

УДК: 615.015.35:615.065:615.214.21

ПРОФИЛАКТИКА ПОБОЧНОГО И ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

¹С.М. Дрогвоз д.мед.н., ²В.Д. Лукьянчук д.мед.н., ¹А.В. Кононенко

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков,

²Луганский государственный медицинский университет, г. Луганск

РЕЗЮМЕ. Антипсихотичні препарати є високоактивними психотропними речовинами, здатними викликати широкий спектр токсичних ефектів. На сьогодні актуальною проблемою фармакології залишається пошук і розробка психотропних препаратів з більш сприятливим профілем безпеки, а також дотримання раціональних умов їх застосування.

Ключові слова: токсичні ефекти, побічні ефекти, антипсихотичні препарати.

РЕЗЮМЕ. Антипсихотические препараты являются высокоактивными психотропными веществами, способными вызывать широкий спектр токсических эффектов. На сегодняшний день актуальной проблемой фармакологии остается поиск и разработка психотропных препаратов с более благоприятным профилем безопасности, а также соблюдение рациональных условий их применения.

Ключевые слова: токсические эффекты, побочные эффекты, антипсихотические препараты.

SUMMARY. Antipsychotics are highly active substances, which can cause a wide range of toxic effects. Nowadays the safest psychotropics search, development and their rational administration are the crucial problems of pharmacology.

Key words: toxic effects, side effects, antipsychotic drugs.

Антипсихотические средства отличаются высокой психотропной активностью с многовекторным действием на большое количество рецепторов как в центральной, так и периферической нервной системе. В частности, они блокируют дофаминовые, гистаминовые, серотониновые, адрено- и холинорецепторы. Вместе с тем, антипсихотические препараты способны вызывать большой спектр токсических эффектов, причем не только при абсолютной, но и относительной передозировке при длительном приеме терапевтических доз [1].

У большинства антипсихотических препаратов токсическая доза для людей составляет 500 мг, а смертельная — 500-1000 мг и, соответственно, токсическая концентрация в крови равна 1-2 мг/л, а смертельная — 3-12 мг/л. Летальный исход наступает, как правило, через 3 дня после появления первых симптомов отравления антипсихотическими средствами, причиной чего может быть дыхательная недостаточность, коллапс, почечная недостаточность, аритмия и тромбоэмболия. При этом смертность варьирует от 20 до 30 % [2, 3].

Важно заметить, что побочному действию и интоксикации антипсихотропными препаратами способствуют также нерациональное сочетание их с другими лекарствами и несоблюдение условий рационального применения этих средств.

В настоящее время известно два типа осложнений, обусловленных взаимодействиями между антипсихотическими и гипотензивными средствами при их комбинированном применении: спутанность сознания и усиление либо ослабление гипотензивного действия.

Хлорпромазин, являясь мощным блокатором 1-адренорецепторов, способен усилить гипотензивный эффект каптоприла (вероятно, и других ингибиторов АПФ), а также пропранолола и метилдофы. При взаимодействии **галоперидола** с пропранололом также возможна выраженная артериальная гипотензия. Тогда как при комбинации хлорпромазина и **метилдофы** наблюдается как гипотония, так и гипертония. При введении хлорпромазина и гуанетидина может уменьшаться гипотензивный эффект последнего, так как хлорпромазин блокирует обратный захват норадреналина. Врачу и провизору необходимо помнить об этих нерациональных комбинациях, чтобы предупредить появление побочных и токсических эффектов фармакотерапии [4, 5, 6].

Антипсихотические препараты из группы производных фенотиазина снижают гипотензивный эффект клонидина, поскольку происходит одновременное блокирование и стимуляция α -адренорецепторов в синапсах различной локализации. При этом возможно увеличение собственной токсичности антипсихотических средств за счет усиления седативного действия и экстрапирамидных расстройств [4, 7]. Хлорпромазин может столь значительно снижать АД, что нередко возникает даже кратковременная потеря сознания. Особенно опасно назначение хлорпромазина больным с резко выраженным атеросклерозом сосудов головного мозга и сердца, т.к. при этом могут наблюдаться летальные исходы в связи со снижением кровотока в этих органах.

