

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Adverse reactions from neuroleptics use

Vaiva Būgaitė¹, Greta Bulotaitė¹

¹Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

Abstract

Neuroleptics are a group of widely used drugs with a mental state-altering effect, and its indications include hallucinations, delusions in schizophrenia and other primary psychotic disorders, affective disorders with psychosis, organic psychotic syndromes, delirium, Huntington's disease, Tourette Syndrome. Due to their wide range of use it is imperative to know the possible side effects of each drug in the group, especially because the side effects are often unique to the drug as opposed to the group itself.

Neuroleptics, according to their time of synthesis and mechanism of action, are categorized into first generation (typical) and second generation (atypical) neuroleptics. Both generation neuroleptics act by blocking dopamine receptors in the brain, but second generation neuroleptics have an additional effect on serotonin receptors.

The adverse effects of neuroleptics can vary from marginal intolerance (sedation) to life-threatening conditions (agranulocytosis). Movement disorders (acute dystonia, akathisia, parkinsonism and tardive dyskinesia) are caused more often by first generation neuroleptics, meanwhile sedation and metabolic syndrome are more common consequences of second generation neuroleptics.

Aim: To analyze adverse reactions from neuroleptics use described in various scientific literature.

Methods: Pubmed was chosen as the source of literature. Specific keywords such as neuroleptics, antipsychotics, adverse reactions, side effects were used to find relevant information. A total of 200 articles were carefully reviewed and sifted accordingly to remove articles with indistinguishable information as well as abstracts and titles unrelated to the topic at hand. Either full articles or only their abstracts were analyzed with a final remaining count of 47 suitable articles. No time restriction was applied to citations.

Keywords: neuroleptics, antipsychotics, adverse reactions, side effects.

Nepageidaujamos neuroleptikų reakcijos

Vaiva Būgaitė¹, Greta Bulotaitė¹

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva¹

Santrauka

Neuroleptikai yra plačiai vartojami psichiką veikiantys vaistai, kurių indikacijos yra haliucinaciniai kludiesiniai sindromai, pavyzdžiui, sergant šizofrenija; kiti šizofreninio registro sindromai; afektiniai sutrikimai su psichozės simptomais; organiniai psichoziniai sindromai; simptominės psichozės; delyrinės būsenos; Huntingtono chorėja; Gilles'io de la Tourette'o sindromas ir kt. Dėl plataus šių vaistų pritaikymo klinikoje būtina gerai išmanyti jų sukeliamas nepageidaujamas reakcijas, kurios dažnai yra specifinės kiekvienam vaistui, nepriklausomai nuo jo grupės.

Neuroleptikai pagal savo sukūrimo laiką ir veikimo mechanizmą yra skirstomi į pirmos kartos (tipinius) ir antros kartos (atipinius) neuroleptikus. Abiejų kartų neuroleptikai veikia blokuodami dopamino receptorius smegenyse, o antrosios kartos neuroleptikai taip pat veikia ir serotonino receptorius.

Neuroleptikų sukeliamos nepageidaujamos reakcijos svyruoja nuo nežymių toleravimo sutrikimų (sedacija) iki gyvybei pavojingų (agranulocitozė). Judėjimo sutrikimai (ūminės distonijos, akatizija, parkinsonizmas, vėlyvoji diskinezija) yra būdingesni pirmos kartos, o sedacija ir metabolinis sindromas - antros kartos neuroleptikams.

Darbo tikslas: išanalizuoti mokslinėje literatūroje aprašytas nepageidaujamas neuroleptikų reakcijas.

Darbo metodika: literatūros paieškai buvo naudota tarptautinė duomenų bazė Pubmed. Paieškos metu naudoti raktiniai žodžiai ir jų kombinacijos: neuroleptikai, antipsichotikai, nepageidaujamos reakcijos, šalutiniai reiškiniai. Atlikta nuosekli 200 straipsnių patikra ir pašalinti besidubliuojantys, pagal pavadinimą ir santrauką temos neatitinkantys straipsniai. Išanalizuoti šių publikacijų pilni tekstai arba tik santraukos ir tokiu būdu iš jų atrinkti 47.

Raktažodžiai: neuroleptikai, antipsichotikai, nepageidaujamos reakcijos, šalutiniai reiškiniai.

