

Возможности акинетона (биперидена) при двигательных расстройствах

М.Ю.Мончаковская, С.Н. Иллариошкин

1-я Психиатрическая клиническая больница им. Н.А.Алексеева;

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

С момента открытия первого нейролептика (это был хлорпромазин) в 1950-е годы произошла революция в лечении психических расстройств. Многолетняя практика психофармакотерапии показала, что различные нейролептики, помимо антипсихотического, центрального седативного и других основных эффектов, обладают и серьезным побочным действием – они могут вызывать острые дистонии, мышечную ригидность, двигательную заторможенность, мелкокоразмашистый тремор, акатизию, позднюю дискинезию и др. [6, 8, 15, 29].

В 1970–90-е годы были синтезированы антипсихотики нового поколения, названные позже *атипичными* (клозапин, оланзапин, кветиапин и др.). В отличие от классических нейролептиков данные препараты позиционировались как средства, не приводящие к развитию нежелательных неврологических побочных симптомов и осложнений на фоне длительной терапии. Однако результаты клинических исследований последних лет, в которых сравнивались побочные эффекты на фоне лечения типичными и атипичными антипсихотиками, противоречивы [7]. Ряд авторов приходит к выводам о дозозависимых неблагоприятных реакциях со стороны центральной нервной системы (ЦНС) при лечении также и нейролептиками новой генерации. Например, проведенный в 1998 году мета-анализ при сравнении эффективности и безопасности современных и низкопотентных классических антипсихотических препаратов установил, что экстрапирамидные побочные реакции возникают с одинаковой частотой в обеих исследуемых группах [27]. Кроме того, клиницисты столкнулись с побочными эффектами, характерными именно для атипичных антипсихотиков (гиперсаливация, агранулоцитоз, метаболические сдвиги) [5, 18]. Согласно некоторым имеющимся наблюдениям [12], до трети пациентов психиатрических клиник Евросоюза вынуждены проводить лечение антипсихотиком второго поколения в сочетании с корректором экстрапирамидных расстройств.

В качестве так называемых корректоров нейролептической терапии на практике в основном используются противопаркинсонические препараты. Это обусловлено биохимическими механизмами действия сопоставляемых групп лекарственных средств [3,

9]. Как известно, антипсихотические препараты как первого, так и второго поколения влияют на центральный метаболизм дофамина и обладают способностью блокировать дофаминовые рецепторы (преимущественно D2- и D3-типов) в структурах nigростриального, мезолимбического и мезокортикального путей, а также в области префронтальной коры [4, 6]. В связи с ведущей патогенетической ролью дегенерации дофаминергического nigростриарного пути либо постсинаптических стриарных нарушений в развитии паркинсонической симптоматики [2], одним из наиболее характерных дозозависимых побочных эффектов антипсихотиков является лекарственный паркинсонизм [4, 8].

В отличие от типичной болезни Паркинсона, проявляющейся тетрадой характерных неврологических расстройств в виде гипокинезии, мышечной ригидности, тремора покоя и постуральной неустойчивости [2, 3, 9], клиническая картина лекарственно индуцированного паркинсонизма является более сложной и полиморфной. Так, в ряде случаев нейролептический паркинсонизм манифестирует в виде акинетико-ригидного (амиостатического) синдрома без тремора покоя, который плохо реагирует на препараты леводопы [9, 19]. У других пациентов после лечения нейролептиками или другими антидофаминергическими препаратами может наблюдаться паркинсоноподобный тремор с низкой частотой (до 6 Гц), возникающий преимущественно в покое [25]. Обычно подобный тремор манифестирует в качестве составной части синдрома паркинсонизма, но иногда на фоне длительной нейролептической терапии развивается так называемый поздний нейролептический тремор конечностей (*tardivetremor*), в первую очередь – рук [30]. Этот тремор имеет частоту 3–5 Гц и характеризуется комбинацией компонентов тремора покоя, постурального и кинетического тремора. Чаще всего нейролептический тремор ассоциирован с приемом галоперидола, тиоридазина и флуфеназина. Как и при болезни Паркинсона, указанный нейролептический тремор конечностей в дебюте заболевания нередко бывает односторонним.

Известен и еще один своеобразный гиперкинез, который относится к группе нейролептических экстрапирамидных нарушений – так называемый «синдром кролика». Он представляет собой мелкий тремороподобный ритмичный (~ 5 Гц) гиперкинез губ и перiorальной мускулатуры вдоль вертикальной оси, напоминающий жевательные движения кроликов [28]. «Синдром кролика» встречается у 2,3–4,4% больных, принимавших классические антипсихотические средства. Лишь единичные описания данного синдрома были связаны с приемом новых атипичных нейролептиков –

рисперидона и клозапина. Обычно гиперкинез появляется спустя много месяцев от начала приема препаратов и постепенно исчезает после их отмены. Тремор при «синдроме кролика» отличается от типичных нейролептических дискинезий в первую очередь отсутствием вовлечения в гиперкинез мускулатуры языка.

