

# ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ при лікуванні антипсихотиками

Ю.А. Крамар,  
ТМО «ПСИХІАТРІЯ» у місті Києві

Основний метод лікування психічних розладів – застосування антипсихотичних препаратів. Метою його призначення, поряд із реабілітаційними заходами, є підтримка фізичного, психічного та соціального стану пацієнта. Найчастіші побічні ефекти під час антипсихотичного лікування спостерігаються у вигляді екстрапірамідних симптомів та метаболічних порушень. 2014 року S. Young et al. опублікували в *Journal of psychopharmacology* результати аналітичного дослідження «First do no harm» A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects», метою якого було визначення поширеності та інтенсивності основних побічних ефектів антипсихотичних препаратів, серед яких екстрапірамідні симптоми, седативний ефект, збільшення ваги тіла, діабет 2-го типу, гіперпролактинемія, метаболічний синдром, дисліпідемія, статева дисфункція, серцево-судинні ускладнення та ін.

Більшість пацієнтів повідомляла, що такі побічні ефекти, як сексуальна дисфункція та екстрапірамідні симптоми, пригнічували їх значно сильніше, аніж ефект седатії та вегетативні симптоми. Найчастіше через наявність саме вказаних побічних ефектів та недостатньої уваги лікаря до них, пацієнти самостійно припиняли лікування (Lambert et al., 2004).

## Екстрапірамідні побічні ефекти

Екстрапірамідні побічні ефекти можуть проявлятися у вигляді паркінсонізму, дистонії, тремору, хореї, атетозу, акатизії, тиків, міоклонії, стереотипій, злоякісного нейролептичного синдрому. Найчастіше лікарі зазначали пізню дискінезію, акатизію, кататонію, симптоми паркінсонізму. Наявність та ступінь екстрапірамідних симптомів зазвичай вимірюють за допомогою шкали Сімсона-Ангуса (SAS). Зокрема, серед 225 хворих на психотичні розлади, які отримували нейролептики, переважали кататонічні симптоми у 32%, паркінсонізму – у 26% та в 1,3% хворих спостерігалася акатизія (Leung et al., 2003). Натомість не було виявлено специфічного впливу тієї чи іншої діючої речовини щодо розвитку екстрапірамідних симптомів (Woods et al., 2010). Однак B. Chong et al. (2003) помітили відсутність кореляційного взаємозв'язку між симптомами акатизії та статтю. Тоді як пізня дискінезія, що було доведено, корелює із тривалістю лікування та етнічними особливостями (Vupe et al., 1998). У 60% хворих похилого віку, які приймали нейролептики, діагностують пізню дискінезію, проте цей відсоток значно нижчий (7%) серед хворих у дослідженнях Китайської популяції (Leung et al., 2003). При цьому з кожною наступною декадою життя людини на 10% збільшується частота вказаного розладу та ускладнюється

її перебіг, проте така кореляція відсутня щодо нейролептичного паркінсонізму (Harten et al., 2006). Також було доведено, що пізня дискінезія має генетичну природу.

## Седативний ефект

Лікарі клінічно оцінювали седативні ефекти за такими симптомами, як сонливість, загальмованість, сповільнений темп мислення та мови, проте в жодному із досліджень не застосовували критерії седатії. У хворих, які приймають кілька антипсихотичних препаратів другого покоління, седативний ефект виразніший, ніж у тих, хто вживає єдиний атипичний антипсихотичний засіб (Brooks et al., 2011). За винятком рисперидону та клозапіну, в антипсихотиків другого покоління виявлено значно менший рівень седативного ефекту, ніж у конвенційних нейролептиків (Leucht et al., 2009).