Įvadas

Neuroleptikai yra pirmo pasirinkimo vaistai gydant šizofreniją ir kitus pirminius psichozinius sutrikimus. Kai kurie neuroleptikai taip pat patvirtinti bipoliniam sutrikimui, rezistentiškai depresijai, autizmui bei Tureto sindromui gydyti. Be to, neuroleptikai kartais skiriami ir kitoms, nepatvirtintoms indikacijoms - ribinės asmenybės sutrikimui, obsesiniam kompulsiniam sutrikimui, anoreksijai, nerimui, delyrui bei įvairioms demencijoms, o taip pat ir Alzheimerio ligai (1).

Šių psichikos sutrikimų gydymas neuroleptikais dažnai gali tapti dideliu iššūkiu dėl jų sukiamų nepageidaujamų reakcijų įvairovės. Pirmosios kartos neuroleptikai dažniau siejami su judėjimo sutrikimais. Tai ypač būdinga tokiems vaistams, kurie tvirtai jungiasi su dopaminerginiais receptoriais, pvz., haloperidoliui. Antrosios kartos neuroleptikai, ypač klozapinas ir olanzapinas, paprastai sukelia daugiau problemų, susijusių su metaboliniu sindromu (nutukimas, gliukozės apykaitos sutrikimai). Beveik visi neuroleptikai yra susiję su padidėjusia sedacijos, ortostatinės hipotenzijos ir aritmijų atsiradimo rizika. Vis dėlto, neuroleptikų sukiamų nepageidaujamų reakcijų negalima skirstyti tik į pirmos ar antros kartos vaistams būdingas reakcijas, kadangi kiekvienas vaistas sukelia specifiskas, jam būdingas nepageidaujamas reakcijas (2).

ŪMINIAI EKSTRAPIRAMIDINIAI SIMPTOMAI

Ūminės distonijos

Distonijos yra nevalingi antagonistinių raumenų grupių susitraukimai, dėl kurių pacientai yra priversti kartoti trumpus ar iššęstus pasikartojančius judesius ar nenormalias, dažniausiai galvos, veido ir kaklo, pozas. Tai gali būti skausminga ir labai pabloginti gyvenimo kokybę (1). Ūmios distonijos paprastai pasireiškia per pirmas penkias dienas nuo neuroleptikų vartojimo pradžios ar dozės padidinimo (3). Ši nepageidaujama reakcija dažnesnė jauniems vyrams, taip pat žmonėms, vartojantiems kokainą, ir tiems, kuriems jau anksčiau pasireiškė ūminės distonijos. Ūminės distonijas dažniau sukelia didesnio stiprumo neuroleptiniai vaistai, pvz., haloperidolis, flufenazinas ir pimozidas (4). Tais atvejais, kai paskiriamas gydymas didesnio stiprumo neuroleptiniais vaistais, rekomenduojama pradėti nuo mažesnės dozės, nes tai sumažina ūmios diskinezijos pasireiškimo tikimybę (5). Antros kartos neuroleptikai, tokie kaip olanzapinas, sertindolis, kvetiapienas ir risperidonas mažomis dozėmis (<4 mg) retai sukelia ūmią distoniją. Klozapinas yra vienintelis žinomas neuroleptikas, negalintis sukelti šio šalutinio reiškimo (6).

Ūminės distonijos patogenezė išlieka neaiški. Manoma, kad, kadangi visi neuroleptikai jungiasi su D2 receptoriais, šių receptorių užblokavimas uodeguotojo branduolio, kiauto ir blyškiojo kamuolio srityse galėtų būti bent iš dalies susijęs su šio reiškimo išsivystymu (7). Be to, tai paaiškintų su metais mažėjančią riziką, nes

D2 receptorių aktyvumas žmonėms senstant mažėja (8).

Ūminė distonija yra efektyviai gydoma tuoj pat po pasireiškimo. Į raumenį suleidus anticholinerginių vaistų (pvz., 5 mg biperideno ar 5 mg prociklidino) arba antihistamininių vaistų (pvz., 50 mg prometazino), efekto paprastai sulaukiama per 20 minučių (4).

Akatizija

Akatizija yra nerimastingumo ir įtampos pojūtis, kuris dažniausiai (be ne visada) priverčia pacientą nuolat judėti, sukelia disforiją ar net savižudišką elgesį (9).