К характерным клиническим проявлениям нейролептического синдрома можно отнести также остро возникающую дистонию и акатизию— постоянное или периодически возникающее неприятное ощущение внутреннего двигательного беспокойства, внутренней потребности двигаться или менять позу, проявляющееся в неспособности больного долго сидеть спокойно в одной позе или долго оставаться без движения[2, 9, 17, 19]. Острая акатизия возникает у 3—50% больных, принимающих нейролептики, как правило, в течение недели после начала приема препарата или увеличения его дозы. Иногда симптомы акатизии появляются уже через несколько часов после первого приема препарата или даже через несколько минут после внутривенного введения нейролептика. Риск острой акатизии выше при введении препаратов пролонгированного действия. Поздняя акатизия на фоне нейролептической терапии развивается у 25—30% больных, обычно не ранее 3 месяцев лечения препаратом в стабильной дозе (в среднем через год после начала лечения). Известны и «промежуточные» варианты акатизии с появлением симптомов в первые часы приема нейролептика или сразу после увеличения его дозы и длительным сохранением после его отмены (так называемая персистирующая острая акатизия или хроническая акатизия с острым началом). Некоторые авторы применяют термин «хроническая акатизия», которые включает длительно персистирующую острую акатизию и позднюю акатизию.

Следует подчеркнуть универсальный характер неврологических осложнений, возникающих на фоне лечения препаратами антидофаминергического ряда. Так, симптоматика паркинсонизма и позднего тремора, близкого по своим клиническим проявлениям к нейролептическому синдрому, может развиваться на фоне приема метоклопрамида [11], причем риск этого тремора возрастает у пациентов с почечной недостаточностью. Растет число сообщений, посвященных лекарственному паркинсонизму на фоне применения циннаризина, флунаризина и близких соединений из группы блокаторов кальциевых каналов [29]. В большинстве случаев циннаризин-индуцированного паркинсонизма тремор покоя сочетается с двусторонним постуральным тремором. К другим препаратам, истощающим запасы пресинаптического дофамина и способствующим манифестации паркинсонического тремора, относятся тетрабеназин (еще один новый антипсихотик с необычным механизмом действия), резерпин,

метилдофа.

Таким образом, лекарственно индуцированный и, в первую очередь, нейролептический экстрапирамидный синдром – достаточно хорошо изученное и известное практическим врачам состояние, нередко встречающееся на практике и требующее восстановления нейромедиаторного дисбаланса в различных отделах ЦНС с помощью соответствующих препаратов-корректоров.

Ведущее значение среди корректоров нейролептической терапии принадлежит старейшей группе лекарственных средств, используемых вот уже почти 150 лет для лечения паркинсонизма – центральным холинолитикам. Механизм их действия: ингибирование стриарных холинергических интернейронов, что при болезни Паркинсона на фоне развивающегося ослабления дофаминергического контроля и прогрессирующей дегенерации нигростриарных терминалей позволяет компенсировать относительное преобладание в полосатом теле холинергической иннервации [2, 9, 17].

Первое упоминание об успешном лечении паркинсонизма и паркинсонического тремора покоя холинолитиками (в форме препаратов белладонны) было сделано Ordenstein еще в 1867 году благодаря диссертации, тему которой подсказал его учитель – знаменитый французский невролог J.-M. Charcot (Шарко), наблюдавший благоприятное действие белладонны при болезни Паркинсона. В наши дни, пожалуй, именно наличие выраженного инвалидизирующего тремора является основным показанием к применению центральных холинолитиков при болезни Паркинсона. Эффективность данных препаратов для снижения выраженности тремора покоя при болезни Паркинсона была подтверждена в ряде двойных слепых исследований [13, 16, 22]. Более высокой эффективностью в отношении паркинсонического тремора обладает комбинация холинолитиков с леводопой [16]. Следует помнить, что доза холинолитиков должна подбираться очень медленно и осторожно, поскольку на практике основной проблемой применения холинолитиков является наличие у этих препаратов многочисленных побочных эффектов и прямых противопоказаний (глаукома, аденома предстательной железы, сердечные аритмии, снижение когнитивных функций и др.). У пожилых лиц назначение холинолитиков нередко осложняется развитием возбуждения и/или психотических расстройств, которые обратимы после отмены вызвавшего их препарата. В то же время, внезапное прекращение приема центральных холинолитиков при паркинсонизме может сопровождаться выраженным «эффектом отдачи», что необходимо принимать во внимание при ведении больных.

