедневную дозу бипериден или тригексифенидил или димедрола и перейти на антипсихотик с меньшей склонностью вызывать ЭПС.

Профилактическое лечение антихолинергическим средством, таким как бензтропин, рекомендуется для предотвращения острой дистонической реакции у пациентов, которые получают галоперидол внутримышечно (например, при лечении острого возбуждения или психоза). Это особенно важно у пациентов, ранее не получавших антипсихотиков. В качестве примера, внутримышечное введение галоперидола в дозе 5 или 10 мг может сопровождаться внутримышечным введением биперидена или тригексифенидила в дозе 1 или 2 мг.

Побочные эффекты психотропных препаратов: клиника, патогенез, коррекция

Поздняя дискинезия (ПД) — это синдром, состоящий из характерных непроизвольных движений, возникающих чаще всего после хронического лечения антипсихотическими препаратами или другим средством, блокирующим рецепторы дофамина. Синдромы ПД чаще возникают после длительного приема антипсихотических препаратов; однако они могут появиться уже через один-шесть месяцев после начала приема этих препаратов. ПД может первоначально ухудшиться или появиться снова после снижения или прекращения приема лекарств.

Для лечения ПД в настоящее время используются различные подходы, которые можно подразделить на две основных стратегии: коррекция антипсихотической терапии и назначение дополнительных препаратов.

С точки зрения рациональной фармакотерапии более предпочтительно начинать именно с коррекции текущей терапии, чем с применения дополнительных препаратов. Наиболее очевидным решением выглядит отмена блокаторов дофамина, хотя она имеет серьезные ограничения. В первую очередь стоит сказать об отсутствии строго контролируемых исследований, которые бы сравнивали отмену блокаторов дофамина с продолжением терапии. Так, метаанализ 2018 года [34] показал отсутствие весомых доказательств в пользу отмены антипсихотиков при поздней дискинезии. Кроме того, нередко ПД в принципе впервые возникает именно после попытки отменить антипсихотик или может усиливаться после снижения его дозы. Для многих пациентов в связи с основным состоянием полная отмена антипсихотической терапии невозможна.

Тем не менее, исходя из этиологии ПД, возможность отмены антипсихотика стоит рассмотреть в первую очередь. При этом важно учитывать, что в первые недели после отмены антипсихотика есть вероятность усиления симптомов ПД. В этом случае оптимально подождать около 4 недель, так как в дальнейшем выраженность этих симптомов может уменьшиться вплоть до полной редукции.

Снижение дозы антипсихотика также имеет ограниченные доказательства эффективности, только в двух небольших исследованиях была показана эффективность такой стратегии терапии ПД [15]. Тем не менее, поскольку данный подход не требует значительного вмешательства в схему терапии, его применение клинически оправдано.

В случае, когда отмена антипсихотика невозможна и снижение его дозы не привело к положительной динамике симптомов ПД, следует рассмотреть вариант смены антипсихотика. Подтверждений эффективности данной стратегии также немного. В небольших открытых исследованиях и в описаниях отдельных случаев оценивались эффекты клозапина [16] и кветиапина [17]. Выбор этих препаратов для подобных исследований объясняется их низкой дофаминблокирующей активностью в сравнении с другими антипсихотиками [18], что соотносится с представлениями о возникновении ПД как следствия долговременной блокады D_2 рецепторов. Таким образом, кветиапин и клозапин представляются наиболее оптимальным выбором у пациентов с ПД.

В тех ситуациях, когда вышеописанные стратегии неприменимы или не принесли результата, допустимо назначение дополнительных препаратов для коррекции симптомов ПД. В настоящее время в крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях доказана эффективность двух препаратов - деутетрабеназина и валбеназина [19–22]. К сожалению, в РФ оба эти препарата не зарегистрированы. Среди зарегистрированных на территории нашей страны препаратов максимально близким к ним по механизму действия и структуре является тетрабеназин [23]. Все три препарата (тетрабеназин, валбеназин и деутетрабеназин) являются представителями группы ингибиторов везикулярного транспортера моноаминов типа 2 (ВТМ-2). Данный фермент отвечает за перенос молекул моноаминов (в первую очередь дофамина) в везикулы, из которых в дальнейшем нейромедиаторы выбрасываются непосредственно в синаптическую щель [24]. В результате ингибирования работы данного фермента нейромедиаторы не поступают в везикулы, что приводит к снижению активности дофаминовой системы без блокады самих рецепторов.

К сожалению, на территории нашей страны доступен только тетрабеназин, зарегистрированный в РФ по одному показанию - хорея Гентингтона. До настоящего времени крупных и строго контролируемых исследований эффективности и безопасности этого препарата при ПД не проводилось. В систематическом обзоре [24] отмечается высокая эффективность тетрабеназина (в том числе в отношении поздней дистонии и поздней акатизии), но качество включенных в этот обзор исследований невысоко (ретроспективный анализ случаев, открытые исследования, плацебо-контролируемые с небольшим числом участников). По совокупности имеющихся данных, с точки зрения доказательной медицины тетрабеназин является препаратом выбора для терапии ПД (включая позднюю дистонию и позднюю акатизию). Максимальные рекомендуемые разовые и суточные дозы (25 и 50 мг соответственно) тетрабеназина должны быть ниже у пациентов, принимающих препараты, в значительной степени ингибирующие фермент CYP2D6 [25].

В плацебо контролируемых исследованиях с небольшим числом участников (до 20 пациентов) была показана эффективность амантадина [26] и клоназепама [27] как добавочной терапии к антипсихотикам. Исходя из клинических аспектов использования этих препаратов, амантадин может быть рекомендован для терапии ПД, тогда как в отношении клоназепама риски, вероятно, могут превышать потенциальную пользу. В некоторых рекомендациях по терапии ПД назначение клоназепама короткими курсами допускается [28], тогда как в других его назначение не считается обоснованным [29]. В некоторых случаях, при условии отсутствия факторов риска (имеющиеся зависимости от ПАВ, пожилой возраст и др.), назначение клоназепама для терапии ПД допустимо.

Побочные эффекты психотропных препаратов: клиника, патогенез, коррекция

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) представляет собой опасную для жизни неврологическую чрезвычайную ситуацию, связанную с применением антипсихотических (нейролептических) средств и характеризующуюся характерным клиническим синдромом изменения психического статуса, ригидности и повышения температуры.

Смертность является прямым результатом проявлений заболевания и системных осложнений. Смертность снизилась с самых ранних сообщений в 1960-х годах с 76 процентов до 10 - 20 процентов [30,31]. Вероятно, это отражает большую осведомленность о заболевании, более раннюю диагностику и более агрессивное вмешательство.

Причина ЗНС точно неизвестна. Из-за класса агентов, с которыми ассоциируется ЗНС, блокада дофаминовых рецепторов занимает центральное место в большинстве теорий его патогенеза. Блокада центрального дофаминового рецептора в гипоталамусе может вызвать гипертермию и другие признаки нарушения функции вегетативной нервной системы [32,33].

Типичные симптомы — тетрада симптомов ЗНС обычно развивается в течение одного-трех дней. Данные симптомы присутствуют у 97-100 процентов пациентов:

- Изменение психического статуса является начальным симптомом у 82 процентов пациентов [34]. Неудивительно, учитывая обычную сопутствующую психиатрическую патологию типичного пациента, что ее значение часто недооценивается. Это часто принимает форму возбужденного бреда со спутанностью сознания, а не психоза. Могут быть заметны кататонические признаки и мутизм. Типична динамика к глубокой энцефалопатии со ступором и последующей комой [35].

- Мышечная ригидность носит общий характер и часто бывает сильно выраженной. Повышенный тонус может быть продемонстрирован при движении конечностей и характеризуется "жесткостью свинцовой трубы" или стабильным сопротивлением во всех диапазонах движений. Наложенный тремор может привести к появлению трещотки или феномена зубчатого колеса. Другие двигательные нарушения включают тремор (наблюдается у 45-92%) и реже дистонию, опистотонус, тризм, хорею и другие дискинезии [36]. У пациентов также могут наблюдаться выраженная саливация, дизартрия и дисфагия.