Akivaizdžiausias simptomas - nesugebėjimas ramiai sėdėti, stovėti ar gulėti. Sėdėdami pacientai krutina kojas, jas nuolat kilnoja viena ant kitos, trepsi. Stovėdami perkelia kūno svorį nuo vienos kojos ant kitos arba žygiuoja vietoje. Akatizija, trunkanti iki 3 mėnesių, laikoma ūmia, o ilgiau nei 3 mėnesius - lėtine. Taip pat išskiriama nutraukimo akatizija, pasireiškianti nutraukus gydymą neuroleptikais, ir vėlyvoji akatizija, pasireiškianti gydant neuroleptikais ilgesnį laiką (10).

Klinikinėje praktikoje ši šalutinė reakcija dažnai lieka nediagnozuota arba klaidingai palaikyta psichozine ažitacija ar susijaudinimu, neramių kojų sindromu, nerimu, narkotinių medžiagų intoksikacijos ar abstinencijos simptomais ar vėlyvąja diskinezija (11). Nėra aišku, kaip labai akatizija padidina savižudybės riziką (12), bet nustatyta, kad ji padidina savižudybės riziką pacientams, patyrusiems pirmąjį psichozės epizodą (13). Be to, akatizija padidina riziką smurtiniam elgesiui ir agresijai (14).

Propranololis, neselektyvus beta adrenerginis antagonistas, yra labiausiai ištyrinėtas vaistas, skirtas neuroleptikų sukeltai akatizijai gydyti (10).

VĒLYVIEJI

EKSTRAPIRAMIDINIAI SIMPTOMAI

Parkinsonizmas

Tipiniai neuroleptikai yra dažniausia vaistų sukulto parkinsonizmo priežastis (15), bet jį taip pat gali sukelti atipiniai neuroleptikai, žarnyno peristaltiką gerinantys vaistai, kalcio kanalų blokatoriai ir antiepilepsiniai vaistai (16).

Maždaug 80% pacientų, vartojančių tipinius neuroleptikus, patiria daugiau kaip vieną ekstrapiramidinių reiškinių rūšį (17). Platus dopamino receptorių pasiskirstymas smegenyse nulemia, kad tipiniai neuroleptikai veikia dopamino receptorius dryžuotame kūne, *striatum*. Štai kodėl visi pacientai, vartojantys neuroleptikus, turi riziką parkinsonizmui ir kitiems ekstrapiramidiniams reiškiniams išsivystyti. Paprastai parkinsonizmas išsivysto per pirmąsias neuroleptikų vartojimo dienas ar savaites, tačiau retesniais atvejais jis gali išsivystyti ir po keleto mėnesių. Anksčiau buvo manoma, kad atipiniai neuroleptikai turi mažą riziką ekstrapiramidinių reiškinių išsivystymui dėl klozapino, risperidono, olanzapino, kvetiapino ir aripiprazolo stipresnio veikimo per serotoninino 2A receptorius nei dopamino receptorius (18).

Vaistų sukeltas parkinsonizmas dažniausiai praeina per kelias savaites ar mėnesius po jį sukėlusio vaisto nutraukimo, tačiau 10-50% pacientų parkinsonizmas po

vaistų nutraukimo gali tęstis ilgiau ar net progresuoti (16).

Vėlyvoji diskinezija

Visi neuroleptikai, įskaitant ir antros kartos, gali sukelti vėlyvąją diskineziją - negrįžtamą judėjimo sutrikimą, kurio patofiziologija nėra gerai suprasta (19). Dėl vėlyvosios diskinezijos pacientai nevalingai judina veido, burnos raumenis bei liežuvį. Vėlyvosios diskinezijos paplitimas įvairiuose tyrimuose nustatytas skirtingas, apytikriai jis pasireiškia 25,3% pacientų, vartojančių neuroleptikus (20). Nors vėlyvosios diskinezijos atsiradimo rizika yra mažesnė vartojant antros kartos neuroleptikus, jų išrašoma vis dažniau, todėl tai yra didelė problema. Rizikos veiksniai, susiję su šios nepageidaujamos reakcijos atsiradimu, yra ilga neuroleptikų vartojimo trukmė, vyresnis amžius ir baltųjų rasė (19).