Антипсихотические препараты несовместимы с ингибиторами холинэстеразы, холино-

миметиками, адреномиметиками, а также, как уже отмечалось, гипотензивными средствами и угнетающими ЦНС. Риск развития злокачественного нейролептического синдрома возрастает при комбинированном применении антипсихотических препаратов с трициклическими антидепрессантами и ингибиторами МАО. Злокачественный нейролептический синдром проявляется тетрадой симптомов: гипертермией (обычно свыше 38°C), генерализованной мышечной ригидностью, спутанностью или угнетением сознания (вплоть до комы), вегетативными расстройствами (профузное потоотделение, тахикардия, тахипноэ, колебания АД, нарушения ритма сердца, одышка, бледность кожи, нарушение мочеиспускания, олигурия).

Комбинирование антипсихотических препаратов и α -адреноблокаторов противопоказано из-за их синергизма в отношении α -адреноблокаторов и опасности возникновения прежде всего коллапса. Алкоголь усиливает кардиотоксическое действие антипсихотических препаратов по причине взаимного усиливающего депримирующего действия на ЦНС [8].

Самое опасное осложнение одновременного применения антипсихотических средств и бензодиазепинов — это угнетение дыхания, особенно при комбинации с клозапином. При применении же других антипсихотических средств подобных осложнений не развивается, а в комбинации с бензодиазепинами в психиатрической практике их используют довольно часто. Так, например, если необходимо усилить седативный эффект антипсихотических средств, то лучше это делать не путем повышения их дозы, а за счет комбинации с препаратами группы бензодиазепинов [2, 4].

Сочетая производные фторфеназина или галоперидола с алпрозоламом можно повысить концентрацию антипсихотических препаратов в сыворотке крови и привести к их передозировке. Одновременный прием изониазида с галоперидолом также может способствовать проявлению токсических эффектов последнего.

При длительном комбинированном применении антипсихотических средств с препаратами лития возникает опасность формирования энцефалопатии с проявлением таких клинических признаков как сонливость, гипертермия, спутанность сознания, экстрапирамидная и мозжечковая симптоматика. В большинстве известных в клинической практике случаев энцефалопатия развивается при сочетании солей лития с галоперидолом, но описана и при комбинации препарата лития с тиоридазином, перфеназином и тиотиксеном. Большое количество сообщений об энцефало-

патии при комбинации препаратов лития с галоперидолом, возможно, связано с тем, что именно эта комбинация используется чаще других [3]. Как бы то ни было, назначать препараты лития в сочетании с галоперидолом следует с осторожностью и желательнее в краткосрочной терапии с целью быстрого купирования симптомов психозов с последующим переходом на монотерапию солями лития.

Применение антипсихотических препаратов совместно с трициклическими антидепрессантами, а также селективными блокаторами обратного захвата норадреналина усугубляет тяжесть течения когнитивных нарушений и других дозозависимых побочных эффектов, характерных как для трициклических антидепрессантов, так и для селективных блокаторов обратного захвата норадреналина. В частности, при сочетании антипсихотических препаратов фенотиазинового ряда, особенно **тиоридазина**, с антидепрессантами кардиотоксичность последних резко возрастает [5].

Хлорпромазин несовместим с эпинефрином, кофеином, морфином, витамином В₁₂, сердечными гликозидами. Не исключено, что это антипсихотическое средство, а также **тиоридазин**, **хлорпромазин**, **галоперидол** имеют большое сродство к транспортным белкам, вытесняя из связи с ним другие лекарства, что является причиной усиления токсических эффектов вытесняемого из связи с протеином препарата, так как резко увеличивается его содержание в крови в свободном виде [1, 5]. Эстрогены усиливают нейролептические свойства **хлорпромазина**, а также при сочетании его с М-холинблокаторами наблюдается суммация холинолитических эффектов [5].

Следует избегать одновременного применения **хлорпромазина** и препаратов, которые угнетают обмен веществ и выведение антипсихотических средств из организма, удлиняют интервал Q-T и вызывают гипокалиемию, гипомagneмию, гиперкальциемию. При таких сочетаниях суммируются побочные эффекты указанных препаратов. Влияние на интервал Q-T более выражено у женщин, лиц пожилого возраста и у пациентов с генетической предрасположенностью [6, 8].

При одновременном применении **зуклопентиксола** и **флупентиксола** с метоклопрамидом и пиперазином увеличивается риск развития экстрапирамидных симптомов (тремор, ригидность, повышенная саливация). **Галоперидол**, **зуклопентиксол**, **флупентиксол** потенцируют угнетающее действие на ЦНС барбитуратов, опиоидных анальгетиков, этанола. **Зуклопентиксол**, **флупентиксол** и **кветиапин** с осторожностью назначают пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (риск резкого

развития артериальной гипотензии), судорожным синдромом [8, 9].