- Гипертермия является определяющим симптомом в соответствии со многими диагностическими критериями. Типичными являются температуры более 38°C (87%), но распространены еще более высокие температуры, превышающие 40°C (40%). Лихорадка может быть менее постоянным симптомом у пациентов с ЗНС, ассоциированным с антипсихотическими препаратами второго поколения [37,38].

- Вегетативная нестабильность обычно принимает форму тахикардии (у 88%), лабильного или высокого кровяного давления (у 61-77%) и тахипноэ (у 73%) [39]. Могут возникать нарушения ритма. Потоотделение часто бывает обильным.

Повышенный уровень КФК в сыворотке крови — лабораторные данные часто отражают клинические проявления ЗНС, при этом более выраженная ригидность приводит к более глубокому повышению уровня креатинкиназы (КФК). При ЗНС СК обычно превышает 1000 международных единиц/л и может достигать 100 000 международных единиц/л [40]. Повышенный уровень КФК, особенно в диапазоне от легкой до умеренной степени, не является специфичным для ЗНС и часто наблюдается у пациентов с острыми и хроническими психозами из-за внутримышечных инъекций и физических ограничений, а иногда и без конкретного объяснения [41]. Однако уровни КФК, превышающие 1000 международных единиц/л, вероятно, более специфичны для ЗНС, и степень повышения КФК коррелирует с тяжестью заболевания и прогнозом [39].

Другие лабораторные отклонения являются общими, но неспецифическими.

- Лейкоцитоз, при котором количество лейкоцитов обычно составляет от 10 000 до 40 000/мм³ [42]. Может присутствовать сдвиг влево.

- Часто наблюдается умеренное повышение уровня лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и печеночных трансаминаз.

- Нарушения электролитного баланса: часто наблюдаются гипокальциемия, гипомagneмизм, гипо- и гипернатриемия, гиперкалиемия и метаболический ацидоз.

- Миоглобинурическая острая почечная недостаточность может быть результатом рабдомиолиза [43].

- Низкая концентрация железа в сыворотке крови (в среднем 5,71 мкмоль/л; в норме от 11 до 32 мкмоль/л) обычно наблюдается у пациентов с ЗНС и является чувствительным (от 92 до 100%), но не специфичным маркером ЗНС среди остро больных психиатрических пациентов [44].

Побочные эффекты психотропных препаратов: клиника, патогенез, коррекция Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Лечение ЗНС. Ведение пациентов с ЗНС должно основываться на иерархии клинической тяжести и диагностической достоверности [45]. При тяжелых проявлениях требуется наблюдение и лечение в отделении интенсивной терапии.

Отмена антипсихотической терапии является наиболее важным методом лечения при ЗНС. Другие потенциально способствующие процессу психотропные средства (литий, антихолинэргическая терапия, серотонинэргические средства) также должны быть прекращены, если это возможно.

Поддерживающая терапия — Необходимость агрессивной и поддерживающей терапии при ЗНС является крайне важной [46]. Осложнения являются распространенными и тяжелыми, вплоть до смертельного исхода. К ним относятся:

- Обезвоживание
- Электролитный дисбаланс
- Острая почечная недостаточность, связанная с рабдомиолизом
- Сердечные аритмии, в том числе торсады-де-пуанты и остановка сердца
- Инфаркт миокарда
- Кардиомиопатия
- Дыхательная недостаточность из-за ригидности грудной стенки, аспирационной пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии
- Тромбофлебит глубоких вен
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
- Тромбоз глубоких вен
- Судороги, вызванные гипертермией и метаболическими нарушениями
- Печеночная недостаточность
- Сепсис

Интенсивный характер необходимого наблюдения и поддерживающего лечения таков, что требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии. Необходимо обеспечить следующее поддерживающее лечение:

- Прекратите прием любого антипсихотического средства или провоцирующего препарата.
 - Поддерживайте кардиореспираторную стабильность. Может потребоваться искусственная вентиляция легких, антиаритмические препараты или кардиостимуляторы [47].
 - Поддерживайте эуволемическое состояние с помощью внутривенных жидкостей. Следует также учитывать незначительную потерю жидкости из-за лихорадки и потоотделения [48].
- Если креатинкиназа (КК) очень повышена, внутривенное введение большого объема жидкости с подщелачиванием мочи может помочь предотвратить или смягчить почечную недостаточность, вызванную рабдомиолизом [49].
- Понизить температуру, используя охлаждающие одеяла. Могут потребоваться более агрессивные физические меры: промывание желудка ледяной водой и компрессы со льдом в подмышечную впадину. Применение ацетаминофена или аспирина может играть определенную роль в снижении температуры при ЗНС, но это достоверно не установлено.
 - Снижение АД, если оно заметно повышено. Использование какого-либо конкретного средства по сравнению с другим не подтверждается клиническими данными. Нитропруссид может иметь преимущества, поскольку он также способствует охлаждению за счет расширения кожных сосудов [50].
 - Гепарин или низкомолекулярный гепарин для профилактики тромбоза глубоких вен.
 - При необходимости возможно применение бензодиазепинов (например, лоразепама 0,5- 1 мг) для контроля возбуждения [45].

Побочные эффекты психотропных препаратов: клиника, патогенез, коррекция Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Лечение ЗНС.

Медикаментозная терапия — медикаментозные препараты часто используются у пациентов с умеренными или тяжелыми клиническими проявлениями ЗНС. Их эффективность неясна и оспаривается [51]. Обычно используемыми агентами являются дантролен, бромокриптин и амантадин. С большей вероятностью использовать эти препараты стоит в более тяжелых случаях и усиливать лечение, если нет никакого эффекта или состояние пациента ухудшается. Разумный подход состоит в том, чтобы начать с бензодиазепинов (лоразепама или диазепама) вместе с дантроленом в случаях умеренной или тяжелой мышечной ригидности с повышенной КФК; бромокриптин или амантадин также могут быть добавлены для пациентов со среднетяжелым или тяжелым заболеванием [52].

Дантролен является релаксантом скелетных мышц прямого действия и эффективен при лечении злокачественной гипертермии. Дозы от 1 до 2,5 мг/кг внутривенно обычно используются у взрослых и могут быть повторены до максимальной дозы 10 мг/кг/сут [53,54]. Существует связанный с этим риск гепатотоксичности, и дантролена, вероятно, следует избегать, если функциональные тесты печени очень ненормальны. В то время как некоторые гайдлайны рекомендуют прекратить его через несколько дней, другие предлагают продолжать в течение 10-14 дней с последующим медленным снижением, чтобы свести к минимуму риск рецидива [55].

- Бромокриптин, агонист дофамина, назначается для восстановления утраченного дофаминергического тонуса [52]. Он лучше переносится психотическими пациентами. Дозы 2,5 мг (через назогастральный зонд) каждые шесть-восемь часов титруют до максимальной дозы 40 мг/сут. Рекомендуется, чтобы это продолжалось в течение 7-14 дней после того, как NMS будет контролироваться, а затем медленно снижаться.

- Амантадин обладает дофаминергическим и антихолинергическим эффектами и используется в качестве альтернативы бромокриптину [56-59]. Начальная доза составляет 100 мг перорально или через желудочный зонд и при необходимости титруется в сторону увеличения до максимальной дозы 200 мг каждые 12 часов.

Электросудорожная терапия — Электросудорожная терапия (ЭСТ) обычно назначается пациентам, которые не реагируют на другие методы лечения или которым требуется нефармакологическое психотропное лечение. Обоснование использования ЭСТ при ЗНС включает его эффективность в лечении злокачественной кататонии и сообщения об улучшении паркинсонизма с помощью ЭСТ. Дальнейшим стимулом для ЭСТ является частая потребность в психотропной терапии в условиях, когда нейролептики не могут быть использованы. ЭСТ является разумным вариантом лечения при ЗНС; однако нет проспективных, рандомизированных, контролируемых данных, подтверждающих ее эффективность. Обзор опубликованных случаев показал более низкий уровень смертности у пациентов, получавших ЭСТ, по сравнению с теми, кто получал только поддерживающую терапию (10,3 против 21 процента) [60]. Сердечно-сосудистые осложнения возникли у 4 из 55 пациентов, в том числе у 2 пациентов с фибрилляцией желудочков и остановкой сердца с постоянной бескислородной черепно-мозговой травмой [61].