Gydymas - pamažu nutraukti neuroleptikus arba keisti juos antros kartos neuroleptikais, pavyzdžiui, klozapinu. Du selektyvūs vezikulinio monoamino transporterio 2 inhibitoriai valbenazinas ir deutetrabenazinas (abu turi A lygio įrodymų) neseniai tapo vieninteliais FDA patvirtintais vaistais vėlyvosios diskinezijos gydymui (21).

Piktybinis neuroleptinis sindromas

Piktybinis neuroleptinis sindromas yra reta, tačiau gyvybei pavojinga antipsichotikų sukelta šalutinė reakcija. Jos paplitimas yra 0,02-3,23%. Ši reakcija išsivysto per pirmąsias 4 gydymo neuroleptikais savaites, tačiau du trečdaliai atvejų pasireiškia jau per pirmąją savaitę (22). Be to, nors dažniausiai piktybinis

neuroleptinis sindromas atsiranda pradėjus gydyti neuroleptikais arba padidinus jų dozę, jis gali išsivystyti ir staiga nutraukus neuroleptikus (23). Paprastai ši reakcija siejama su pirmos kartos neuroleptikų, tokių, kaip haloperidolis, vartojimu. Tačiau yra atvejų, kai ji išsivysto vartojant ir naujesnius neuroleptikus (22).

Piktybinio neuroleptinio sindromo požymiai: hipertermija, raumenų rigidiškumas, diaforezė, sąmonės sutrikimas, disfagija, tremoras, tachikardija, mutizmas, leukocitozė, didėjantis kreatinfosfokinazės kiekis (23).

Gydymas: antipsichotikų nutraukimas; dopamino agonistai, pavyzdžiui, bromkriptinas, skirti dopaminerginei būklei dėl D2 receptorių blokados sumažinti; miorelaksantas dantrolenas; benzodiazepinai agitacijos kontroliavimui ir elektros impulsų terapija. Jeigu piktybinis neuroleptinis sindromas išsivystė dėl staigaus neuroleptikų vartojimo nutraukimo, tai pakartotinis jų skyrimas gali sumažinti simptomus (23).

METABOLINIS SINDROMAS

Metabolinis sindromas - tai sindromas, kuriam esant pasireiškia 3 arba daugiau iš šių veiksnių: padidėjusi juosmens apimtis, gliukozės kiekis nevalgius $\geq 5,6$ mmol/l, sumažėjusi DTL-Cl koncentracija, padidėjusi trigliceridų koncentracija ar padidėjęs arterinis kraujospūdis (24).

Beveik visi neuroleptikai, pirmos ir antros kartos, gali sukelti nepageidaujamų metabolinių reakcijų (25). 2015 metų metaanalizė parodė, kad didžiausia rizika metabolinio sindromo atsiradimui yra vartojant šiuos neuroleptikus (išvardinta rizikos mažėjimo tvarka): klozapiną,

olanzapiną, kvetiapiną/risperidoną/pirmos kartos neuroleptikus/amisulpiridą, aripiprazolį (26).

Yra duomenų, kad klozapino ir olanzapino vartojimas sukelia hipertrigliceridemiją, kuri išnyksta, kai nustoama vartoti šiuos vaistus (27).

Didžioji dalis neuroleptikų sukelia svorio augimą. Svoris greičiausiai auga neuroleptikų vartojimo pradžioje, bet nesustoja augti ir vartojant šiuos vaistus ilgesnį laiką. Vaikams ši rizika didesnė nei suaugusiesiems (28). Didžiausią svorio augimo riziką turi pacientai, gydomi olanzapinu ir klozapinu, o mažiausią - aripiprazoliu, lurasidonu ir ziprasidonu (29).

Svorio nuo neuroleptikų augimo laipsnis svyruoja nuo vos pastebimo iki žymaus. Priešingai, nei buvo manyta iki tol, prieš tai vartoto neuroleptiko pakeitimas amisulpridu, aripiprazoliu ar ziprasidonu nesukelia svorio kritimo (30).

