

# Опыт применения Тералиджена при двигательных расстройствах и нарушениях аффективной сферы

С.А. Ключников, А.В. Карабанов, С.Н. Иллариошкин

*ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)*

## Введение

Двигательные расстройства (movement disorders) относятся к числу наиболее динамичных по своим проявлениям неврологических синдромов. Многолетняя практика показывает, что паркинсонизм, дрожательные и дистонические гиперкинезы, тики, миоклонии и другие формы двигательных расстройств характеризуются широкой вариабельностью клинической манифестации болезни (тяжесть, локализация, особенности действия триггерных факторов) в зависимости от состояния аффективной сферы, физических факторов, времени суток, уровня гормонов и иных метаболитов в организме [1, 2]. Например, размах показателей выраженности паркинсонического тремора на протяжении суток может составлять до 30–40% [3]. Более того, для дистонии и некоторых вариантов тремора динамичность клиники является, по существу, облигатным признаком, имеющим важное диагностическое значение [2–4]. Анализ механизмов такой динамичности и возможностей воздействия на них представляется перспективным направлением в изучении нейропластичности при заболеваниях, сопровождающихся двигательными расстройствами.

## Взаимосвязь двигательных и психоэмоциональных расстройств

Одним из ключевых факторов, влияющих на характер клинических проявлений дистонии и других двигательных расстройств, является психоэмоциональное состояние пациента. Так, например, тремор обычно усиливается

при волнении и уменьшается (иногда до полного исчезновения) в состоянии максимального психологического расслабления [3, 4]. Депрессия встречается у 40–50% пациентов с болезнью Паркинсона (в том числе тяжелая депрессия – у 2–17%), причем ее появление служит одним из ведущих факторов снижения качества жизни и ассоциировано с более быстрым прогрессированием нейродегенеративного процесса [5, 6]. Весьма значимым клиническим феноменом при болезни Паркинсона является также тревога, которая проявляется паническими атаками, фобиями и т.д. и наблюдается почти у половины пациентов, будучи нередко связанной с периодами “выключения”. Тревога усиливает мышечное напряжение и риск падений, а появление панических атак сопряжено с усилением тремора и феноменом застывания [1, 2, 6]. Дополнительными важными немоторными проявлениями болезни Паркинсона, существенно влияющими на течение заболевания, являются нарушение импульсного контроля (до 45% пациентов), разнообразные психотические проявления (30–50% больных), апатия, расстройства сна [6, 7]. Указанные нарушения представляют собой сложную и до настоящего времени не вполне решенную терапевтическую проблему.

Особое место занимают психогенные двигательные расстройства, которые встречаются примерно у 2–25% больных, обращающихся за неврологической помощью [8–10]. Значительные трудности в ведении таких больных вызваны не только определенной размытостью диагностических критериев и термино-

логическими разногласиями (“психогенные”, “функциональные”, “неорганические”, “конверсионные”, “истерические” расстройства и т.д.), но и самой природой этих синдромов, предполагающей междисциплинарный характер наблюдения за пациентами (невролог, психиатр и психотерапевт, психолог). Лечение психогенных двигательных расстройств требует очень тонкого соотношения между индивидуально подобранной схемой применения соответствующих препаратов и комплексом психосуггестивных, физиотерапевтических, общережимных мероприятий.

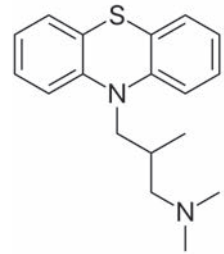
Следует добавить, что паркинсонизм, дистония и другие двигательные расстройства нередко сопровождаются разнообразными вегетативными и болевыми расстройствами, причем последние могут носить как периферический, так и центральный характер [11]. Эти проявления также требуют серьезного внимания при выстраивании и коррекции терапевтической тактики.

Таким образом, лечение двигательных расстройств во многих случаях предполагает воздействие на психоэмоциональную сферу пациентов, поведенческие, диссомнические, вегетативные, болевые проявления. Однако значительная часть современных препаратов, относящихся к группам нейролептиков, бензодиазепинов, антидепрессантов (особенно три- и тетрациклических), антиконвульсантов, холино- и симпатолитиков, снотворных средств, обладает весьма существенными для такой категории пациентов побочными эффектами, такими как усиление риска проявлений паркинсонизма, психотических расстройств, падений, нарушений памяти и т.д. Эти проблемы могут существенно усугубляться у пожилых лиц, что делает применение многих традиционных препаратов неприемлемым [1, 7].