Модуль 2. Метаболические и эндокринологические побочные эффекты психотропных препаратов

Известно, что большинство антипсихотических препаратов вызывают метаболические побочные эффекты, включая увеличение веса, гиперлипидемию, гипергликемию и гиперпролактинемию.

Эти побочные эффекты являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, они вносят основной вклад в раннюю и повышенную смертность пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями или принимающих антипсихотические препараты.

Стратегии профилактики и лечения метаболических побочных эффектов антипсихотических препаратов включают:

- Изменение режима приема антипсихотических препаратов
- Изменения образа жизни, включая изменение рациона питания и физические упражнения для снижения веса и метаболических факторов риска.
- Лечение других метаболических факторов риска, таких как гипертония, дислипидемия, гипергликемия, диабет и употребление табака

Возможные стратегии для коррекции повышения веса и метаболического синдрома

Смена антипсихотика

Смену антипсихотика следует проводить после тщательного рассмотрения риска рецидива, и это должно быть сделано после консультации с пациентом. Галоперидол, луразидон (Латуда 20, 40, 80 мг), zipразидон (Зелдокс 40, 60 мг), арипипразол (Амдоал, Зилаксера 10, 15, 30 мг) и амисульпирид (Солиан 200, 400 мг) считаются лучшими вариантами в соответствии с данными мета-анализов.[2,3]

Нефармакологические стратегии для коррекции повышения веса и метаболического синдрома

Нефармакологические стратегии включают когнитивные и поведенческие вмешательства, консультации по питанию и физические упражнения. Существует значительная неоднородность в исследованиях, оценивающих эти стратегии с точки зрения продолжительности исследования, продолжительности наблюдения и интенсивности вмешательства. Когнитивные стратегии включают понимание пищевого поведения и физического благополучия. Поведенческие вмешательства включают обучение решению проблем, постановке целей, социальной поддержке и мониторингу физических упражнений и привычек питания. Рекомендации по питанию и рекомендации по питанию включают в себя сокращение существующего рациона на 500-1000 ккал в день и сокращение потребления пищевых жиров до 30% от потребляемой энергии. Упражнения состоят из 150 минут умеренных (55-69% от максимальной частоты сердечных сокращений) упражнений в неделю [4].

Метаанализ 25 РКИ, в которых изучались вмешательства в образ жизни, направленные на снижение веса или предотвращение увеличения веса, пришел к выводу, что вмешательства в образ жизни были эффективны как для снижения веса (величина эффекта = -0,52, $P < 0,0001$), так и для предотвращения увеличения веса (величина эффекта = -0,84, $P = 0,0002$). Вмешательства состояли из контролируемых или неструктурированных физических упражнений, диетических консультаций, мотивационных интервью и когнитивно-поведенческой терапии.[5]

Фармакологические вмешательства для снижения веса

Наиболее доказанной эффективностью обладает метформин, в то время как топирамат, сибутрамин, амтадин и арипипразол также эффективны. [6,7]. Эти препараты предотвращают или лечат увеличение веса с помощью различных механизмов. Например, метформин улучшает резистентность к инсулину, в то время как арипипразол, метформин и сибутрамин снижают уровень липидов.

Метформин

Метформин - это антигипергликемическое средство, которое используется уже много десятилетий. Он оказывает свое действие путем ингибирования глюконеогенеза в печени и улучшения чувствительности к инсулину в скелетных мышцах с помощью аденозинмонофосфаткиназы [8]. Он также снижает уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов [9]. Основным механизмом снижения веса может быть снижение резистентности к инсулину и подавление аппетита [10]. Метаанализ, проведенный Mizuno и соавт., показал среднюю разницу в -3,17 кг (95% ДИ: от -4,44 до -1,90 кг) в группе метформина по сравнению с плацебо [7]. Отдельных РКИ показали, что группа плацебо со временем набирает вес, в то время как группа, получавшая метформин, теряла вес. Недавний мета-анализ 12 исследований показал, что среднее изменение веса между метформином и плацебо составило -3,27 кг (95% ДИ: от -4,66 до -1,89) [11]. Доза, используемая в исследованиях, варьировалась от 750 до 1500 мг/сут.

Арипипразол

Метаанализ трех РКИ арипипразола в качестве дополнительного средства для снижения веса показал среднюю разницу в -2,13 кг (95% ДИ: от -2,87 до -1,39 кг) по сравнению с плацебо [7]. Одним из РКИ с положительными результатами было крупное многоконтинентальное исследование, в котором арипипразол добавляли к клозапину [12]. В дополнение к потере веса в группе арипипразола наблюдалось значительное снижение общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности.

Модуль 2. Метаболические и эндокринологические побочные эффекты психотропных препаратов

Известно, что большинство антипсихотических препаратов вызывают метаболические побочные эффекты, включая увеличение веса, гиперлипидемию, гипергликемию и гиперпролактинемию.

Фармакологические вмешательства для снижения веса

Наиболее доказанной эффективностью обладает метформин, в то время как топирамат, сибутрамин, амантадин и арипипразол также эффективны. [6,7]. Эти препараты предотвращают или лечат увеличение веса с помощью различных механизмов. Например, метформин улучшает резистентность к инсулину, в то время как арипипразол, метформин и сибутрамин снижают уровень липидов.

Топирамат

Противоэпилептический препарат топирамат показал многообещающие результаты в снижении веса, вызванного приемом антипсихотиков. Топирамат оказывает свое действие на снижение веса, стимулируя липопротеиновую липазу, одновременно ингибируя карбоангидразу и липогенез. Он также подавляет аппетит и увеличивает чувство сытости [13].

Топирамат уменьшал вызванную оланзапином прибавку в весе у здоровых добровольцев мужского пола, которые получали оланзапин в течение 14 дней [14]. Однако при назначении требуется осторожность, так как препарат в качестве побочных эффектов может нарушать когнитивные функции и оказывать гепатотоксическое воздействие.

Сибутрамин

Сибутрамин был изъят с рынка США и ЕС после клинического испытания, которое продемонстрировало повышенный сердечно-сосудистый риск, кроме того, не исключены риски усиления психоза. Сибутрамин оказывает свое действие путем ингибирования обратного захвата норадреналина и серотонина. Он способствует высвобождению дофамина путем экзоцитоза, что приводит к увеличению внеклеточного дофамина. Два небольших РКИ сибутрамина дали противоположные результаты. В одном исследовании сообщалось о значительной потере веса (3,8 против 0,8 кг) [15], а в другом сообщалось о незначительных результатах (1,9 против 0,5 кг) [16]. Другое РКИ, в котором сравнивались сибутрамин и метформин с плацебо в течение 12 недель, не показало значимых результатов [17].

Амантадин

Амантадин увеличивает синтез и высвобождение дофамина с некоторым ингибированием обратного захвата дофамина. Он также является антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата [18]. РКИ с участием 21 взрослого, который набрал не менее 5 фунтов с помощью оланзапина, показало значительно меньшую прибавку в весе в группе, получавшей амантадин [19]. Другое исследование показало, что амантадин в дозе 100-300 мг был эффективен в ослаблении или стимулировании потери веса у пациентов, у которых была вызванная оланзапином прибавка в весе [20].

Модуль 2. Метаболические и эндокринологические побочные эффекты психотропных препаратов

Известно, что большинство антипсихотических препаратов вызывают метаболические побочные эффекты, включая увеличение веса, гиперлипидемию, гипергликемию и гиперпролактинемию.