Tokios nemedikamentinės priemonės kaip dietologo konsultacijos, sporto programos bei kognityvinė elgesio terapija yra vienodai efektyvios tiek skiriant jas individualiai, tiek pacientų grupėms. Nemedikamentinė prevencija ir intervencija turi nedidelį poveikį svorio kritimui. Iš medikamentinių priemonių, neuroleptikų sukeltam svorio priaugimui numesti didžiausią efektą turi metforminas. Skiriant medikamentus svorio metimui, būtina apsvarstyti jų šalutinius efektus. Nėra tvirtų įrodymų rutiniškai kartu su neuroleptikais skirti vaistų svorio metimui (28).

Neuroleptikais gydomų šizofrenija sergančių pacientų grupė pasižymi dažnesniais gliukozės apykaitos sutrikimais ir diabetu (31). Antro tipo diabeto ir sutrikusio gliukozės toleravimo rizikos faktoriai yra pilvinio tipo nutukimas, amžius, etninis statusas ir tam tikros

neuropsichiatrinės būklės. Nors psichozę patiriančių pacientų gliukozės apykaitos sutrikimas buvo aprašytas dar iki pradedant gydymą neuroleptikais, šių vaistų terapija yra susijusi su sutrikusia gliukozės apykaita. Ji taip pat yra susijusi su pacientų, sergančių pirmo ir antro tipo diabetu būklės pablogėjimu, naujai išsivysčiusiu antro tipo diabetu, diabetine ketoacidoze bei potencialiai mirtinomis metabolinėmis komplikacijomis (32).

Klozapinas, olanzapinas ir risperidonas turi stiprų ryšį su gliukozės tolerancijos sutrikimu. O chlorpromazinas ir haloperidolis - atvirkščiai, yra nesusijęs su šiuo sutrikimu (33).

SEDACIJA

Sedacija yra dažnas tipinių neuroleptikų šalutinis poveikis, ypač jei jie yra vartojami didelėmis dozėmis. Kai kurie netipiniai neuroleptikai taip pat gali sukelti sedaciją, nors paprastai šis poveikis vartojant antros kartos neuroleptikus yra silpnesnis ir retesnis (34). Nepaisant to, kai kurie antros kartos neuroleptikai dažnai yra skiriami būtent sedacijai ir miegui gerinti. Dažniausiai tam yra skiriamas kvetiapinas (35).

Nors vaistų sedaciniam efektui didelę įtaką daro tiek vaisto dozė, tiek afinitetas histamino H1 receptoriams, labiausiai sedaciją lemia tai, koks vaisto kiekis pasiekia histamino H1 receptorius centrinėje nervų sistemoje. Pavyzdžiui, kvetiapinas turi mažesnę afinitetą histamino H1 receptoriams, bet, kadangi jis yra silpnesnis neuroleptikas, kvetiapiną skiria vartoti kur kas didesnėmis dozėmis nei stipresnius neuroleptikus, tokius kaip risperidonas ar ziprasidonas. Štai kodėl didesnis kvetiapino kiekis pasiekia histamino H1 receptorius, ir

kodėl kvetiapienas turi didesnę sedacinę efektą (34).

ORTOSTATINĖ HIPOTENZIJA

Ortostatinės hipotenzijos apibrėžimas yra sistolinio slėgio sumažėjimas 20 mmHg ar daugiau arba diastolinio slėgio sumažėjimas 10 mmHg ar daugiau per tris minutes nuo stovėjimo pradžios. Ją sukelia anticholinerginis arba alfa-1 adrenoreceptorių blokavimas (36). Ortostatinė hipotenzija gali komplikuotis sinkope, praeinančiu smegenų išemijos priepuoliu, insultu ar miokardo infarktu. Ortostatinė hipotenzija yra gana dažna nepageidaujama atipinių neuroleptikų šalutinė reakcija. Dažniausiai ją sukelia klozapinas, kvetiapienas ir risperidonas. Mažiausias hipotenzinis poveikis pastebėtas vartojant ziprasidoną. Vartojant atipinius neuroleptikus kartu su kardiovaskuliniais vaistais, tokiais kaip metildopa, diuretikai, adrenerginiai blokatoriai, kalcio antagonistai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, angiotenzino-II receptorių blokatoriai, nitratai ir kiti, gali sustiprėti hipotenzinis poveikis. Tuos, kurie vartoja antros kartos neuroleptikus, reikėtų informuoti apie galimą galvos svaigimą (37). Paprastai pacientų edukacija, pavyzdžiui, kad reikia iš gulimos ar sėdimos padėties atsistoti palengva, yra veiksminga ir jos užtenka. Tačiau kartais prireikia ir farmakologinio gydymo droksidopa arba midodrinu (38).

