Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию

Казанский государственный медицинский университет

Кафедра психиатрии с курсом наркологии

Заочное отделение факультета менеджмента и высшего сестринского образования

РЕФЕРАТ

На тему: Признаки побочных эффектов терапии

Работу выполнила студентка

Группы 841 Зайнуллина Элина

Казань, 2010

**Введение**

Терапия психотических расстройств, как правило, предусматривает применение нейролептиков, которые используются с 1950-х гг. Благодаря стандартным, или "типичным" нейролептикам (например, аминазин и галоперидол), являющимися мощными антагонистами дофаминовых рецепторов типа D2, был достигнут серьезный прогресс в лечении шизофрении. Они хорошо купируют психотические расстройства в виде бреда, галлюцинаций, двигательное возбуждение, нормализуют процессы мышления. Однако эффективная терапия сопровождается нежелательными побочными нарушениями, такими как выраженная сонливость, головокружения, нарушение концентрации внимания, неврологические экстрапирамидные расстройства в виде скованности в мышцах, тремора конечностей и др. С целью повышения эффективности терапии, а также улучшения качества жизни пациентов в последние годы созданы так называемые "атипичные" нейролептики. К ним относятся: клозапин (азалептин), рисперидон (рисполепт), оланзапин (зипрекса), кветиапин (сероквель). Благодаря иному соотношению действия этих препаратов на дофаминовые и серотониновые рецепторы увеличилась эффективность лечения резистентных форм психических расстройств, появилась возможность воздействия на когнитивные нарушения, повысился уровень социальной активности пациентов. "Атипичные" нейролептики реже вызывают тяжелые побочные неврологические эффекты и, в целом, лучше переносятся пациентами, чем типичные нейролептики прошлого поколения, что позволяет длительный прием препаратов и предупреждение повторных приступов болезни. Вместе с этим на первый план стала выступать другая проблема - побочные эффекты нейролептиков.

В настоящее время в психиатрии накоплены литературные сведения и данные собственных клинических исследований на эту тему.

**Патогенез нейролептических экстрапирамидных расстройств**

**Антипсихотические препараты,** или **антипсихотики**, — психотропные препараты, предназначенные в основном для лечения психотических расстройств; зачастую их называют также "**нейролептиками**".

Среди нейролептиков выделяют так называемые **типичные** и **атипичные** нейролептики. Такое деление препаратов связано с их способностью вызывать или не вызывать те или иные побочные эффекты.

К **типичным нейролептикам** (производные фенотиазина и бутирофенона) относятся: хлорпромазин (аминазин), левомепромазин (тизерцин), трифлуперазин (трифтазин, стелазин), флуфеназин (фторфеназин, модитен), тиопроперазин (мажептил), тиоридазин (сонапакс, меллерил), перфеназин (этаперазин), перициазин (неулептил), галоперидол, трифлуперидол (триседил), дроперидол и др.

**Антипичные нейролептики** (производные В-карболина, дибензодиазепама и бензамида) представлены клозапином (лепонекс, азалептин), сульпиридом (эглонин, догматил) клоксазепином (локсапин), сультопромидом (топрал), дикарбином гидрохлоридом (карбидин).

Патогенез экстрапирамидных нейролептических осложнений до настоящего времени не ясен как в отношении ранних, так и поздних синдромов. Появление гиперкинеза при применении нейролептиков, блокирующих D2-рецепторы, позволяет говорить об угнетении дофаминергической передачи. Помимо того, в ответ на блокаду рецепторов компенсаторно усиливается синтез и высвобождение дофамина, который активирует незаблокированные D1- или гиперчувствительные D2-рецепторы. Усиление высвобождения дофамина может быть связано и с блокадой пресинаптических D2-рецепторов. Одна из важнейших ролей в патогенезе экстрапирамидных синдромов принадлежит глутаматергической системе. Блокада дофаминовых рецепторов, регулирующих активность глутаматергических кортикостриарных терминалей, усиливает высвобождение глутамата, который оказывает эксайтотоксическое действие на ГАМК-ергические нейроны. Повреждающее действие оказывает и избыточная активность глутаматергических субталамических нейронов. Развивается дисбаланс в нейротрансмиттерной системе и активируются процессы окислительного стресса. Нейролептики, благодаря своей липофильности, способны встраиваться в клеточные мембраны и нарушать энергетический метаболизм нейронов.