Коррекция гиперпролактинемии

Гиперпролактинемия, вызванная антипсихотиками, требует коррекции в двух случаях: клинические симптомы (нарушения менструального цикла, снижение либидо, аноргазмия, эректильная дисфункция, нагрубание молочных желез, лактация) или/и повышение уровня пролактина в 3 и более раза. Так же гиперпролактинемия может редко встречаться при приеме антидепрессантов, например, сертралина. При этом важно отличать фракции пролактина, так как повышение уровня макропролактина даже в 3 раза при отсутствии клинических симптомов не требует коррекции. Основными стратегиями терапии являются снижение дозы препарата, смена препарата и добавление корректоров.

Снижение дозы антипсихотика

Несмотря на отсутствие весомих доказательств эффективности данной стратегии, в связи с клинической целесообразностью стоит начинать именно с попытки снизить дозу (если позволяет состояние пациента) с последующим контролем уровня пролактина через 2-4 недели.

Смена антипсихотика

Атипичные антипсихотики с низкой аффинностью к допаминовым рецепторам (кветиапин, клозапин, оланзапин, арипипразол, луразидон, карипразин (Реагил, капс. 1.5, 3, 4.5, 6 мг), зипрасидон (Зелдокс)) представляют собой логичную альтернативу для пациента с гиперпролактинемией, вызванной нейролептиками. Так, открытое рандомизированное исследование (N = 54) показало, что к 4 неделе у пациентов, которые перешли на оланзапин, наблюдалось значительное улучшение среднего уровня пролактина по сравнению с пациентами, которые продолжали принимать либо рисперидон, либо обычные нейролептики (P < 0,05).¹² Другие открытые исследования показали улучшение уровня пролактина после переход на кветиапин или арипипразол [21-24].

Добавление арипипразола

В нескольких исследованиях изучались эффекты аугментации с помощью арипипразола. Недавно был проведен мета-анализ 21 рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) продолжительностью от 4 до 26 недель, в котором сравнивался дополнительный прием арипипразола с плацебо у 1853 пациентов. Пациенты, получавшие дополнительный арипипразол, с большей вероятностью имели нормальный уровень пролактина к моменту окончания исследования (объединенное отношение рисков 19,17, 95% доверительный интервал = 10,98–33,48) среди 8 исследований (N = 604), в которых сообщалось об этом показателе результата. Сонливость и головная боль были более частыми в группе лечения. Не было обнаружено существенных различий между группами лечения в отношении улучшения психиатрических симптомов с использованием Шкалы положительных и отрицательных синдромов (PANSS) или Краткой шкалы психиатрических оценок (BPRS; стандартное среднее различие = -0,02, 95% доверительный интервал = -0,14±0,09). Несмотря на опасения по поводу короткого периода наблюдения и неполной методологической информации, предоставленной многими включенными исследованиями, авторы пришли к выводу, что дополнительный арипипразол безопасен и эффективен при лечении гиперпролактинемии, вызванной нейролептиками.[25]

Агонисты дофамина

В отчетах и сериях случаев бромокриптин, каберголин и прамипексол снижали уровень пролактина.³¹⁻³⁶ У нескольких пациентов также наблюдалось исчезновение симптомов, таких как аменорея, галакторея и сексуальная дисфункция. Было несколько сообщений о пациентах, у которых наблюдалось обострение психоза после начала приема агониста дофамина. У одной женщины обострилась паранойя после 2 недель приема бромокриптина по 2,5 мг в день. Bliesener и соавт. провели серию наблюдений, в которых у 2 из 5 пациентов, принимавших амисульприд с бромокриптином, наблюдалось обострение психоза. В обоих случаях симптомы исчезли после прекращения приема бромокриптина. Из-за этого риска психотического рецидива и нехватки крупных, хорошо спланированных исследований эта стратегия должна рассматриваться в безальтернативных случаях [26-31].

Модуль 3 Кардиотоксические, сексуальные, желудочно-кишечные и поведенческие побочные эффекты психотропных препаратов

Удлинение интервала QT

Удлиненный интервал QT широко распространен и связан с потенциально смертельной аритмией, Torsades de Pointes (TdP). Хотя это может произойти спонтанно при врожденной форме, существует широкий спектр лекарств, которые были вовлечены в удлинение интервала QT. Основываясь на скорректированном значении QTc Базетта, у взрослых мужчин интервал QT, превышающий 450 мс, считается удлиненным, а интервал между 430 и 450 мс считается пограничным. У женщин интервал QT, превышающий 470 мс, считается удлиненным, а интервал между 450 и 470 мс считается пограничным. Интервал QT >500 мс заметно увеличивает риск развития TdP. [1]

Наибольшие риски среди психотропных препаратов в плане удлинения интервала QT несут сертиндол (Сердолект), зипрасидон (Зелдокс), кветиапин (Сероквель), тиоридазин [2], трициклические антидепрессанты, циталопрам и эсциталопрам [3]. Для остальных препаратов риск относительно меньший, но возрастает при лекарственных сочетаниях и наследственной предрасположенности.

Следует избегать применения препаратов, удлиняющих QT, у пациентов с уже существующими заболеваниями сердца, желудочковыми аритмиями в анамнезе или с метаболическими нарушениями, такими как гипокалиемия. Следует избегать одновременного применения препаратов, которые ингибируют цитохром P450, особенно противогрибковых препаратов имидазола, макролидных антибиотиков или тех, которые могут увеличивать интервал QT, или препаратов, вызывающих нарушение электролитного баланса. Рекомендуется проводить контрольную ЭКГ до и после начала приема препаратов, удлиняющих QT. Регулярный контроль уровня электролитов, особенно калия, также рекомендуется тем, кто принимает диуретики и препараты, продлевающие интервал QT [4].

Модуль 3 Кардиотоксические, сексуальные, желудочно-кишечные и поведенческие побочные эффекты психотропных препаратов

Нарушение сексуальной функции или ВАСД – Вызванная антидепрессантами сексуальная дисфункция.

Двумя основными причинами нарушения сексуальной функции при приеме психотропных препаратов (исключая косвенные эффекты, обусловленные, например седацией) являются повышение уровня пролактина при приеме антипсихотиков (см. коррекция гиперпролактинемии) и повышение уровня серотонина при приеме антидепрессантов. Чаще всего сексуальная дисфункция встречается при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), что объясняется основным механизмом возникновения этой проблемы - активизацией 5НТ-2А и 5НТ-2С серотониновых рецепторов [5; 6]. В то же время, активизация норадреналиновой системы, напротив, может способствовать улучшению сексуальной функции [7]. В связи с этим прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) реже сопровождается возникновением сексуальной дисфункции в сравнении с СИОЗС, однако сексуальная дисфункция все же остается относительно частым побочным эффектом для этой группы антидепрессантов. При этом антидепрессанты с другими механизмами действия, не связанными с блокадой обратного захвата серотонина, существенно реже, чем СИОЗС и СИОЗСН вызывают какие-либо проблемы в сексуальной сфере.

Возможные стратегии коррекции:

1. Ожидание адаптации к побочным эффектам. ВАСД может проходить спонтанно с течением времени. Так, у 6-12% пациентов в течение 4-6 месяцев происходит полная редукция симптоматики или заметное ее улучшение [8]. Однако, у многих пациентов ВАСД может сохраняться даже после шести недель лечения [9]. Тем не менее, данный подход может быть рассмотрен для пациентов со средней и легкой степенью сексуальной дисфункции.

2. Лекарственные каникулы — терапевтический подход, заключающийся в прекращении приема или уменьшении дозы антидепрессанта в течение 1-3 дней в неделю. В исследовании, проведенном А.І. Rothschild, прием лекарств с воскресенья по четверг (и пропуск пятницы и субботы) позволил участникам улучшить сексуальное функционирование в 50% случаев без усиления депрессивной симптоматики [10]. Данный метод применим только для препаратов с коротким периодом полувыведения; он более эффективен для пациентов, принимающих сертралин и пароксетин, и не подходит для пациентов, принимающих флуоксетин. Так же стоит отметить, что у этого подхода существуют достаточно высокие риски ухудшения симптомов депрессии и возможность развития синдрома отмены [11].

3. Снижение дозы. У некоторых антидепрессантов побочные эффекты, связанные с сексуальным функционированием, могут быть дозозависимыми. В связи с этим снижение дозировки может применяться в качестве одного из методов первой линии терапии. [12]. Следует учитывать, что снижение дозы может негативно влиять на симптомы депрессии и дальнейшее лечение. Именно поэтому снижение должно быть постепенным, а доза не может быть ниже минимальной терапевтической.