HIPERPROLAKTINEMIJA

Hiperprolaktinemija yra svarbus, bet dažnai nepaisomas neuroleptikų šalutinis poveikis. Jis neretai pasireiškia vartojant tipinius

ir kai kuriuos atipinius (risperidonas ir amisulpridas) neuroleptikus. Vartojant kitus atipinius neuroleptikus, tokius kaip aripiprazolis, klozapinas, olanzapinas, kvetiapienas, ziprasidonas, hiperprolaktinemija yra retas šalutinis reiškinys. O gydant prolaktiną keliančiais neuroleptikais prolaktino kiekis kraujyje gali padidėti net dešimt kartų (39). Be to, yra duomenų, kad prolaktinemiją sukeliantys neuroleptikai didina krūties vėžio išsivystymo riziką iš priešvėžinės būklės ląstelių (40).

Hiperprolaktinemija moterims sukelia amenorėją, oligomenorėją, galaktorėją ir ginekomastiją, be to, didesnis prolaktino kiekis kraujyje koreliuoja su seksualine disfunkcija ir kaulų masės mažėjimu. Šie šalutiniai poveikiai yra rimtas iššūkis gydant šizofrenija sergančias moteris. Hiperprolaktinemijai gydyti yra mažinama neuroleptiko dozė arba prieš tai vartotas neuroleptikas keičiamas aripiprazoliu. Vis dėlto, tokia strategija dažnai lemia nepakankamą vaistų antipsichoazinį poveikį (41).

QT INTERVALO PRAILGĖJIMAS

QT intervalo prailgėjimas reiškia skilvelių depoliarizaciją ir repoliarizaciją. Pailgėjęs QT intervalas apibrėžiamas kaip >450ms vyrams ir >470ms moterims. Šio intervalo pailgėjimas gali sukelti gyvybei pavojingas komplikacijas, tokias kaip Torsades de Pointes (TdP) ir skilvelių virpėjimas, kurios galiausiai gali sukelti mirtį. Nustatyta daug rizikos veiksnių pailginant QT intervalą, vienas jų yra neuroleptikų vartojimas (42)(43). Tačiau paprastai QTc intervalo pailgėjimas ir/arba TdP pasireiškia tik esant daugeliui papildomų rizikos veiksnių, tokių kaip vyresnis nei 65 metų amžius, esamos širdies ir kraujagyslių ligos, bradikardija,

moteriška lytis, hipokalemija, hipomagnezemija, tuo pačiu metu vartojami kiti vaistai, kurie atitolina repoliarizaciją arba trukdo vaistų metabolizmui (43).

Tioridazinas, ziprazidonas ir intraveninis haloperidolis turi didžiausią polinkį prailginti QT intervalą. Taip pat QT intervalą statistiškai reikšmingai prailginti gali chlorpromazinas ir levomepromazinas. Apskritai QT intervalo prailgėjimas labiau siejamas su pirmos kartos neuroleptikų vartojimu negu su antros (44).

Prieš skirdamas neuroleptiką, gydytojas turėtų atidžiai įvertinti jo riziką ir naudą, kad išvengtų QT intervalo prailgėjimo, ypač kai yra papildomų rizikos veiksnių. Tokiems pacientams reikėtų reguliariai tikrinti EKG ir elektrolitus (43).

HEMATOLOGINĖS KOMPLIKACIJOS

Bene pati svarbiausia antipsichotikų sukelta hematologinė komplikacija yra agranulocitozė (45). Vaistų sukelta agranulocitozė yra gyvybei pavojinga būklė, kuriai būdingas didelis neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ($<0,5 \times 10^9/L$) ir jautrumas infekcijoms. Tarp daugelio agranulocitozės sukėlėjų antros kartos neuroleptikas klozapinas užima svarbią vietą dėl savo vaidmens gydant atsparią šizofreniją, kuomet dažnai jis yra vienintelis veiksmingas vaistas. Klozapino sukelta agranulocitozė yra kliūtis vartoti klozapiną daugeliui pacientų, sergančių šizofrenija (46). Šios nepageidaujamos klozapino sukeltos reakcijos paplitimas yra apie 1% (47). Dėl galimos agranulocitozės per pirmuosius 18 mėnesių kas savaitę, o vėliau kas mėnesį būtina reguliariai kraujo kontrolė. Paprastai