Экстрапирамидные синдромы, вызываемые нейролептиками, блокаторами D2- рецепторов, принято делить на две большие группы: ранние и поздние.

Ранние возникают в течение первых дней или недель после начала приема нейролептика или на фоне увеличения его дозы, они обычно регрессируют вскоре после отмены препарата или при переводе больного на атипичный нейролептик.

Поздние возникают вследствие длительного (в течение нескольких месяцев или лет) приема нейролептика, иногда вскоре после его отмены, имеют стойкий или даже необратимый характер.

Ранние экстрапирамидные синдромы могут проявляться острой дистонией, острой акатизией, паркинсонизмом, ранним тремором, злокачественным нейролептическим синдромом.

Клиническими проявлениями поздних экстрапирамидных синдромов могут быть поздняя дискинезия (букко-лингво-мастикаторный синдром), дистония, акатизия, тремор, миоклония, тики, паркинсонизм.

Разнообразие клинических проявлений и течения экстрапирамидных нейролептических синдромов вызывает трудности их диагностики и терапии, особенно у больных психиатрических клиник, когда в силу остроты протекающего эндогенного заболевания нет возможности отменить типичный нейролептик или снизить его дозу, а также назначить атипичный нейролептик, обладающий меньшей антипсихотической активностью. В этой ситуации обычно применяемые в качестве корректоров холинолитики порой неэффективны, а в ряде случаев они даже усиливают проявления нейролептических синдромов, вызывают побочные эффекты и приводят к нарастанию когнитивных нарушений. Кроме того, холинолитики уменьшают антипсихотический эффект нейролептиков, что требует назначения более высоких доз последних. Таким образом, замыкается порочный круг.

**Нейролептический паркинсонизм**

Нейролептический паркинсонизм является одним из самых частых вариантов вторичного паркинсонизма. Его распространенность особенно высока среди пациентов психиатрических клиник. Это наиболее частое осложнение, встречающееся у 15–60% пациентов, принимающих нейролептик.

Нейролептический паркинсонизм – синдром, обусловленный блокадой постсинаптичеких дофаминовых рецепторов и возникающим нейрохимическим дисбалансом в виде увеличения глутамата, ацетилхолина и снижения дофамина; он проявляется гипокинезией и ригидностью, которые часто сопровождаются тремором покоя и постуральными расстройствами.

Клиническая картина нейролептического паркинсонизма в данном исследовании характеризовалась подострым или острым развитием с появлением симптомов через несколько дней, недель, реже – месяцев после начала терапии; а также симметричностью акинетико-ригидного синдрома. Классический тремор покоя (по типу "скатывания пилюль") встречался сравнительно редко. Более характерным был грубый постурально-кинетический тремор с частотой 5–8 Гц, который вовлекал конечности, нижнюю челюсть, губы, язык. Встречался тремор, охватывающий только периоральную область и напоминающий жующие движения у кролика ("синдром кролика"). Постуральная неустойчивость встречалась редко, однако у 2/3 пациентов выявлялись те или иные нарушения походки. В то же время типичные для идиопатического паркинсонизма застывания, шаркающая, семенящая походка, затруднения инициации ходьбы для пациентов с нейролептическим паркинсонизмом были нехарактерны. Как правило, паркинсонизм сочетался с другими нейролептическими дискинезиями, с вегетативными, сердечно-сосудистыми расстройствами. Степень выраженности паркинсонизма зависела от дозы нейролептика и продолжительности нейролептической терапии. После отмены нейролептика или снижении его дозы симптомы паркинсонизма, как правило, регрессировали.

К факторам риска развития нейролептического паркинсонизма относятся пожилой возраст, женский пол, семейный анамнез болезни Паркинсона, предшествующие моторные нарушения (дистонии, дискинезии); а также ранний возраст начала шизофрении, когнитивные нарушения, тяжелая деменция.

**Острая дистония**

Дистония – синдром, характеризующийся непроизвольными медленными (тоническими) или повторяющимися быстрыми (клонико-тоническими) движениями, вызывающими вращение, сгибание или разгибание туловища и конечностей с формированием патологических поз. По распространенности гиперкинеза выделяют фокальные, сегментарные, мультифокальные, генерализованные дистонии.

Острая дистония – наиболее раннее экстрапирамидное осложнение нейролептической терапии, возникающее у 2–5% больных.