4. Использование ингибиторов фосфодиэстеразы. Силденафил, тадалафил и варденафил являются селективными ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5), которая отвечает за расщепление цГМФ в пещеристом теле, что приводит к повышению цГМФ и нормализации эрекции у мужчин [13]. По данным систематического обзора, ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил и тадалафил, эффективны в отношении коррекции вызванной антидепрессантами эректильной дисфункции у мужчин [14]. У женщин с ВАСД, по данным исследования Нурнберг, силденафил также был более эффективен по сравнению с плацебо: 72 % женщин в группе силденафила почувствовали облегчение симптомов [15]. Основываясь на вышеприведенных данных можно утверждать, что ингибиторы ФДЭ-5 могут быть назначены пациентам с ВАСД в случаях, когда проблематика в большей степени связана с телесными симптомами, чем снижением влечения. Однако стоит помнить о возможных побочных эффектах ингибиторов ФДЭ-5: головной боли, диспепсии и нарушении зрения [16].

5. Смена антидепрессанта. В нескольких исследованиях оценивалась возможность перехода с одного препарата на другой внутри класса (например, переход с одного СИОЗС или СИОЗСН на другой). Этот подход, может принести пользу ограниченному числу пациентов, так как ВАСД возникает в первую очередь из-за повышения активности серотониновой системы [17]. Соответственно, одним из возможных способов облегчения сексуальной дисфункции является переход на несеротонинергический или частично серотонинергический препарат. Однако стоит учитывать, что смена одного препарата на другой может привести к синдрому отмены, а заменяющий препарат может быть менее эффективен в плане контроля депрессивных симптомов.

Нарушение сексуальной функции или ВАСД – Вызванная антидепрессантами сексуальная дисфункция.

Возможные стратегии коррекции:

Смена антидепрессанта. В нескольких исследованиях оценивалась возможность перехода с одного препарата на другой внутри класса (например, переход с одного СИОЗС или СИОЗСН на другой). Этот подход, может принести пользу ограниченному числу пациентов, так как ВАСД возникает в первую очередь из-за повышения активности серотониновой системы [17]. Соответственно, одним из возможных способов облегчения сексуальной дисфункции является переход на несеротонинергический или частично серотонинергический препарат. Однако стоит учитывать, что смена одного препарата на другой может привести к синдрому отмены, а заменяющий препарат может быть менее эффективен в плане контроля депрессивных симптомов.

Миртазапин является норадренергическим и серотонинергическим антидепрессантом, который одновременно стимулирует постсинаптические рецепторы 5HT1 и блокирует постсинаптические рецепторы 5HT2 и 5HT3. Миртазапин также повышает серотонинергическую активность, блокируя пресинаптические α -2 ауторецепторы в серотонинергических нейронах [18]. В одном исследовании стратегия смены антидепрессанта на миртазапин изучалась у 19 пациентов с сексуальной дисфункцией вследствие приема СИОЗС [19]. Миртазапин титровался от 7,5 мг до 45 мг ежедневно, в зависимости от индивидуальной переносимости. К уровню нормального сексуального функционирования вернулись 58% процентов испытуемых, ещё 11% отметили значительное улучшение сексуальной функции. Депрессия оставалась в стадии ремиссии во время приема миртазапина у всех пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами при приеме миртазапина были седация, раздражительность, а также болезненность и скованность мышц. Этот результат соответствовал результатам другого исследования, в котором был сделан вывод о том, что частота сексуальной дисфункции у пациентов, принимающих миртазапин, была значительно меньше и составила 24,4% по сравнению с 59,1% случаев при лечении СИОЗС [20].

Вортиоксетин также рассматривается в качестве альтернативы классическим серотонинергическим антидепрессантам. Вортиоксетин является антидепрессантом мультимодального действия, являясь модулятором и стимулятором серотонина. Предполагается, что он действует как ингибитор обратного захвата серотонина с антагонизирующим действием на 5-HT3 рецепторы [21]. В двух исследованиях, проведенных Jacobsen P.L. и соавторами [22; 23] сравнивались пациенты СИОЗС-ассоциированной сексуальной дисфункцией, получавшие эсциталопрам и вортиоксетин. Результаты показали, что в группе вортиоксетина наблюдалось значительно меньшее количество случаев ВАСД в сравнении с группой эсциталопрама. Эффективность антидепрессантов в обеих группах была сравнимой.

Агомелатин - антидепрессант, который стимулирует MT1 и MT2 рецепторы и блокирует 5HT2C рецепторы, что способствует повышению активности норадренергической и дофаминергической систем, при этом не вызывая ВАСД у большей части пациентов [24]. Результаты исследования Kennedy S.H. и соавторов [25], в котором сравнивали агомелатин с венлафаксином, показали, что пациенты, получавшие 50 мг агомелатина, имели лучшую сексуальную функцию, чем те, кто получал 150 мг венлафаксина после 12 недель лечения. Оба препарата показали сопоставимую антидепрессивную эффективность. Также были проведены два двойных слепых плацебо-контролируемых исследования со здоровыми добровольцами мужского пола, в которых сравнивали агомелатин (25-50 мг/сут) с пароксетином (20 мг/сут) [26] и эсциталопрамом (20мг/сут) [27]. Результаты показали, что у здоровых добровольцев мужского пола риск развития сексуальной дисфункции при применении агомелатина значительно ниже, чем у пароксетина и эсциталопрама, что подтверждает лучший профиль переносимости агомелатина в отношении ВАСД по сравнению с СИОЗС.

6. Аугментация СИОЗС с миртазапином. Логика подобной стратегии состоит в том, что миртазапин блокирует 5HT2A- и 5HT2C-рецепторы, с активизацией которых связывают возникновение ВАСД [28]. Несколько исследований с небольшим количеством участников продемонстрировали эффективность аугментации миртазапина с СИОЗС в отношении симптомов ВАСД [29-30]. Наиболее частыми побочными эффектами были набор веса и седация, что создает ограничения для применения данного метода, но, тем не менее, для части пациентов он может быть эффективен. В большинстве случаев для уменьшения выраженности симптомов ВАСД пациентам требовались небольшие дозы миртазапина (до 15 мг) [31].

7. Аугментация СИОЗС с тразодоном. Литературный поиск позволил выявить одно небольшое открытое исследование (11 участников), показавшее эффективность аугментации тразодона с СИОЗС в отношении ВАСД [32]. Несмотря на ограниченные доказательства эффективности, подобная стратегия представляется возможной в отдельных случаях, особенно когда тразодон может принести дополнительную пользу, например, в виде коррекции инсомнии.

8. Аугментация СИОЗС с буспионом. Дополнительный анализ исследования, в котором изучалась эффективность добавления буспиона к антидепрессантам в отношении остаточных симптомов депрессии, показал, что у 58 % пациентов, получавших буспион, улучшилась сексуальная функция (в сравнении с 30 % пациентов, получавших плацебо)[33]. Несмотря на некоторые методологические ограничения данного исследования, в связи с достаточно хорошим профилем переносимости буспиона, подобная стратегия коррекции ВАСД вполне приемлема для повседневной клинической практики.

Модуль 3 Кардиотоксические, сексуальные, желудочно-кишечные и поведенческие побочные эффекты психотропных препаратов

Побочные эффекты со стороны ЖКТ

Наиболее частыми побочными эффектами со стороны ЖКТ при приеме психотропных препаратов являются тошнота/рвота, диарея и запоры.

Тошнота/рвота является одним из частых побочных эффектов антидепрессантов групп СИОЗС и СИОЗСН, а также вортиоксетина, и обычно проходит по мере адаптации к препарату в течение 1-4 недель [34]. Среди антипсихотиков подобное нежелательное явление относительно часто встречается при приеме арипипразола. Для минимизации выраженности данного явления рекомендуется начинать прием препаратов с небольших доз и титровать по мере адаптации к тошноте [35]. В литературе не обнаружено сведений об исследованиях методов коррекции, за исключением использования форм пролонгированного высвобождения (в капсулах) [36]. В клинической практике допустимо использование домперидона в качестве корректора на короткое время (1-2 недели), но более рационально уменьшить дозу на время адаптации, а также рекомендовать прием препаратов во время еды.