### Алимемазин (Тералиджен): фармакологический профиль и спектр клинических эффектов

В связи с вышеуказанным в последние годы внимание специалистов в области дви-

гательных расстройств привлекает комплексный, поливалентный по своему фармакологическому профилю препарат, обладающий достаточно мягким нейролептическим действием, — **алимемазин** (рисунок). Первоначальное международное название препарата — тримепразин



Химическая структура алимемазина.

(Trimiprazine). В настоящее время препарат выпускается во многих странах под различными наименованиями — Alimezine, Isobutrazine, Methylpromazine, Nedeltran, Panectyl, Repeltin, Temaril, Theralen, Trimeprazine, Vallergan. В России препарат производится компанией “Валента Фарм” под торговым названием Тералиджен.

По химической структуре препарат относится к производным фенотиазинового ряда и близок к прометазину (дипразину, пипольфену) и левомепромазину (тизерцину). Подобная формула препарата обуславливает его фармакологические свойства. Алимемазин является нейролептиком с весьма умеренно выраженным антипсихотическим действием (относится к группе “малых” нейролептиков), обладающим одновременно антигистаминным, спазмолитическим, холинолитическим,  $\alpha$ -адреноблокирующим и серотонинблокирующим эффектами; он также оказывает седативное и снотворное, анксиолитическое, антидепрессивное действие, обладает противокашлевым, противорвотным и гипотермическим потенциалом. При сравнении с хлорпромазином (аминазином) алимемазин характеризуется более слабыми антипсихотическим, адреноблокирующим и холинолитическим эффектами, но в то же время по антигистаминному и седативному действию препарат более активен, чем прометазин. Антипсихотические эффекты препарата связаны с блокадой дофаминовых  $D_2$ -рецепторов мезолимбической и мезокортикальной систем головного мозга, седация и снотворный эффекты обусловлены

адреноблокирующим действием на уровне ретикулярной формации ствола головного мозга, а также центральных  $H_1$ -гистаминовых рецепторов. Кроме того, как показано S. Stahl (2008), блокада  $\alpha$ -адренорецепторов голубого пятна и его связей с миндалевидным телом обеспечивает анксиолитический эффект препарата [12]. Определенное антидепрессивное влияние алимемазина, по-видимому, обусловлено его трициклической структурой, что способствует некоторому усилению дофаминергической передачи [13]. Блокада периферических  $H_1$ -гистаминовых рецепторов обеспечивает выраженное антигистаминное действие препарата, его противозудный и противоаллергический эффекты. Гипотермический эффект, как и у других нейролептиков, реализуется через блокаду дофаминовых рецепторов гипоталамуса, противорвотное и противокашлевое действие обусловлено блокадой дофаминовых  $D_2$ -рецепторов рвотного и кашлевого центров.

Препарат быстро и полностью всасывается, время достижения максимальной концентрации в плазме крови ( $T_{max}$ ) составляет 1–2 ч после приема внутрь. Связывание с белками плазмы составляет 20–30%, период полувыведения алимемазина ( $T_{1/2}$ ) – 3,5–4 ч. Биотрансформация вещества происходит в печени до сульфоксида, после чего почками в течение 2 сут выводится до 70–80% препарата. При приеме внутрь фармакологические эффекты развиваются через 15–20 мин и продолжаются до 6–8 ч.

Слабый антипсихотический эффект алимемазина исключает его применение при острых психозах. В то же время в связи с хорошей переносимостью препарат широко применяется в детской, подростковой и геронтологической практике.

## Алимемазин при двигательных расстройствах

В клинике есть определенный позитивный опыт применения алимемазина при различных формах двигательных расстройств. В целом при двигательных расстройствах место препарата определяется его достаточно мягким

модулирующим эффектом на дофаминергическую и другие нейротрансмиттерные системы центральной нервной системы (норadreнергическую, серотонинергическую, холинергическую, гистаминовую), вовлекаемые в патогенез различных экстрапирамидных заболеваний. Важно отметить, что при этом даже у пожилых лиц практически отсутствует присущий многим препаратам из указанной группы риск развития (усиления) паркинсонического синдрома и иных нейролептических осложнений.

Приводим собственное характерное клиническое наблюдение.

**Пациентка Т.**, 45 лет, администратор косметологического центра, обратилась в Научный центр неврологии (НЦН) с жалобами на непроизвольные стягивающие ощущения в мышцах нижней челюсти, затрудняющие речь, невозможность контролировать плавные движения в нижней челюсти (что проявлялось при психоэмоциональном напряжении), а также нарушения сна и засыпания.