agranulocitozė pasireiškia karščiavimu, burnos opomis ir gerklės skausmu, nors kai kuriems pacientams, nepaisant labai mažo neutrofilų skaičiaus, nepasireiškia jokie simptomai. Jeigu išsivysto agranulocitozė, klozapinas turi būti nedelsiant nutrauktas, taip pat rekomenduojama pradėti gydyti granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (46).

Be to, ypač moterims klozapinas yra susijęs su padidėjusia eozinofilijos rizika. Eozinofilija paprastai pasireiškia 3–5 gydymo savaitėmis ir savaime praeina be specialaus gydymo. Be to, klozapinas gali sukelti ir anemiją, limfopeniją, leukocitozę bei trombocitopeniją (47).

Išvados

Neuroleptikų naudą kartais užgožia jų šalutinės reakcijos. Šių reakcijų pasireiškimas svyruoja nuo santykinai nedidelių toleravimo problemų (sedacija), labai nemalonių problemų (seksualinės funkcijos sutrikimas, svorio didėjimas), sunkiai gydomų (vėlyvoji diskinezija) iki gyvybei pavojingų būklių kaip agranulocitozė. Svarbu tai, jog neigiamo poveikio profiliai būdingi kiekvienam neuroleptikui atskirai ir netelpa į pirmosios ir antrosios kartos klasifikaciją.

Literatūra

1. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018 Oct;17(3):341–56.
2. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician*. 2010 Mar 1;81(5):617–22.

3. Tarsy D. Neuroleptic-induced extrapyramidal reactions: classification, description, and diagnosis. *Clin Neuropharmacol.* 1983;6 Suppl 1:S9-26.
4. van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ.* 1999 Sep 4;319(7210):623-6.
5. Keepers GA, Casey DE. Prediction of neuroleptic-induced dystonia. *J Clin Psychopharmacol.* 1987 Oct;7(5):342-5.
6. Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 1998 Feb;18(2):63-101.
7. Rupniak NM, Jenner P, Marsden CD. Acute dystonia induced by neuroleptic drugs. *Psychopharmacology (Berl).* 1986;88(4):403-19.
8. Volkow ND, Gur RC, Wang GJ, Fowler JS, Moberg PJ, Ding YS, et al. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am J Psychiatry.* 1998 Mar;155(3):344-9.
9. Seemüller F, Lewitzka U, Bauer M, Meyer S, Musil R, Schennach R, et al. The relationship of Akathisia with treatment emergent suicidality among patients with first-episode schizophrenia treated with haloperidol or risperidone. *Pharmacopsychiatry.* 2012 Nov;45(7):292-6.
10. Pringsheim T, Gardner D, Addington D, Martino D, Morgante F, Ricciardi L, et al. The Assessment and Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2018 Nov;63(11):719-29.
11. Weiden PJ, Mann JJ, Haas G, Mattson M, Frances A. Clinical nonrecognition of neuroleptic-induced movement disorders: a cautionary study. *Am J Psychiatry.* 1987 Sep;144(9):1148-53.
12. Reutfors J, Clapham E, Bahmanyar S, Brandt L, Jönsson EG, Ekblom A, et al. Suicide risk and antipsychotic side effects in schizophrenia: nested case-control study. *Hum Psychopharmacol.* 2016;31(4):341-5.
13. Seemüller F, Schennach R, Mayr A, Musil R, Jäger M, Maier W, et al. Akathisia and suicidal ideation in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2012 Oct;32(5):694-8.
14. Leong GB, Silva JA. Neuroleptic-induced akathisia and violence: a review. *J Forensic Sci.* 2003 Jan;48(1):187-9.
15. Shuaib UA, Rajput AH, Robinson CA, Rajput A. Neuroleptic-induced Parkinsonism: Clinicopathological study. *Mov Disord.* 2016 Mar;31(3):360-5.
16. Shin H-W, Chung SJ. Drug-Induced Parkinsonism. *J Clin Neurol Seoul Korea.* 2012 Mar;8(1):15-21.
17. Janno S, Holi M, Tuisku K, Wahlbeck K. Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients. *Am J*