Диарея чаще всего возникает как реакция адаптации к началу приема СИОЗС и СИОЗСН, обычно проходит без лечения по мере привыкания к препарату. В сложных случаях допустимо использование лоперамида коротким курсом (5-10 дней).

Запоры являются частым побочным эффектом трициклических антидепрессантов и относительно реже отмечаются при приеме СИОЗСН и других антидепрессантов. Оптимально рассмотреть варианты снижения дозы, замены препарата, коррекции диеты с увеличением клетчатки. В сложных случаях допустимо использование слабительных препаратов (макрогол, растительные препараты)

Модуль 3 Кардиотоксические, сексуальные, желудочно-кишечные и поведенческие побочные эффекты психотропных препаратов

Поведенческие побочные эффекты психотропных препаратов

Среди поведенческих побочных эффектов можно выделить седацию, апатию, раздражительность/агрессивность, повышенную возбудимость. Также в эту группу условно можно включить нарушения пищевого поведения (снижение/повышение аппетита, изменение пищевых привычек).

Седация обычно связана с влиянием на рецепторы ГАМК (бензодиазепины, Z-drugs), гистамина (трициклические антидепрессанты, флувоксамин, гидроксизин, кветиапин и др.), допамина (антипсихотики) и ацетилхолина (трициклические антидепрессанты, хлорпромазин). Седация может выражаться как в сонливости, так и в ощущении «отупения», когда на первый план выходят когнитивные нарушения. Для различных механизмов седации требуются различные подходы к коррекции. При седации, связанной с эффектами блокады гистамина, требуется постепенная титрация дозы так как у многих пациентов возникает постепенная адаптация из-за снижения чувствительности данного типа рецепторов к влиянию препарата. Для других механизмов адаптация обычно менее выражена, но так же явления седации могут уменьшаться со временем приема. Оптимально данных случаях рассмотреть вариант коррекции дозы или, при возможности, замены препарата [37].

Апатия может сопутствовать седации, но может быть и самостоятельным побочным эффектом. Данная проблема нередко встречается при приеме антидепрессантов и антипсихотиков. В первом случае эффекты, вероятно, связаны с влиянием на серотониновую систему, во втором – с блокадой допаминовых рецепторов. При возникновении апатии при приеме СИОЗС рекомендуется рассмотреть вариант перехода на СИОЗСН или атипичные антидепрессанты (миртазапин, вортиоксетин, агомелатин) [38]. В случае апатии при приеме антипсихотиков рекомендуется снижение дозы или замена на препарат с меньшей допаминовой активностью. Также возможен переход на арипипразол как препарат с частичным агонизмом к допаминовым рецепторам [39].

Повышенное возбуждение/раздражительность, особенно при приеме антидепрессантов, стоит в первую очередь дифференцировать с инверсией аффекта. При приеме антипсихотиков данная проблема может возникать как вариант акатизии. В зависимости от причины возникновения стоит подбирать методы коррекции индивидуально.

Повышение аппетита нередко вызывают антипсихотики второго поколения, особенно оланзапин, клозапин, рисперидон, палиперидон, кветиапин. Так же данный побочный эффект бывает при приеме трициклических антидепрессантов, хлорпромазина, хлорпротиксена. В случае повышения веса стоит рассмотреть варианты коррекции для этого побочного эффекта (см. раздел метаболические побочные эффекты), коррекцию диеты, снижение дозы и смену препарата [6,7].

Снижение аппетита могут вызывать СИОЗС (особенно флуоксетин), СИОЗСН, топирамат, атомоксетин, арипипразол, зипрасидон. Зачастую этот побочный эффект проходит по мере адаптации к препарату. В случае выраженной потери веса стоит рассмотреть варианты снижения дозы, перехода на другую форму лекарственного препарата, рекомендовать прием препарата во время еды, дробное питание. В случае неэффективности данных мер рассмотреть вариант альтернативного лечения [40].

Модуль 4. Специфические побочные эффекты отдельных психотропных препаратов.

Клозапин

Нейтропения/агранулоцитоз

Индукцированный клозапином агранулоцитоз, по оценкам, встречался примерно в 0,8% случаев в исследовании 12 760 пациентов, получавших препарат; лейкопения наблюдалась почти в 3% случаев [1]. Пиковые риски для обоих случаев наблюдались на ранних стадиях лечения, между 6 и 18 неделями от начала. Пожилой возраст был фактором риска развития агранулоцитоза в этой когорте. По оценкам, регулярный мониторинг крови в течение пятилетнего периода снижает риск агранулоцитоза примерно с 1-2 процентов до 0,38 процента [2].

Для всех пациентов, принимающих клозапин требуется регулярный количества нейтрофилов [3]. Это позволяет безопасно применять клозапин, избегая при этом смертельных исходов из-за индуцированного клозапином агранулоцитоза [4].

Рутинный мониторинг нейтрофилов проводится со следующими интервалами:

- Ежеженедельно в течение первых шести месяцев приема клозапина
- Каждые две недели в течение вторых шести месяцев
- Каждые четыре недели после одного года, на протяжении всего лечения

Если во время лечения развивается нейтропения, необходимо чаще повторять анализы крови и либо временно прекратить его прием, либо полностью отменить, в зависимости от тяжести нейтропении [3]:

- Умеренная нейтропения (от 1000 до 1499/ мкл) – Продолжайте лечение, но увеличьте частоту мониторинга до трех раз в неделю.
- Умеренная нейтропения (от 500 до 999/мкл) – Прервать лечение клозапином, увеличить мониторинг до ежедневного, пока показатель не достигнет 1000/мкл, после чего можно будет возобновить прием клозапина.
- Тяжелая нейтропения/агранулоцитоз (<500/мкл) – Прекратите прием клозапина. Повторный вызов следует проводить только в том случае, если польза перевешивает риски, после консультации с гематологом.

Врачи могут отменить правила регистрации для прерывания лечения из-за нейтропении и продолжать лечение клозапином, несмотря на умеренную или тяжелую нейтропению, если продолжение приема клозапина клинически оправдано (т.е. психиатрическая польза перевешивает медицинский риск). Клиницисты могут аналогичным образом принять решение о повторном обследовании пациента, у которого развилась тяжелая нейтропения.

Доброкачественная этническая нейтропения — были установлены более низкие пороговые значения нейтрофилов для начала и лечения клозапином у пациентов с подтвержденной доброкачественной этнической нейтропенией, причиной нейтропении, часто наблюдаемой у пациентов африканского происхождения [5]. Лечение может быть начато и продолжено у пациентов с не менее 1000/мкл нейтрофилов. Для лечения умеренной или тяжелой нейтропении в этой группе пациентов рекомендуется сотрудничество с гематологами.

Модуль 4. Специфические побочные эффекты отдельных психотропных препаратов.

Клозапин

Миокардит/кардиомиопатия

По оценкам исследований, риск миокардита, вызванного клозапином, составляет от 1 к 500 до 1 к 10 000 [6]. Истинный риск, вероятно, ближе к 1 к 500, поскольку часто диагностируется и сообщается лишь о незначительном количестве побочных эффектов, связанных с приемом лекарств. Ранний миокардит встречается чаще, чем позднее развитие кардиомиопатии; кардиомиопатия может сопровождаться митральной регургитацией [7].

Большинство случаев миокардита возникают на ранних стадиях лечения клозапином. Это состояние было обнаружено в течение 16 дней (медиана) после начала приема клозапина в исследовании, включавшем 116 случаев [6]. Примерно 80 процентов случаев миокардита, вызванного клозапином, происходят в течение четырех недель после начала приема препарата, а 90 процентов - в течение восьми недель.