Данные жалобы стали беспокоить около 3 лет назад, когда после психоэмоционального напряжения впервые возник эпизод стягивающих ощущений в области нижней челюсти и нижней половины лица с затруднением речи, который длился около 15 мин. Через несколько дней после первого пароксизма при психоэмоциональном напряжении снова возникло сильное стягивающее ощущение, захватывающее мышцы нижней челюсти и затрудняющее речь. Данные ситуации стали возникать всегда при конфликтных ситуациях на работе и в быту. Пациентка обратилась к врачу, был поставлен диагноз: “Соматоформное заболевание с дистоническим синдромом (оромандибулярной дистонией)”. Больной были назначены антидепрессанты и миорелаксанты, но эти препараты оказались малоэффективными. Следующим этапом лечения было назначение атипичного нейролептика рисперидона, который вызвал сильную сонливость.

После отмены рисперидона пациентке был назначен алимемазин (Тералиджен) 5 мг в день. Спустя короткое время наблюдался хороший терапевтический эффект: полностью прошли дистонические явления, пациентка стала способна успешно трудиться на прежнем месте работы и выдерживать психоэмоциональные нагрузки. Однако после свадьбы единственной дочери на фоне перенесенного волнения у пациентки вновь возникли вышеописанные приступы оромандибулярной дистонии, нарушился ночной сон. Обратилась в НЦН для уточнения диагноза и тактики лечения.

При осмотре выявлена следующая клиническая картина: движения мышц лица были сохраненными, сила в мышцах нижней челюсти и открывание рта

также не нарушены, но при повторных открываниях и закрываниях рта появлялся своеобразный дистонический гиперкинез в виде оскаливания, тризма, напряжения *m. platysma*. Корригирующими движениями, уменьшающими дистонический гиперкинез, были шипки и прикосновения к углам рта. Нужно отметить, что отвлечение внимания резко уменьшало дистонические проявления. При проведении МРТ головного мозга патологии не выявлено.

В описанном наблюдении, с учетом определенных особенностей клинической картины (необычный паттерн двигательного расстройства, четкая повторная связь со стрессогенными факторами, отвлекаемость, отсутствие изменений в мозге по данным МРТ), пациентке поставлен диагноз фокальной формы психогенной дистонии с оромандибулярной локализацией гиперкинеза. По МКБ-10 такие нарушения могут кодироваться как F44 (Диссоциативные [конверсионные] расстройства) и G24.8 (Прочие дистонии).

Назначена терапия: алимемазин (Тералиджен) 5 мг 3 раза в день, гопантевая кислота 250 мг 3 раза в день, психотерапия. На фоне лечения, проводимого совместно неврологом и психиатром, постепенно нормализовался сон, к моменту повторного осмотра спустя 2 мес после начала лечения у пациентки полностью прошли проявления оромандибулярной дистонии и вышеуказанные тягостные ощущения в области нижней половины лица, нормализовалась речь. Было рекомендовано продолжить прием алимемазина (Тералиджен) в указанной дозе в течение 9 мес, с повторным осмотром невролога для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Помимо данного случая, под нашим постоянным наблюдением в течение от 6 мес до 3 лет находятся еще 4 пациента с двигательными расстройствами, получавшие алимемазин (Тералиджен): 2 больных с первичной фокальной дистонией, 1 — с болезнью Паркинсона и 1 — с эссенциальным тремором. Показаниями к назначению препарата у 2 больных с первичной фокальной дистонией были угнетенное настроение на фоне присоединившихся нарушений засыпания и усиление болевого дистонического спазма, у пациента с болезнью Паркинсона — появление панических атак с психовегетативными проявлениями и у пациента с эссенциальным тремором — генерализованное тревожное расстройство. При применении алимемазина (в суточной дозе от 15 до 40 мг) на фоне базовой терапии (леводопа, прамипексол, бипериден, клоназепам) во всех

случаях был получен отчетливый позитивный клинический эффект. Так, например, у 2 пациентов удалось сохранить контроль над проявлениями фокальной дистонии (спастическая кривошея, писчий спазм) и купировать болевой синдром без необходимости изменения основной схемы лечения или повышения дозы принимаемых препаратов (клоназепам, бипериден). Достигнутый эффект подтверждает центральный генез болевого синдрома у данной категории больных. Еще у 2 пациентов пожилого возраста с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором добавление алимемазина в дозе 15 мг в сутки способствовало нормализации аффективной сферы, что сопровождалось отчетливым уменьшением выраженности тремора (паркинсонического, эссенциального). У 3 из 4 наблюдавшихся пациентов также улучшился ночной сон и уменьшились определенные сенестопатические жалобы (ощущение “выкручивания во всем теле”, “давления” в желудке и т.п.).