Острая дистония, как правило, развивается в течение первых 5 дней после начала приема нейролептика или увеличения его дозы, причем, гиперкинез возникает в первые 2 дня ("синдром 48 часов"). Иногда острая дистония развивается в связи с отменой холинолитического корректора или переключением с перорального введения нейролептика на парентеральное. К факторам риска развития острой дистонии относятся молодой возраст (в возрасте до 30 лет), мужской пол, наличие острых дистонии в анамнезе, алкоголизм, органическое поражении головного мозга, гипокальциемия.

Клиническая картина острой дистонии характеризовалась внезапным началом с развитием дистонических спазмов мышц головы и шеи. Неожиданно возникали тризм или форсированное открывание рта, высовывание языка, насильственные гримасы, кривошея с поворотом или запрокидыванием головы назад, стридор. У ряда больных отмечались окулогирные кризы, проявляющиеся насильственным содружественным отведением глазных яблок, которое продолжается от нескольких минут до нескольких часов. У некоторых пациентов отмечались блефароспазм или расширение глазных щелей (феномен "вытаращенных глаз"). При вовлечении туловищной мускулатуры развивались опистотонус, поясничный гиперлордоз, сколиоз. В некоторых случаях наблюдался синдром "Пизанской башни", характеризующийся тонической латерофлексией туловища.

**Нейролептическая акатизия**

Акатизия – состояние, характеризующееся непреодолимой потребностью двигаться для уменьшения невыносимого чувства внутреннего беспокойства и дискомфорта. Острая акатизия возникает у 10–75% (со средней частотой около 20%) больных, принимающих нейролептики, как правило, в течение первой недели после начала приема препарата или увеличения его дозы.

Выделяют острую и позднюю акатизию. Острая акатизия возникает у 3–50% больных в течение первой недели после начала приема нейролептика или увеличения его дозы. Острая акатизия зависит от дозы препарата и постепенно регрессирует при отмене или снижении дозы нейролептика.

Поздняя акатизия развивается у 25–30% больных, принимающих нейролептики, после 3 месяцев лечения препаратом в стабильной дозе (в среднем через год после начала лечения); иногда проявляется на фоне снижения дозы нейролептика или даже его отмены; уменьшается сразу после возобновления нейролептической терапии или увеличения дозы препарата. Поздняя акатизия длительно персистирует после отмены нейролептика.

Клиническая картина акатизии включает сенсорный и моторный компоненты. Сенсорный компонент акатизии представлял собой неприятные внутренние ощущения, которые императивно побуждали больного совершать движения. Эти ощущения носили общий характер (тревога, внутреннее напряжение, раздражительность) или соматический (тяжесть или дизестезии в ногах). Больные осознавали, что эти ощущения побуждают их непрерывно двигаться, однако часто затруднялись определить их характер.

Двигательный компонент акатизии представлен движениями стереотипного характера. В положении сидя больные ерзали на стуле, постоянно меняли позу, раскачивали туловище, закидывали ногу на ногу, покачивали и постукивали ногой, стучали пальцами рук, перебирали их, почесывали голову, поглаживали лицо, расстегивали и застегивали пуговицы. В положении стоя они часто переминались с ноги на ногу или маршировали на месте.

**Злокачественный нейролептический синдром**

Это тяжелое клиническое состояние — акинето-ригидный симптомокомплекс, который характеризуется гипертермией, генерализованной мышечной ригидностью, вегетативными расстройствами (бледность, потливость, тахикардия), гипертензией, отеком легких, угнетением сознания (кома), заканчивающимся смертью в 15-25% случаев. Синдром чаще возникает у молодых мужчин при применении препаратов пролонгированного действия и у больных с приступообразными формами шизофрении. Его развитию способствуют различные нарушения водно-электролитного баланса, интеркуррентная инфекция, препараты лития.

Злокачественный нейролептический синдром — довольно редкое осложнение нейролептической терапии. Оно встречается при применении хлорпромазина, галоперидола, флуфеназин-деканоата (модитен-депо), возможно при длительном назначении трифлуперазина. Обычно развивается в первые дни лечения или после резкого увеличения дозы препарата.