При вскрытии чаще всего выявлялись поврежденные миоциты и эозинофильная инфильтрация, что указывает на острую реакцию гиперчувствительности, опосредованную Ig E типа. Время начала миокардита, вызванного клозапином, и патологические данные подтверждают эту гипотезу. Другие способствующие механизмы могут включать высвобождение цитокинов и высокие уровни катехоламинов.

Типичная картина неспецифических клинических симптомов (лихорадка, тахикардия) и лабораторных показателей (повышенное количество эозинофилов, скорость оседания или с-реактивный белок, тропонины, креатинфосфокиназа и мозговой натрийуретический пептид) в сочетании с высоким индексом подозрения на миокардит (неспецифические симптомы, включая недомогание, а также более тревожные симптомы, такие как боль в груди или одышка) у пациента, который начал принимать клозапин в течение последних четырех-восьми недель, необходимы для диагностики миокардита у пациента, принимающего клозапин. У некоторых пациентов в начале лечения наблюдается умеренное и временное повышение уровня маркеров воспаления и эозинофилов без прогрессирования до миокардита. У пациентов с подозрением на миокардит или кардиомиопатию эхокардиография является ключевым визуализирующим тестом для оценки функции желудочков и клапанов.

За диагнозом миокардита должно последовать немедленное прекращение приема клозапина и последующее медицинское наблюдение у лечащего врача пациента для проведения поддерживающего лечения. Этот курс обычно приводит к спонтанному разрешению проблемы. Последующее применение клозапина в случаях с явным миокардитом, вызванным клозапином, приводит к рецидиву миокардита в большинстве случаев при повторном приеме препарата.

Модуль 4. Специфические побочные эффекты отдельных психотропных препаратов.

Клозапин

Судороги

Клозапин связан с дозозависимым риском судорог, более высоким, чем при применении большинства других антипсихотических препаратов [8,9]. В обзоре 1418 пациентов, получавших клозапин, совокупный риск судорожных припадков оценивался в 10 процентов после 3,8 лет лечения [10]. Более высокие дозы клозапина были связаны с большей частотой судорог:

- 600 мг/сут или более – 4,4 процента
- от 300 до 600 мг/сут – 2,7%
- 300 мг/сут или менее – 1,0%

В обзоре 101 пациента, у которого был припадок во время приема клозапина, наиболее часто описываемым типом припадков был тонико-клонический; миоклонические/атонические припадки составляют примерно четверть зарегистрированных припадков [10]. Средняя доза клозапина в когорте составляла менее 600 мг в день.

Клозапин относительно противопоказан пациентам с эпилептическими припадками в анамнезе, его следует применять только в том случае, если вред от отказа от применения клозапина значительно перевешивает потенциальные риски. Лицам с эпилептическими расстройствами следует оптимально контролировать свои припадки до начала приема клозапина. Пациентам с повышенным риском судорожных припадков, в том числе с расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, или с фебрильными припадками или эпилепсией в анамнезе, следует рассмотреть возможность профилактического лечения противосудорожными препаратами при назначении клозапина. Следует тщательно наблюдать за ними при назначении клозапина, используя консервативный график титрования и мониторинг терапевтических препаратов, чтобы избежать чрезмерного уровня клозапина в крови. После начала лечения клозапином может быть показана последующая электроэнцефалограмма, и может потребоваться коррекция противосудорожного лечения.

Гиперсаливация

Чрезмерное слюноотделение, вызванное клозапином, является распространенным побочным эффектом, который может ограничивать лечение, поскольку пациенты не могут переносить непрерывное слюнотечение, которое вызывает раздражение в течение дня и мешает спать ночью. Это часто происходит при низких дозах [11] и может ухудшаться во время сна. Считается, что его механизм обусловлен нарушением всасывания, а не просто увеличением скорости потока слюны [12]. Гиперсаливация может быть фактором риска развития аспирационной пневмонии, которая наблюдалась у пациентов, получавших клозапин [13].

Для ограничения слюноотделения можно попытаться уменьшить дозу клозапина, но одного этого шага часто недостаточно. Среди вариантов лечения гликопирролат в дозе от 2 до 4 мг, вводимый на ночь, является хорошим первоначальным выбором. В рандомизированном исследовании сравнивали гликопирролат с бипериденом [14]. В то время как оба были связаны со снижением частоты слюнотечения, большее снижение наблюдалось в группе, принимавшей гликопирролат. Гликопирролат не проникает через гематоэнцефалический барьер, что позволяет избежать центральных антихолинергических эффектов, таких как ухудшение памяти. Однако это увеличивает и без того значительную внутреннюю периферическую антихолинергическую нагрузку клозапина.

Другие подходы к лечению, основанные на отчетах о случаях или серии случаев, включают использование жевательной резинки без сахара для увеличения скорости глотания, антихолинергических средств (например, от 5 до 15 мг/сут тригексифенидила), местных средств (например, сублингвальный атропин или ипратропий спрей) или альфа-2 агонистов (например, клофелин). В невосприимчивых случаях инъекции ботулинического токсина в слюнные железы могут быть эффективными, если это лечение может быть организовано.

Недержание мочи

Лечение клозапином, по-видимому, связано с увеличением частоты недержания мочи. Предполагается, что мощные анти-альфа-адренергические эффекты клозапина, которые расслабляют сфинктер шейки мочевого пузыря, способствуют недержанию мочи. Открытое исследование с участием 16 пациентов показало, что эфедрин, альфа-адренергический агонист, может быть высокоэффективным при лечении недержания мочи, вызванного клозапином, что подтверждает эту гипотезу [15]. Для лечения недержания мочи часто бывает достаточно дозы 25 мг эфедрина на ночь или 25 мг два раза в день. Эфедрин может быть трудно получить из-за опасений по поводу утечки на синтез метамфетаминов; псевдоэфедрин может быть разумной заменой в дозах от 30 до 60 мг два раза в день.

Модуль 4. Специфические побочные эффекты отдельных психотропных препаратов.

Ламотриджин

Прием ламотриджина ассоциирован с возникновением кожной сыпи и, в редких случаях, тяжелой аллергической реакции на препарат – синдрома Стивена-Джонсона. Распространенность сыпи составляет около 8 %, синдрома Стивена-Джонсона – около 1 случая на 2000 пациентов согласно данным исследований [16]. Вероятность развития обоих осложнений зависит от скорости титрации дозы: чем быстрее происходит наращивание дозы, тем выше шанс возникновения нежелательных явлений. Кроме того, сочетания с препаратами, способными замедлить метаболизм ламотриджина (например, вальпроевой кислотой) так же повышает вероятность возникновения сыпи и синдрома Стивена-Джонсона. В связи с этим рекомендуется назначать ламотриджин строго в соответствии с инструкцией, начиная с 12,5- 25 мг, с последующим подъемом дозы по 25 мг в неделю [17]. Следует подробно объяснить пациенту риски возникновения сыпи и тяжелых осложнений, дать инструкцию отменить прием ламотриджина при ее возникновении, а также принять антигистаминный препарат (цетиризин как один из вариантов). Кроме того, предупредить, что при значительной интенсивности сыпи следует обратиться за экстренной медицинской помощью.

Карбамазепин

Карбамазепин так же ассоциирован с возникновением сыпи, как и ламотриджин, хотя риски оцениваются несколько ниже [18]. Существует несколько типов реакций гиперчувствительности. Некоторые из них могут быть тяжелыми и опасными для жизни, например синдром Стивенса–Джонсона (SJS), лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), а также токсический эпидермальный некролиз (TEN) или могут быть доброкачественным и исчезать в течение нескольких дней, что включает в себя наиболее распространенные формы заболеваний, такие как макулопапулезная экзантема (MPE) [18]. Рекомендуется постепенная титрация дозы и информирование пациентов, так как ранее распознавание симптомов позволяет предотвратить тяжелые последствия.