## Сексуальна дисфункція

Сексуальна дисфункція оцінюється, але не обмежується такими ознаками, як: підвищення або зниження лібідо, еректильна та/або еякуляторна дисфункція, дисоргазмія, сухість піхви, менорагії. Прийом хворими двох і більше антипсихотичних препаратів часто асоційований із вираженішою сексуальною дисфункцією. Дані досліджень (Vobes et al., 2003; Fujii et al., 2010) демонструють, що порушення статевої функції відмічається у 49–59% чоловіків та 25–49% жінок. Дуже часто в сильній статі це призводило до зниження статевого потягу (37%), еректильної та еякуляторної дисфункції. Серед жіночої – здебільшого траплялися ускладнення у вигляді аменореї (39%) та зниження сексуального інтересу (26%). Найчастіше сексуальну дисфункцію спостерігали внаслідок прийому галоперидолу (38%) та оланзапіну (35%), а також відслідковувся прямий дозозалежний зв'язок у галоперидолу, оланзапіну та рисперидону (Khawaja et al., 2005).

## Метаболічні порушення

Дисліпідемію діагностують при підвищенні рівня вільного холестерину вище 200 мг/дл, ліпопротеїдів високої щільності – нижче 40 мг/дл у чоловіків та нижче 50 мг/дл – у жінок, рівень аполіпопротеїну – вище 120 мг/дл, тригліцеридів – вище 150 мг/дл, за достовірних фактів гіполіпідемічної терапії.

Частота розвитку метаболічного синдрому, зумовленого нейролептичним лікуванням, коливається від 23 до 50% (Bai et al., 2011). Найчастіше таку побічну дію відмічали під час прийому клозапіну (Krane-Gastiser et al., 2011) та оланзапіну (Gautam, Meena, 2011). Зокрема, було виявлено кореляцію між метаболічним синдромом та віком, сімейним статусом, рівнем освіти, працевлаштуванням, тривалістю

лікування, захворювання, поліпрагмазією, ускладненням сімейного анамнезу діабетом та артеріальною гіпертензією. При цьому В. Falissard et al. (2011) відмітили, що, незалежно від покоління антипсихотичного препарату, метаболічні порушення відмічаються у 34% хворих.

Дисліпідемія простежується із частотою від 15 до 53% (Mackin et al., 2007; Hanssens et al., 2007). У великомасштабному когортному дослідженні було виявлено, що в осіб, які приймають нейролептики, ризик гіперхолестеринемії підвищується у 2,8 раза, гіпергліцеридемії – у 2,3 раза, збільшення рівня ліпопротеїдів низької щільності – в 1,6 раза порівняно зі здоровою популяцією.

Гіперпролактинемія підтверджується перевищенням рівня пролактину в жінок вище 700 ммоль/л, у чоловіків – вище 500 ммоль/л, а вище 1000 ммоль/л – вважають значною гіперпролактинемією. Середня частота виникнення гіперпролактинемії під час прийому нейролептиків становить 33% (45% – у жінок та 28% – у чоловіків). Найчастіше вказана побічна дія відмічається при застосуванні амісульпіриду (у 89%). При цьому не було помічено підвищення рівня пролактину в разі прийому клозапіну (Bushe et al., 2008).

Збільшення ваги тіла визначали за індексом маси тіла (ІМТ), що розраховується за формулою: маса (кг)/зріст (м<sup>2</sup>). Цей показник може надати інформацію про те, чи є маса недостатньою, нормальною, надмірною. Значення ІМТ вище 25 свідчить про надлишкову вагу. За різними даними, від 6 до 55% хворих, які приймають нейролептики, страждають від надмірної ваги чи ожиріння (Tsan et al., 2012). У всіх дослідженнях щодо оланзапіну відмічали фіксоване збільшення ваги тіла (Ahmer et al., 2008; Iqbal et al., 2011). Під час генетичного дослідження були виявлені генетичні чинники, що зумовлюють виникнення метаболічного синдрому у хворих, які приймали оланзапін (Chagnon et al., 2007).

Про наявність діабету 2-го типу можуть свідчити такі симптоми, як: поліурія, полідипсія, значна втрата ваги тіла, перевищення рівня глюкози в крові за підтвердженням тесту толерантності до глюкози вище 11,1 ммоль/л, прийом інсуліну та протидіабетичних препаратів. Підвищеним вважають рівень глюкози натще вище 7,0 ммоль/л (іноді вище 6,1 ммоль/л, що залежить від методу). Цукровий діабет 2-го типу спостерігали із частотою від 2 до 28% (Falissard et al., 2011; Okumura et al., 2010). Зокрема, прийом конвекційного нейролептика вдвічі збільшує ризик розвитку діабету 2-го типу, порівняно з антипсихотиком другого покоління. З віком ризик розвитку діабету підвищується (Taylor et al., 2005).