**Дисфункция вегетативной нервной системы**

Многие нейролептики (хлорпромазин, трифлуперазин, тиоридазин, флуфеназин, алимемазин, хлорпротиксен, клозапин) со стороны вегетативной нервной системы вызывают следующие симптомы: бледность, приливы крови, слезо- и слюнотечение, потливость, головокружение, атропиноподобные явления по типу сухости во рту, расстройства аккомодации, тахикардию, запоры и задержку мочи. Значительно реже они проявляются при назначении бенперидола, перициазина, пипотиазина.

Вследствие неспецифичности действия нейролептики могут оказывать влияние на психику больного, и в процессе терапии может развиться тяжелая депрессия. Подавленное настроение проявляется либо через несколько дней, либо через несколько месяцев после начала лечения. Чаще всего депрессивные состояния вызывают депо-препараты (флуфеназин), они характерны для лечения галоперидолом, отмечаются при использовании высоких доз сультоприда и в редких случаях при применении молиндола, флуспирилена (имапа), бенперидола.

**Влияние на сердечно-сосудистую систему**

Применение большинства нейролептиков может обусловливать ортостатическую гипотензию. Снижение АД зависит от дозы, сильнее проявляется у алифатических производных, аналогов пиперидина, чем у производных пиперазина. Механизм гипотензии связан с блокадой 1-адренорецепторов сосудов. Ортостатический коллапс развивается при применении хлорпромазина, левомепромазина, тиоридазина, хлорпротиксена, сульпирида, клозапина, перициазина, сультоприда, рисперидона, пипотиазина, тиаприда. Тяжелая гипотензия чаще встречается при использовании производных бутерофенона. Развивающаяся при лечении многими вышеприведенными нейролептиками тахикардия является результатом рефлекторного ответа на гипотензию, а также проявлением их ваголитического действия.

**Влияние на желудочно-кишечный тракт и печень**

Побочные эффекты нейролептиков, связанные с влиянием их на органы пищеварительной системы, часто проявляются в виде диспептических расстройств (тошноты, рвоты, диареи, снижения аппетита), что характерно для следующих препаратов: хлорпромазина, тиоридазина, флуфеназина, тиопроперазина, галоперидола, трифлуперидола, сультоприда и рисперидона.

Антихолинергическое действие многих нейролептиков способствует снижению моторики и секреции желудка и кишечника и обусловливает запоры (частым симптомом также является сухость во рту). Такое сочетание нежелательных эффектов свойственно для перициазина, пипотиазина, левомепромазина, алимемазина, метофеназата, хлорпротиксена, бенперидола, клозапина, сультоприда.

Под действием нейролептиков (алифатических фенотиазинов и тиоксантинов) поражаются клетки печени, что приводит к развитию желтухи, кроме перфеназина и дикарбина гидрохлорида (редко). Одним из существенных недостатков при использовании хлорпромазина является развитие лекарственного (токсического) гепатита, в связи с чем ограничивают применение препарата при сопутствующих поражениях печени. В случае появления осложнений со стороны гепатобилиарной системы необходимо отменить терапию и сменить нейролептик.

Мочевыводящая система

Нейровегетативные нарушения препятствуют сокращению мышц мочевого пузыря, вызывают затрудненное мочеиспускание. Недержание мочи свойственно нейролептикам с холинолитической активностью.

**Влияние на кроветворную систему**

Среди побочных эффектов, связанных с влиянием на кровь, преобладают изменения ее состава, которые возникают после 2-3 месяцев терапии нейролептиками. Например, хлорпромазин вызывает лейкопению, агранулоцитоз. Хотя эти побочные явления не так часты, но представляют большую опасность для жизни больного. Агранулоцитоз вызывают также трифлуперазин, левомепромазин, флуфеназин, хлорпротиксен, клозапин, причем последний препарат наиболее опасен в этом отношении. Сравнительно редко агранулоцитоз бывает при применении тиоридазина, тиопроперазина, галоперидола. Предполагается аллергическая природа возникновения агранулоцитоза, отсутствует зависимость его от вводимой дозы препарата. Помимо агранулоцитоза некоторые нейролептики вызывают тромбоцитопению и анемию (трифлуперазин), лейкопению и гемолитическую анемию (хлорпротиксен). Хлорпромазин повышает свертываемость крови и развитие тромбофлебита.