Гипонатриемия устанавливается когда уровень натрия составляет <135 мэкв/л. Карбамазепин гипонатриемии достаточно часто, до 50 % пациентов [18]. Часто гипонатриемия протекает бессимптомно, но это может привести к появлению симптомов, варьирующихся от неустойчивости и легкой спутанности сознания до судорог и комы [19]. Фактически, было высказано предположение, что гипонатриемия может быть причиной наиболее часто регистрируемых нежелательных явлений, вызванных карбамазепином (тошнота, головная боль и головокружение). Исследования показали, что возраст выше 40 лет одновременное назначения других препаратов, связанных с гипонатриемией, менструация, психиатрические расстройства, хирургические вмешательства, психогенная полидипсия, женский пол и высокая доза являются факторами риска гипонатриемии. Гипонатриемия, вероятно, обусловлена антидиуретическими свойствами карбамазепина, частично объясняемыми стимуляцией рецептора вазопрессина [19]. Настоятельно рекомендуется определение уровня натрия в сыворотке крови перед началом лечения карбамазепином, и у пациентов с низкими или погранично низкими значениями натрия следует проводить регулярный мониторинг [20]. Лечение гипонатриемии в основном заключается в удалении провоцирующих факторов и/или снижении суточной дозы [21]. Когда необходима альтернатива, следует учитывать, что гипонатриемия, вызванная окскарбазепином, встречается так же часто, а также может быть вызвана эсикарбазепином, вальпроатом натрия, ламотриджином, леветирацетамом и габапентином [19]. Кроме того, для улучшения гипонатриемии использовались ограничение потребления воды, пероральное и/или болюсное введение растворов NaCl, а также диметилхлортетрациклина [18].

Модуль 4. Специфические побочные эффекты отдельных психотропных препаратов.

СИОЗС и СОЗСН

Хорошо известно, что антидепрессанты могут вызывать гипонатриемию, особенно у пожилых пациентов. Это осложнение может быть серьезным, сопровождаться бредом, припадками или даже смертью. В классическом исследовании Fabian и соавт. было обнаружено, что пароксетин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), вызывает гипонатриемию у 12% пожилых пациентов в течение средней продолжительности 9 дней [22]. Подходы к коррекции описаны в разделе гипонатриемия при приеме карбамазепина.

Серотониновый синдром может быть следствием агонистического и/или антагонистического воздействия на различные комбинации подтипов 5-НТ-рецепторов, в частности, постсинаптических рецепторов 5-НТ1А и 5-НТ 2А. Наиболее опасные для жизни симптомы, напри-мер, тяжелый гипертонус и гипертермия, опосредуются активацией 5-НТ2А-рецепторов при более высоких концентрациях серотонина, в то время как 5-НТ1А-рецепторы, имеющие большее сродство к серотонину, возможно, способствуют развитию более легких симптомов, включая тревогу и ажитацию, вследствие их полной занятости при более низких концентрациях серотонина. Это позволяет дать объяснение того, почему тяжелая степень СС обычно наблюдается только при определенных комбинациях лекарственных веществ, в частности, ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО), увеличивающих концентрацию серотонина в синапсе, и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, которые модулируют передачу сигналов 5-НТ-рецептора на постсинаптической мембране в дополнение к ингибированию обратного захвата серотонина. Некоторые лекарственные препараты, вызывающие СС, действуют путем увеличения концентрации серотонина в синаптической щели без изменения синтеза или метаболизма. Такие стимуляторы, как амфетамины, фентермин, МДМА и опиоиды фенантрена (например, морфин, кодеин, гидроморфон, бупренорфин и оксикодон), связаны с повышенным высвобождением серотонина из пресинаптических нервных окончаний.

Клиническая картина СС складывается из триады симптомов: изменение психического статуса (тревога, ажитация, спутанность сознания), вегетативная гиперреактивность (повышенное потоотделение, тахикардия, гипертермия, повышение артериального давления, рвота, диарея), нервно-мышечные нарушения (ригидность мышц, гипер-кинезы, миоклонус, тремор, гиперрефлексия, двусторонний рефлекс Бабинского). Обычно симптомы развиваются в течение суток после приема серотонинергических препаратов, а обращение пациентов за медицинской помощью происходит в течение ближайших шести часов. По данным некоторых авторов, первые симптомы СС могут возникать уже через час после приема препаратов у 30 % и в течение шести часов у 60 % пациентов. Однако временной интервал как развития симптомов, так и обращения за медицинской помощью зависит от того, насколько высокой была начальная дозировка и как быстро происходила титрация дозы в последующем. Выраженность симптомов СС сильно варьируется от легких до тяжелых, жизнеугрожающих, спектр которых, вероятно, отражает сочетание избыточной серотонинергической активности в нервной системе в целом, а также степень воздействия на тот или иной подтип 5-НТ-рецепторов в частности. Некоторые потенциально опасные для жизни синдромы, включая СС, т. е. токсические или гиперергические реакции на лекарственные препараты, обычно связанные с их передозировкой, имеют ряд общих признаков и симптомов, что делает необходимость их своевременной дифференциальной диагностики жизненно важной, поскольку определяет выбор правильной терапевтической стратегии. Эти токсические состояния, включающие помимо СС злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), холинолитический делирий (ХД), злокачественную гипертермию (ЗГ), объединяют некоторая степень вегетативной дисрегуляции и резкое изменение психического статуса. Основная симптоматика СС является обратимой, и интенсивность лечения зависит от степени токсичности. В легких случаях достаточно отмены серотонинергических препаратов, при умеренном течении СС необходима коррекция гемодинамической и вегетативной нестабильности, а в более тяжелых случаях пациенты нуждаются в медицинской помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с эндотрахеальной интубацией [23].

Агомелатин

Результаты предварительных маркетинговых исследований были объединены, и в качестве распространенного побочного эффекта (наблюдаемого у одного из каждых 10-100 пациентов) было указано повышение титров сывороточных трансаминаз печени >3X. Частота серьезных печеночных реакций, таких как цитолитический гепатит, составляет один на каждые 1000-10 000 человек, что делает такие случаи редкими побочными эффектами [24, 25]. В ходе предварительных маркетинговых исследований агомелатина были получены данные, подтверждающие утверждение о том, что увеличение дозы препарата увеличивает риск развития повреждений печени. Неясно, изменяется ли со временем риск повреждения печени при лечении агомелатином, и если да, то в какой степени. Различные исследования, представленные здесь, сообщают, что значительное повышение уровня печеночных ферментов чаще всего происходит в первые недели лечения [26]. Европейское агентство по лекарственным средствам требует проведения тестов функции печени в начале лечения; после 6, 12 и 24 недель лечения; и по клиническим показаниям после этого [27].

Модуль 4. Специфические побочные эффекты отдельных психотропных препаратов.

Карбонат лития

Карбонат лития может оказывать негативное влияние на функцию почек, щитовидной железы, паращитовидной железы, относительно часто вызывать полидипсию/полиурию и тремор.

Перед назначением лития и во время продолжающегося лечения необходимо провести лабораторные анализы. Перед началом приема лития необходимо пройти следующие тесты [28-31]:

- Анализ мочи, азот мочевины крови, креатинин, исследование функции щитовидной железы и кальция.
- Тест на беременность для женщин с детородным потенциалом.
- Электрокардиограмма для пациентов с факторами риска ишемической болезни сердца, включая сахарный диабет, гипертонию, дислипидемию и курение сигарет. (См. "Обзор установленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний".)

Уровень лития следует проверять через пять-семь дней после изменения дозы. Кроме того, следует проверить уровень лития, если рассматривается вопрос об увеличении дозы и уровень не измерялся в течение по крайней мере двух недель. Пациенты, получающие стабильные дозы, должны проверять свой уровень каждые 6-12 месяцев.

В дополнение к проверке уровня лития во время продолжающегося лечения следует контролировать функцию почек, щитовидной железы и паращитовидных желез следующим образом [28-31]:

- Анализ мочи, азота мочевины крови и креатинина каждые два-три месяца в течение первых шести месяцев терапии и каждые 6-12 месяцев после этого.
- Тесты функции щитовидной железы один или два раза в течение первых шести месяцев, а затем каждые 6-12 месяцев или чаще у пациентов с более высоким риском
- Уровень кальция в сыворотке крови контролируется ежегодно.

Для коррекции тремора стоит оптимизировать дозу, при неэффективности допустимо использовать пропранолол.