Согласно нашему опыту, алимемазин (Тералиджен) оказался и эффективным, и достаточно безопасным препаратом, и в суточных дозах 15–40 мг он не приводил к появлению каких-либо значимых побочных эффектов, в том числе у пациентов 65 и 69 лет (лишь в 1 случае наблюдалась умеренно выраженная сухость во рту на протяжении первых 5 дней). При этом длительность непрерывного лечения составила от 3 мес до 1,5 лет.

В процессе подготовки данной публикации нами проведено экспресс-анкетирование ряда ведущих клиник страны и специализированных центров, занимающихся двигательными расстройствами. Согласно полученной от отечественных специалистов информации, общий опыт в назначении алимемазина при различных формах двигательных расстройств составляет к настоящему времени уже более 30 клинических случаев. Основными показаниями были психогенные двигательные синдромы, а также необходимость купирования при органических двигательных расстройствах сопутствующих нарушений в виде тре-

возно-депрессивной, невротической, фобической (панические атаки) симптоматики, проявлений психовегетативного (соматоформного) синдрома, нарушений сна и т.п. При этом важным обоснованием для выбора назначения алимемазина вместо других антипсихотиков (нейролептиков, “малых” нейролептиков) было стремление минимизировать риск возникновения прежде всего нейролептических, а также других возможных осложнений (например, сердечно-сосудистых, эндокринных, метаболических), присущий другим препаратам указанной группы. Данные, полученные при анализе результатов совокупного опыта клинического применения препарата Тералиджен (алимемазин), подтверждают целесообразность его использования, а также хорошую переносимость и безопасность при экстрапирамидных заболеваниях у лиц различных возрастных групп.

Таким образом, можно заключить, что алимемазин является высокоэффективным препаратом у пациентов с двигательными нарушениями в силу его свойств и разнонаправленного механизма действия и, соответственно, благоприятного влияния на ряд “пограничных” и поведенческих симптомов, нередко ассоциированных с экстрапирамидной патологией (тревожно-депрессивные, фобические, невротические, психовегетативные, сенестопатические и соматизированные психические расстройства, нарушения сна, боль и др.). Для своевременного выявления указанных ассоциированных расстройств целесообразно использование ряда специальных шкал и опросников, таких как госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), опросник Бека (Beck Depression Inventory), шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), опросник вегетативных проявлений (Вейн А.М., 1998) и др. Важной представляется возможность уменьшения с помощью Тералиджена (алимемазин) выраженности тремора, дистонии и других двигательных симптомов при нормализации психоэмоциональной сферы больных. Наряду с высокой эффективностью отмечается хорошая без-

опасность и удобство применения препарата. Перспективным представляется дальнейшее накопление опыта и изучение возможностей применения Тералиджена (алимемазин) при различных формах психогенных двигательных расстройств.

## Список литературы

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: Медпресс; 1999.
2. Экстрапирамидные расстройства. Под ред. В.Н. Штока и др. М.: МЕДпресс-информ; 2002.
3. Lyons K.E., Pahwa R. Handbook of essential tremor and other tremor disorders. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005.
4. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей. М.: Атмосфера; 2011.
5. Левин О.С. Диагностика и лечение депрессии при болезни Паркинсона. Атмосфера. Нервные болезни. 2006;2:2-8.
6. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.: Парето-Принт; 2017.
7. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош; 2006.
8. Шавловская О.А., Байдаулетова А.И. Психогенная дистония. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016;4:62-6.
9. Lang A.E. General overview of psychogenic movement disorders: Epidemiology, diagnosis, and prognosis. In: Psychogenic movement disorders – neurology and neuropsychiatry. Ed. by M. Hallett, S. Fahn, J. Jankovic et al. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 35-41.
10. Lang A.E., Voon V. Psychogenic movement disorders: past developments, current status, and future directions. Mov. Disord. 2011;26:1175-86.
11. Левин О.С., Махнев С.О. Болевые синдромы при болезни Паркинсона. Альманах клинической медицины. 2006;13:130-4.
12. Stahl S.M. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
13. Wheeler Vega J.A., Mortimer A.M., Tyson P.J. Conventional antipsychotic prescription in unipolar depression, I: an audit and recommendations for practice. J. Clin. Psychiatry. 2003;64:568-74.