**Влияние на водно-солевой баланс**

Нарушения водно-солевого обмена, сопровождающиеся задержкой воды в организме и развитием периферических отеков, при лечении нейролептиками отмечаются в редких случаях (хлорпромазин, трифлуоперазин, тиоридазин, рисперидон). Появление отеков связано с гиперсекрецией антидиуретического гормона.

**Влияние на эндокринную систему и обмен веществ**

В результате блокады центральных дофаминовых рецепторов нейролептиками наблюдается, в частности, повышение в крови содержания пролактина, что способствует развитию у женщин галактореи (тиоридазин, флуфеназин, тиопроперазин, галоперидол, хлорпротиксен, сульпирид, сультоприд, рисперидон). В этом случае врачу необходимо отменить препарат, назначить другой нейролептик и бромокриптин. Кроме того, данные препараты вызывают нагрубание молочных желез, нарушение менструального цикла, что, возможно, также зависит от повышения уровня пролактина. У мужчин отмечается снижение уровня тестостерона в плазме крови, что, вероятно, способствует развитию импотенции.

Другой проблематичный побочный эффект нейролептиков, в особенности "атипичных" - значительная прибавка в весе. По данным различных исследований увеличение массы тела на 20% и более отмечается у 40-80% больных принимающих нейролептики. По данным результатов более 80 исследований изменения массы тела при терапии нейролептиками средняя прибавка в весе через 10 недель терапии клозапином составляет 4.45 кг, оланзапином 4.15 кг, рисперидоном 2.1 кг, против 1.08 кг при лечении типичным нейролептиком галоперидолом. У пациентов, принимающих 15 мг оланзапина в сутки, через год терапии вес увеличивается в среднем на 11.8 кг. Отмечают увеличение массы тела при лечении оланзапином до 12% от исходной массы пациентов. У 23% больных, принимающих кветиапин, было зарегистрировано увеличение массы тела на 7% и более. Через год терапии кветиапином прибавка в весе в среднем составляет 2.2 кг. Таким больным следует снизить дозу лекарственного средства, использовать другой нейролептик, назначить физические упражнения и употреблять низкокалорийные продукты питания. В то же время у таких препаратов, как молиндон, пимозид отсутствует влияние на вес тела.

Увеличение веса тесно сопряжено с гипергликемией, резистентностью к инсулину и с развитием сахарного диабета. Гипергликемия - увеличение уровня глюкозы в крови наиболее часто встречается на терапии клозапином и оланзапином. По данным различных исследователей на терапии клозапином до 30,5% случаев у пациентов развивался сахарный диабет 2 типа, кроме этого у части пациентов развивается кетоацидоз. Терапия оланзапином также тесно сопряжена с изменением уровня глюкозы в крови и развитием диабета.

При применении нейролептиков отмечается нарушение центральной терморегуляции, чаще проявляющееся гипертермией (трифлуоперазин, сульпирид, клозапин) и даже гипотермией. Последняя характерна для детей при назначении им больших доз галоперидола.

**Влияние на половую функцию**

Такие нейролептики, как галоперидол, тиоридазин, тиопроперазин, сульпирид, хлорпротиксен, рисперидон вызывают расстройства половой функции (снижение либидо и потенции у мужчин), которые встречаются довольно часто. Например, при использовании фенотиазинов имеет место приапизм, требующий хирургического вмешательства. Трициклические нейролептики, как правило, нарушают эрекцию и эякуляцию. Для устранения таких побочных явлений необходимо уменьшить дозу и сменить препарат.

**Влияние на кожу**

Со стороны кожных покровов отмечаются различные проявления побочных эффектов, характерные практически для всех нейролептиков. Кожные реакции включают эритематозный дерматит, эксфолиативный дерматит, фоточувствительность при применении фенотиазинов. Под влиянием ультрафиолетовых лучей образуются цитотоксические фотопродукты, которые действуют на цитоплазматическую мембрану. У больных развивается фоточувствительность, которая напоминает солнечные ожоги, а у рабочих на фармацевтических предприятиях, медсестер, контактирующих с препаратами, возникает фотоконтактный дерматит и другие аллергические реакции. Хлорпромазин вызывает пигментацию кожи, так как увеличивает содержание меланина. Особенно такая характерная пигментация проявляется у женщин. Коррекция этих побочных явлений заключается в снижении дозы либо отмене нейролептика, переходе к другому препарату, назначении антигистаминных средств, защите открытых участков кожи.