Центральные холинолитики – препараты выбора в лечении нейролептического

экстрапирамидного синдрома[5]. Они особенно хорошо влияют на такой резистентный к терапии симптом, как полиморфный нейролептический тремор.

Помимо позитивного влияния на дрожательный гиперкинез при болезни Паркинсона и нейролептическом синдроме, центральные холинолитики иногда помогают в лечении дистонии и дистонического тремора (отметим, что дистонические и дискинетические реакции также относятся к типичным осложнениям нейролептической терапии) [4, 9]. Так, рядом авторов наблюдался выраженный и длительный положительный эффект холинолитиков при различных формах дистонических гиперкинезов [20, 26].

Описан случай успешной монотерапии холинолитиками тремора Холмса, который также может быть редким осложнением нейролептической терапии [24].

Следует отметить, что экстрапирамидные корректоры могут оказывать положительное влияние и на некоторые психические состояния (депрессивно-бредовый, апато-абулический синдромы и др.). Это связано с тем, что антипаркинсонические препараты в целом и центральные холинолитики в частности обладают не только «титulyным» действием, но также оказывают стимулирующий эффект [6, 10, 21]. Данное обстоятельство необходимо учитывать при назначении холинолитиков больным с психомоторным, маниакальным возбуждением и т.п.: рекомендуется назначение этих препаратов в первой половине дня в случаях, когда аффективная симптоматика является более значимой в клинической картине. В работах этих же и других авторов указывается и на собственное слабовыраженное антидепрессивное действие холинолитических препаратов[6, 10, 14, 21].

Одним из наиболее эффективных представителей класса холинолитиков, широко используемых в неврологии и психиатрии, в том числе для коррекции нейролептического синдрома при использовании антипсихотических средств, является препарат акинетон (бипериден гидрохлорид). По своим биохимическим и фармакодинамическим свойствам бипериден является м-холиноблокатором центрального действия, а также обладает умеренным периферическим холино-и ганглиоблокирующим эффектами [1]. Это обеспечивает, помимо основного механизма действия, связанного с угнетением активности холинергических стриарных интернейронов, дополнительные спазмолитические, миотропные и антигистаминные свойства препарата, позволяя эффективнее контролировать разнообразные формы болевого синдрома, гиперсаливацию и другие проявления, нередко имеющие место на фоне длительного применения нейролептиков [1, 23]. Так, показано, что бипериден высоко эффективен в отношении

гиперсаливации, вызванной клозапином [23]. В клинической практике несомненным достоинством акинетона является наличие различных лекарственных форм, а следовательно путей введения. При парентеральном пути введения быстрее достигается максимальная концентрация препарата в крови, а, следовательно, и клинический эффект, что необходимо при острой дистонии и другой значительно выраженной экстрапирамидной симптоматике, когда необходимо интенсифицировать проводимую терапию. У акинетона отмечены отчетливые андидепрессивные свойства, что позволяет ряду авторов рассматривать данный препарат в группе антидепрессантов с необычным механизмом действия[6]. Акинетон не является сильнодействующим препаратом и не вызывает зависимости, что имеет большое значение при необходимости проведения длительной антипсихотической терапии и соответствующей неврологической коррекции. Более хорошая переносимость препарата по сравнению с другими холинолитиками позволяет в ряде случаев применять бипериден у пациентов с когнитивным снижением[1]. Из преимуществ нельзя также не отметить существующую, хоть и ограниченную, возможность применения акинетона у беременных, когда тщательно взвешенная оценка клинической ситуации показывает преобладание пользы препарата над возможным риском побочных эффектов.

Взрослым акинетон назначают внутрь начиная с 1 мг 2 раза в сутки; при необходимости суточную дозу ежедневно увеличивают на 1–2 мг до максимальной суточной дозы 16 мг (в 2–4 приема). При экстрапирамидных нарушениях, вызываемых нейролептиками, препарат применяют по 1–4 мг в день. Парентерально (внутримышечно или внутривенно) акинетон вводится по 2,5–5 мг (0,5–1 мл 0,5% раствора); если требуется, введение повторяют через 30 мин, но не более 4 раз в сутки.

Возможные побочные эффекты стандартны при назначении данного класса препаратов (сухость во рту, нарушения аккомодации, запоры, тахикардия, затруднение мочеиспускания, особенно при наличии аденомы предстательной железы и др.). Инъекции биперидена в отдельных случаях вызывают артериальную гипотензию, сонливость. Следует помнить, что бипериден усиливает эффекты других холинолитиков, противогистаминных, противосудорожных и противопаркинсонических препаратов. Препарат несовместим с алкоголем. Соблюдение этих правил позволяет безопасно применять бипериден у различных категорий пациентов с психоневрологическими расстройствами, в том числе и в условиях амбулаторной практики.