При сочетанном применении **тиоридазина** с антидепрессантом флувоксамином, β -адреноблокаторами (пропранололом и пиндололом), некоторыми ингибиторами обратного захвата серотонина возрастает опасность развития желудочковой тахикардии и внезапной смерти [10, 11].

Гипертермия, развивающаяся на фоне терапии **фенотиазинами**, является ранним признаком развития злокачественного нейролептического синдрома, что требует немедленной отмены препарата и принятия мер по снижению температуры тела и профилактике вторичной инфекции [4].

В условиях длительной терапии антипсихотическими препаратами может возникнуть токсический делирий. У пациентов старшего

возраста антипсихотические препараты менее эффективны при делирии, ажитации, агрессивности, параноидном синдроме, чем у молодых больных [12, 13].

Таким образом, несмотря на наличие в арсенале врачей широкого ассортимента антипсихотических препаратов, безопасность проводимой комбинированной фармакотерапии этими препаратами занимает не менее значимое место, чем их эффективность. Поэтому актуальным на сегодняшний день остается поиск и разработка психотропных препаратов с более благоприятным профилем безопасности, а также соблюдение рациональных условий их применения, особенно в условиях сочетанной патологии, когда комбинация лекарств неизбежна. В последнем случае врач должен взвесить пользу и риск от таких комбинаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Клинико-нейрохимическая классификация современных антипсихотических препаратов / С.Н. Мосолов // Международный журнал медицинской практики. — 2000. — № 4. — С. 35–38.
2. Chandran M. Catatonia, neuroleptics and brain damage — a case report / M. Chandran, M. El-Shazly // J Psychopharmacol. — 2009. — Vol. 23 (2). — P. 223–226.
3. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs / Stubner S., Rustenbech E., Grohmann R. [et al.] // Pharmacopsychiatry. 2004. — Vol. 37 (1). — P. 54–64.
4. Побочное действие лекарств: учебник-справочник / [С. М. Дроговоз, А. П. Гудзенко, Я. А. Бутко, В. В. Дроговоз] — Х. — 2012. — 480 с.
5. Справочное руководство по психофармакологическим и противоэпилептическим препаратам, разрешенным к применению в России / Под ред. С.Н. Мосолова. — 2-е перераб. — М.: "Издательство БИНОМ", 2004. — 304 с.
6. Movement disorders associated with atypical antipsychotic drugs / [S.N. Caroff, S. C. Mann, E. C. Cambell, K.A. Sullivan] // J Clin Psychiatry. — 2002. — Vol. 63. — P. 12–19.
7. Данилов Д.С. Лечение шизофрении / Д.С. Данилов, Ю.Г. Тюльпин. — М.: Медицинское информационное агентство. — 2010. — 276 с.
8. Инфаркт миокарда — ведущая причина смерти пациентов ведущего психиатрического стационара / [С.В. Рыбакова, Л.Е. Заганьшина, А.С. Галявич, Ф.Ф. Гатин] // Проблемы и перспективы клинической фармакологии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — Барнаул. — 2004. — С. 283–286.
9. Данилов Д.С. Современные классификации антипсихотических средств и их значение для клинической практики (современное состояние вопроса и его перспективы) / Д.С. Данилов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2010. — № 3. — С. 36–42.
10. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л.В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е.В. Шуванова [и др.]; под ред. И. М. Перцева. — Х.: Изд-во "Мегаполис", 2002. — 784 с.
11. Lethal catatonia and its differential diagnosis with the neuroleptic malignant syndrome / A.L. Gimenez, R.J. Gates, J.F. Diaz [et al.] // Rev Neurol. — 2002. — Vol. 34 (4). — P. 399–400.
12. Delay J. Drug-induced extrapyramidal syndromes / J. Delay P. Deniker // Handbook of clinical neurology. — 1986. — Vol. 6 — P. 248–266.
13. Adnet P.J. Neuroleptic malignant syndrome / P.J. Adnet, P. Lestavel, R. Krivosic-Horber // Br J Anaesth. — 2000. — Vol. 85 (1). — P. 129–135.

Надійшла до редакції 15.11.2012 р.