**Влияние на зрение**

Фенотиазины и тиоксантены могут вызвать нарушение зрения, связанное с антихолинергическим действием (мидриаз, паралич аккомодации). Поэтому не следует их назначать больным с узкоугольной формой глаукомы.

Все нейролептики, особенно хлорпромазин и тиоридазин в больших дозах, накапливаются в меланинсодержащих структурах (пигментный эпителий сетчатки) и вызывают токсическую ретинопатию (пигментация радужки, снижение остроты зрения, симптом появления цветности, "фиолетовых людей").

После отмены препаратов отмечается ее спонтанная регрессия. Помутнение роговицы и хрусталика могут быть при применении хлорпромазина и хлорпротиксена, которые не проходят длительное время, даже после прекращения лечения.

Побочные эффекты нейролептиков

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Побочные эффекты | Частота развития | Этап возникновения | Группы нейролептиков, наиболее часто вызывающие указанные побочные эффекты | Факторы риска и другие клинические особенности | Методы купирования |
| Психические побочные эффекты | | | | | |
| Синдром психомоторной индифферентности (дневная сонливость, эмоциональное безразличие, вялость) | +++ | 1 и 2 | Седативные нейролептики |  | Быстро проходит по мере адаптации к препарату или при снижении дозы; при сохранении — смена нейролептика |
| Заторможённые депрессии (вялоапатические, астенические, иногда с оттенком тоски) | ++ | 2 и 3 | Алифатические фенотиазины, особенно хлорпромазин | Часто сопровождаются паркинсоническими явлениями | Отмена терапии, применение растормаживающих нейролептиков и антидепрессантов в небольших дозах |
| Тревожно-психотические обострения | + | 2 | Инцизивные и растормаживающие нейролептики (особенно бутирофеноны) | Часто сопровождаются пароксизмами, экстрапирамидными побочными эффектами | Переход к седативным нейролептикам, присоединение холинолитиков или увеличение дозы препарата |
| Делириозная симптоматика | ++ | 2 | Алифатические фенотиазины | Поздний возраст; сосудистая патология; может сопровождаться другими холинолитическими эффектами (сухость во рту, задержка мочи и др.) | Отмена терапии, назначение анти-холинэстеразных средств (прозерин, галантамин и др.) |
| Психозы сверхчувствительности (обострение галлюцинаторно-бредовой симптоматики) | + | 3 | Инцизивные нейролептики | Поздний возраст; сосудистая патология; органическая недостаточность ЦНС; могут сопровождаться развитием поздних дискинезий | Увеличение дозы препарата, смена нейролептика, снижение гиперчувствительности дофаминовых рецепторов (присоединение солей лития, апоморфина и др.) |
| Неврологические побочные эффекты | | | | | |
| Акинеторигидный (паркинсоноподобный) синдром (двигательная заторможенность, мышечная скованность, тремор, маскообразное лицо, шаркающая походка, симптом "зубчатого колеса" и др.) | +++ | 1 и 2 | Инцизивные нейролептики (бутирофеноны и пиперазиновые фенотиазины, реже другие препараты) | Чаще у женщин пожилого возраста; органическая недостаточность ЦНС | Присоединение холинолитических корректоров или снижение дозы нейролептика. Если корректоры недостаточно эффективны при лечении тремора, возможно присоединение бета-адреноблокаторов |
| Пароксизмальные дискинезии и дистонии (острый окулогирный криз, спастическая кривошея, протрузия языка, тризм и др.) | ++ | 1 | Инцизивные или растормаживающие нейролептики в небольших дозах, особенно пиперазиновые фенотиазины и бутирофеноны | Чаще у молодых мужчин; органическая недостаточность ЦНС | Присоединение холинолитических корректоров в достаточных дозах (лучше парентерально); при персистировании симптоматики — хлобета-промазин, димедрол, диазепам, кофеин, хлористый кальций в/м или в/в |
| Акатизия, тасикинезия (синдром "беспокойных ног") | +++ | 2 и 3 | Инцизивные или растормаживающие нейролептики (чаще пиперазиновые фенотиазины) | Чаще у женщин среднего возраста, органическая недостаточность ЦНС, нередко сопровождается тревогой, внутренним беспокойством | Снижение дозы, присоединение корректоров, бензодиазепинов (феназепам, лоразепам) или бета-адреноблокаторов (анаприлин), фенибута, смена нейролептика, применение пролонгированных форм (пипортил L4) |
| Поздние дискинезии (синдром "кролика" — мелкий тремор нижней губы; щёчно-язычно-жевательные гиперкинезы, спастическая кривошея, торсионные раскачивания туловища, хореоатетоидные движения и др.) | + | 3 | Все нейролептики, но чаще инцизивные (мощные антипсихотики); реже других поздние дискинезии вызывают клозапин, рисперидон, тиоридазин и другие малые нейролептики | Длительное применение холинолитиков, поздний возраст, сосудистая патология, чаще у женщин, аффективная симптоматика, хореоатетоидные гиперкинезы чаще развиваются у молодых мужчин | Увеличение дозы нейролептика (временно), смена препарата, некоторые антидепрессанты (кароксазон), тиаприд, витамины группы В, соли лития, метилдопа, витамин Е (а-токоферол), вальпроат натрия (депакин), блокаторы кальциевых каналов (верапамил) и холинергические препараты. При применении всех средств речь идёт лишь о временном ослаблении выраженности гиперкинезов Патогенез связывают с развитием гиперчувствительности дофаминовых рецепторов |