### Серцево-судинні ускладнення

Кардіоваскулярні побічні ефекти проявляються при електрокардіографічному дослідженні у вигляді: подовження значення інтервалу QT за формулою Базетта (QT/RR) довше 450 мс у чоловіків та 470 мс – у жінок; перевищення артеріального тиску вище 130/85 мм рт. ст.; захворювання серцево-судинної системи, таких як ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні порушення (розлади мозкового кровообігу, крововилив чи ішемія головного мозку, захворювання периферичних судин), серцево-судинні кризи (інфаркт міокарда, ішемічна серцево-легенева хвороба, аритмія, кардіоміопатія),

ортостатична гіпотензія, синкопальні стани. Частота артеріальної гіпертензії, спричиненої антипсихотичним лікуванням, становить від 16 до 49% (Jarrell et al., 2010), подовження інтервалу QT – від 3 до 52% (Muzyk et al., 2012; Jarrell et al., 2010). Порівняно з іншими антипсихотиками, найвища частота гіпертензії простежується у зипразидону. Смертність через серцево-судинні катастрофи відмічали в 1% хворих у віці до 55 років. У хворих старше 55 років смерть була зафіксована у 8,5% при прийомі клозапіну, та 3,6% – рисперидону (Kelly et al., 2010). Подовження інтервалу QT перебуває в прямому кореляційному зв'язку з віком та прийомом більш ніж одного нейролептичного препарату. До речі, не було доведено взаємозв'язку між вживанням антипсихотиків та цереброваскулярними порушеннями. Значно нижчий рівень гіпертензії та кардіоміопатії було виявлено під час прийому арипіпразолу, а у зипразидону, навпаки, – навіть вищий, ніж у конвекційних антипсихотичних препаратів (Jarrell, McIntyre, 2007).

### Висновки

На підставі аналізу результатів проведених досліджень щодо побічної дії антипсихотичних препаратів було встановлено, що майже у 50% хворих виникають ті чи інші побічні ефекти, а з віком та тривалістю лікування складність та частота їх збільшується.

Отже, можна виокремити такі закономірності побічної дії, спричинені лікуванням антипсихотиками:

1. Антипсихотична поліпрагмазія корелює зі зростанням побічних ефектів від ліків.

2. Триваліше застосування антипсихотичних препаратів поєднане з вираженішою і складнішою побічною дією.

3. Прийом клозапіну більшою мірою, порівняно з іншими антипсихотичними препаратами, пов'язаний із порушенням обміну речовин. Застосування оланзапіну може призводити до підвищення маси тіла частіше, ніж прийом інших антипсихотиків.

4. Гіперпролактинемія виникає здебільшого у жінок, ніж чоловіків. Порушення статевої функції спостерігається у 50% чоловіків та 25–50% жінок.

5. Незважаючи на численні рекомендації, у повсякденній практиці вивчення ліпідного обміну та рівня глюкози здійснюється недостатньо.

6. Дослідники не приділяють належної уваги методам усунення побічної дії антипсихотичної терапії і, на жаль, ще менше вивчають їх результативність. Так, в одному з досліджень було виявлено ефективність застосування статинів у боротьбі з дисліпідемією та зниження ваги тіла під час проведення нефармакологічних прийомів (фізичні вправи, збалансоване харчування).

Таким чином, лікар має враховувати ймовірні негативні наслідки призначеної терапії та вживати відповідних заходів. Задля усунення негативного ефекту від побічної дії нейролептиків може бути рекомендовано прийом статинів та моніторинг кардіоваскулярних порушень у хворих, які тривалий час приймають антипсихотичні препарати. У психіатрії існує безліч інструкцій щодо менеджменту побічної та небажаної дії, спричиненої застосуванням указаних лікарських засобів (SIGN131, 2013), проте зазначену проблему розглядають замало (Taylor et al., 2012).