Таким образом, благодаря удобству применения, более широкому спектру эффектов и лучшей переносимости (по сравнению с другими распространенными

холинолитиками центрального действия) бипериден может быть признан препаратом выбора при необходимости коррекции неврологических экстрапирамидных нарушений, возникающих у пациентов с психическими расстройствами на фоне длительного приема нейролептиков.

Литература

1. Богдан А.П. Возвращение акинетона (краткий обзор). Психиатрия и психофармакотерапия 2011; 13: 53-55.
2. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс-информ. – 1999.
3. Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы. ConsiliumMed. 2009 (приложение «Неврология»); 1: 35-40.
4. Малин Д.И. Побочные действия психотропных средств. М.: Вузовская книга, 2000.
5. Малин Д.И., Козырев В.В., Равилов Р.С. Экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: классификация и современные способы коррекции. Психиатрия и психофармакотерапия 2001; 6: 10-15.
6. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Медицина, 1996.
7. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Современные и классические антипсихотические препараты: сравнительный анализ эффективности и безопасности. Психиатрия и психофармакотерапия 2006; 6.
8. Чернов Ю.Н. Неблагоприятные реакции, возникающие при использовании психотропных средств, и их фармакологическая коррекция. Уч. пособие. Воронеж: ВГМА. 2002.
9. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.). Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ. 2002.
10. Щелкунов Е.Л. О значении центрального холинолитического действия для антидепрессивного эффекта. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., 1966.
11. Ahronheim J.C. Metoclopramide and tremor. Ann. Intern. Med. 1982; 97: 621.
12. Broekema W.J., Groot I.W., Harten P.N. Simultaneous prescribing of atypical antipsychotics, conventional antipsychotics and anticholinergics – a European study. Pharm. World Sci. 2007; 29: 126-130.
13. Cantello R., Riccio A., Gilli M. et al. Bornaprine vs placebo in Parkinson disease: double-blind controlled cross-over trial in 30 patients/ Ital. J. Neurol. Sci. 1986; 7: 139-143.

14. Compta Y., Tolosa E. Anticholinergic medications. In: Hand. Clin. Neurol., V.84: Parkinson's disease and related disorders (eds. Koller W.C., Melamed E.).Edinburgh: Elsevier, 2007 (Part II): 121-125.
15. Delay J., Deniker P. Methodeschimiotherapiques en psychiatrie. Les nouveaux medicaments psychotropes.Paris, 1961.
16. Deuschl G., Krack P. Tremors: differential diagnosis, neurophysiology, and pharmacology. In: Parkinson's disease and movement disorders (eds. J.Jankovic, E.Tolosa). Baltimore: Williams & Wilkins, 1998; 419-452.
17. Fahn S., Jankovic J. Principles and practice of movement disorders. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2007.
18. Gardner D.M., Baldessarini R.J., Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. CMAJ2005; 172; 1703-1711.
19. Jankovic J. (ed.). Neurologic Clinic, 2009.V.27 (№3): Movement Disorders: 679-695.
20. Jarman P.R., Bandmann O., Marsden C.D., Wood N.W. GTP cyclohydrolase I mutations in patients with dystonia responsive to anticholinergic drugs. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1997; 63: 304-308.
21. Kasper S., Moises H.W., Beckmann H.The anticholinergic biperiden in depressive disorders.Pharmacopsychiatria 1981; 14; 195-198.
22. Koller W.C. Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor.Arch. Neurol. 1986; 43: 126-127.
23. Liang C.S., Ho P.S., Shen L.J. et al. Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, crossover study. Schizophr.Res. 2010; 119: 138-144.
24. Liou L.M., Shih P.Y. Successful treatment of rubral tremor by high-dose trihexyphenidyl: a case report. Kaohsiung. J. Med. Sci. 2006; 22: 149-153.
25. Lyons K.E., PahwaR. (eds.). Handbook of essential tremor and other tremor disorders. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2005.
26. Mucklow E.S., Metz H.T. Remarkable response to benhexol hydrochloride (Artane) in children with an unusual progressive striatal syndrome. Dev. Med. Child Neurol.1964; 6: 598-605.
27. Pelonero A.L., Levenson J.L., Pandurangi A.K. Neuroleptic malignant syndrome: a review. Psychiatr.Serv. 1998; 49; 1163-1172.
28. Schwartz M., Hoherman S. Antipsychotic-induced rabbit syndrome: epidemiology, management and pathophysiology. CNS Drugs 2004; 18: 213-220.

29. Sethi K.D. Movement disorders induced by dopamine blocking agents. *Semin. Neurol.* 2001; 21: 59-68.
30. Stacy M., Jankovic J. Tardive tremor. *Mov. Disord.* 1992; 7: 53-57.