| Судорожный синдром | + - | 2 | Высокие дозы хлорпромазина (аминазин), клозапина (лепонекс) | Латентная пароксизмальная активность | Отмена терапии, назначение антиконвульсантов |
| Злокачественный нейролептический синдром | | | | | |
| Акинеторигидный симптомокомплекс, центральная лихорадка, вегетативные расстройства (колебания сосудистого тонуса, тахикабетадия, бледность, профузный пот), спутанность сознания, ступор | + | 1 и 2 | Все нейролептики (чаще галоперидол и флуфеназин) | Чаще у женщин и у больных с приступообразными формами шизофрении; повышение температуры тела при предшествующем применении нейролептиков, токсико-аллергические реакции в анамнезе | Отмена нейролептика, назначение корректоров (лучше парентерально), антипиретиков, бензодиазепинов; детоксикационная, инфузионная терапия; мышечные релаксанты, дантролен по 20 мг/сут.; бромокриптин (парлодел) по 5-30 мг/сут. |
| Нейровегетативные побочные эффекты | | | | | |
| Сердечно-сосудистые (артериальная гипотензия, особенно ортостатическая, тахикардия) | +++ | 1 и 2 | Алифатические фенотиазины (особенно хлорпромазин), хлобетапротиксен, тиоридазин, клозапин | Сосудистая патология | Снижение дозы или смена нейролептика, назначение средств, повышающих сосудистый тонус (кофеин, кордиамин, мезатон, норадреналин, камфора и др.); ношение эластичных чулок |
| Связанные с холиноблокирующим действием (сухость во рту, задержка мочи, нарушение аккомодации глаз, запоры, [атония кишечника](http://lekmed.ru/bolezni/bolezni-pischevareniya/atoniya-kishechnika.html) и др.) | ++ | 2 | Алифатические фенотиазины, тиоридазин, хлорпротиксен | Пожилой возраст, глаукома, заболевания предстательной железы | Снижение дозы или смена нейролептика, назначение холиномиметиков (прозерин, физостигмин, галантамин и др.) |
| Связанные с холиноблокирующим действием (сухость во рту, задержка мочи, нарушение аккомодации глаз, запоры, атония кишечника и др.) | ++ | 2 | Алифатические фенотиазины, тиоридазин, хлорпротиксен | Пожилой возраст, глаукома, заболевания предстательной железы | Снижение дозы или смена нейролептика, назначение холиномиметиков (прозерин, физостигмин, галантамин и др.) |
| Гиперсаливация | +++ | 2 | Клозапин (лепонекс) |  | Снижение дозы, смена нейролептика |
| Половая дисфункция (снижение либидо, нарушение эякуляции и снижение потенции у мужчин, дисменорея) | ++ | 2 | Фенотиазины (особенно хлобетапромазин и тиоридазин), бензамиды |  | Снижение дозы или смена нейролептика |
| Эндокринные побочные эффекты | | | | | |
| [Гиперпролактинемия](http://lekmed.ru/bolezni/endokrinnaya/giperprolaktinemiya.html) (галакторея, аменорея, гинекомастия и др.) | ++ | 2 | Все нейролептики, особенно пиперидиновые фенотиазины и бензамиды |  | Снижение дозы, смена нейролептика, присоединение бромокриптина (парлодел) |
| Увеличение массы тела | ++ | 2 и 3 | Все нейролептики, особенно фенотиазины, хлорпромазин, клозапин и бензамиды |  | Снижение дозы, смена нейролептика; низкокалорийная пища, физические упражнения |
| Гипергликемия | + /- | 2 | Все нейролептики | Недостаточность инсулярной функции поджелудочной железы | Снижение дозы, смена нейролептика, противодиабетические средства |
| Нарушение центральной терморегуляции | + /- | 2 | Все нейролептики (особенно пиперидиновые фенотиазины и бензамиды) |  | Снижение дозы, смена нейролептика, присоединение бромокриптина (парлодел) |
| Аллергические и токсические побочные эффекты | | | | | |
| [Агранулоцитоз](http://lekmed.ru/bolezni/bolezni-krovi/agranylocitozy.html) | +/- | 2 и 3 в 1-4-й месяцы терапии | Клозапин (лепонекс), реже хлорпромазин и тиоридазин | Пожилой возраст, чаще у женщин, ангины | Отмена терапии, профилактика инфекции, еженедельный контроль содержания лейкоцитов |
| Кожные реакции (пятнисто-папулезная сыпь, отёки век, рук, эксфолиативный дерматит) | +/- | 2 | Все нейролептики |  | Отмена терапии, назначение другого нейролептика, антигистаминные препараты |
| Токсико-аллергические реакции (лихорадка, колебания сосудистого тонуса, буллёзный дерматит, гепатит) | +/- | 2 | Все нейролептики, чаще инцизивные | Чаще у женщин | Отмена терапии, антигистаминные препараты, дезинтоксикационная терапия |
| Токсическая ретинопатия (пигментация радужки, снижение остроты зрения, нарушение цветовосприятия, симптом "фиолетовых людей") | +/- | 2 | Все нейролептики (особенно хлобетапромазин и тиоридазин в высоких дозах) |  | Снижение дозы, смена нейролептика |
| Гепатит (механическая желтуха) | +/- | 2 | Хлорпромазин |  | Отмена терапии, смена нейролептика |
| Прочие побочные эффекты | | | | | |
| Нарушения сердечного ритма, изменения на ЭКГ | + | 2 и 3 | Тиоридазин | Сердечная патология, гипокалиемия | Отмена терапии, смена нейролептика |
| Фотосенсибилизация, пигментация открытых участков кожи | +/- | 3 | Все нейролептики (особенно хлобетапромазин) |  | Снижение дозы, защита открытых участков кожи |