- Psychiatry. 2004 Jan;161(1):160–3.
18. Ossowska K. Neuronal basis of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects. *Pol J Pharmacol.* 2002 Aug;54(4):299–312.
 19. Stegmayer K, Walther S, van Harten P. Tardive Dyskinesia Associated with Atypical Antipsychotics: Prevalence, Mechanisms and Management Strategies. *CNS Drugs.* 2018;32(2):135–47.
 20. Frei K. Tardive dyskinesia: Who gets it and why. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;59:151–4.
 21. Arya D, Khan T, Margolius AJ, Fernandez HH. Tardive Dyskinesia: Treatment Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Aug 16;19(9):69.
 22. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management. *Asian J Psychiatry.* 2017 Oct 1;29:106–9.
 23. Simon LV, Hashmi MF, Callahan AL. Neuroleptic Malignant Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Dec 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482282/>
 24. Metabolic Syndrome- ClinicalKey [Internet]. [cited 2020 Dec 5]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0889852913001084?returnurl=https%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0889852913001084%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
 25. Sifafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Curr Neuropharmacol.* 2018 Oct;16(8):1210–23.
 26. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* 2015 Oct;14(3):339–47.
 27. Olfson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, Tuomari A v., Hines P, L'Italien GJ. Hyperlipidemia Following Treatment With Antipsychotic Medications. *Am J Psychiatry.* 2006 Oct 1;163(10):1821–5.
 28. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017 Aug 22;13:2231–41.
 29. Musil R, Obermeier M, Russ P, Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Jan;14(1):73–96.
 30. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PloS One.* 2014;9(4):e94112.
 31. Elias AN, Hofflich H. Abnormalities in glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Med.*

- 2008 Feb;121(2):98–104.
32. Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 27:15–26; discussion 40–41.
33. Hedenmalm K, Hägg S, Ståhl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf*. 2002;25(15):1107–16.
34. Miller DD. Atypical Antipsychotics: Sleep, Sedation, and Efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(suppl 2):3–7.
35. Hermes EDA, Sernyak M, Rosenheck R. Use of Second-Generation Antipsychotic Agents for Sleep and Sedation: A Provider Survey. *Sleep*. 2013 Apr 1;36(4):597–600.
36. Khasawneh FT, Shankar GS. Minimizing Cardiovascular Adverse Effects of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Schizophrenia. *Cardiol Res Pract [Internet]*. 2014 [cited 2020 Dec 5];2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3932258/>
37. Gugger JJ. Antipsychotic Pharmacotherapy and Orthostatic Hypotension. *CNS Drugs*. 2011 Aug 1;25(8):659–71.
38. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 18;66(7):848–60.
39. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64(20):2291–314.
40. Johnston AN, Bu W, Hein S, Garcia S, Camacho L, Xue L, et al. Hyperprolactinemia-inducing antipsychotics increase breast cancer risk by activating JAK-STAT5 in precancerous lesions. *Breast Cancer Res BCR [Internet]*. 2018 [cited 2020 Dec 6];20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5960176/>
41. Kelly DL, Wehring HJ, Earl AK, Sullivan KM, Dickerson FB, Feldman S, et al. Treating symptomatic hyperprolactinemia in women with schizophrenia: presentation of the ongoing DAAMSEL clinical trial (Dopamine partial Agonist, Aripiprazole, for the Management of Symptomatic Elevated prolactin). *BMC Psychiatry*. 2013 Aug 22;13:214.
42. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, Willems R, Foulon V. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm*. 2017 Feb 1;39(1):16–25.
43. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2011 Oct;108(41):687–93.
44. Chohan PS, Mittal R, Javed A. Antipsychotic Medication and QT Prolongation. *Pak J Med Sci*. 2015;31(5):1269–71.
45. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Jan;23 Suppl 1:27–41.
46. Mijovic A, MacCabe JH. Clozapine-

- induced agranulocytosis. *Ann Hematol.* 2020 Nov 1;99(11):2477–82.
47. Rajagopal S. Clozapine, agranulocytosis, and benign ethnic neutropenia. *Postgrad Med J.* 2005 Sep 1;81(959):545–6.