|  |
| --- |
| +++ — возникают очень часто; ++ — возникают часто; + — возникают редко; - — возникают очень редко. \* 1 — ближайший, 2 — ранний, 3 — поздний. |

**Список литературы**

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. Руководство для врачей.- 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина. 1988. - 528 с.
2. Дробижев М.Ю. Психофармакотерапия в общесоматической сети // Психиатрия и психофармакотерапия.- Том 2. - N 2. - 2000. - 4 с.
3. Дробижев М.Ю. Кардиологические аспекты проблемы переносимости и безопасности нейролептика. // Психиатрия и психофармакотерапия.- Том 6. - N 2. - 2004. - 13 с.
4. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. Под ред. А.М. Вейна. Медицинское информационное агентство. М. - 1998. - 749 С.
5. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. Панические атаки. СПб. - 1997. – 208 С.
6. Воронина Т.А. Спектр фармакологической активности гидазепама и его место среди известных транквилизаторов. В кн.: Гидазепам. Киев., Нукова Думка. - 1992. - С.63-75.
7. Смулевич А.В. Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация медицинской помощи) // Психиатрия и психофармакотерапия. М. – 2000. - Т.2. - №2. - С 67- 70.
8. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М., Медицина. - 1996. - 287 С.
9. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств, М. – 2000. – 285 С.
10. Бовин Р. Я. О клинических эффектах нейролептиков // Р. Я. Бовин. Журнал невропатолог и психиатр. – 1984. – № 3. – С. 43– 418.
11. Гурович И. Я. Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапиибольных шизофренией: автореф. дис. : д-ра. мед. наук / И. Я. Гурович; С. – М., 1971. – 44 с.