

УДК 616.895+616.7:615.06

© Е. В. Плотникова, 2009.

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Е. В. Плотникова*Кафедра психиатрии, психотерапии, наркологии с курсом общей и медицинской психологии*

MEDICATION-INDUCED MOTOR DISORDERS AT SCHIZOPHRENIA

E. V. Plotnikova

SYMMARY

Data on classification, clinical finding, and treatment of medication-induced motor disorders at schizophrenia (from the beginning of the era of neuroleptics to the present time) are reviewed in a historical aspect. Pathogenesis of these disorders is described. The author shows topicality of finding new methods of diagnostics, treatment, and prophylaxis of DIMD-disorders for improvement of schizophrenia patients' life quality.

ЛІКАРСЬКО-ІНДУКОВАНІ РУХОВІ РОЗЛАДИ ПРИ ШИЗОФРЕНІЇ

О. В. Плотникова

РЕЗЮМЕ

В огляді представлені в історичному аспекті дані щодо класифікації, клініки і лікування лікарсько-індукованих рухових розладів при шизофренії (від початку ери нейролептиків до теперішнього часу). Дано опис патогенезу даних розладів. Відображені актуальність пошуку нових методів діагностики, лікування і профілактики DIMD-розладів для покращення якості життя хворих на шизофренію.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные двигательные расстройства, шизофрения, нейролептики.

Шизофрения - тяжелое психическое расстройство, представляющее собой совокупность нозологических форм, для которых характерно сочетание нарушений мышления, восприятия и эмоционально-волевой сферы, продолжающихся не менее месяца [36]. Заболеваемость шизофренией составляет 1 случай на 1000 популяции в год, по распространённости среди психотических расстройств она занимает первое место и сокращает продолжительность жизни больного в среднем на 10 лет, поэтому представляет собой значительную медико-социальную проблему [8,36,47].

Нейролептики, или антипсихотические препараты, составляют одну из главных групп современных психотропных средств и занимают центральное место в клинической психофармакологии [7,16,31]. Они являются основными средствами лечения шизофрении и других психозов, таких как шизоаффективное расстройство или органические психозы [30]. Нейролептики (антипсихотики) — лекарственные средства, применяемые для лечения и купирования продуктивной психопатологической симптоматики (бред, галлюцинации, ажитированное состояние) [9,30]. Антипсихотические препараты появились в клинической практике в 1952 году прошлого века во Франции. Первым был синтезирован хлорпромазин (аминазин), производное фенотиазина и вскоре в 1954 г - резерпин [1,7]. В течение 5-7 лет было получено несколько десятков новых препаратов, большинство из которых нашло широкое распространение в практике лечения психических заболеваний и в первую очередь шизофрении [13,46].

Свойство классических антипсихотических препаратов вызывать при их применении неврологическую симптоматику привело к появлению терминов «нейролептики» и «нейролептический синдром» [45]. В состав синдрома входят неврологические, вегетативные и психические нарушения [46,48]. Экстрапирамидные расстройства - наиболее тяжелые расстройства из спектра нейролептического синдрома [26,40]. Индуцированные антипсихотиками двигательные расстройства (англ. DIMD- drug- induced movement disorders) рассматривались как неотъемлемые осложнения терапии психозов еще с начала психофармакологической эры [6,41]. Позднее А. Carlsson и соавт. (1963–1987) показали, что все препараты первого поколения вызывают развитие побочных неврологических эффектов благодаря выраженному антагонизму к D2-дофаминовым рецепторам в nigrostriальной системе мозга [20,30,35].

Лекарственно-индуцированные неврологические нарушения в начале 60-х годов подразделялись на: акинетические, гипертонические, гиперкинетические и дискинетические расстройства [23]. Акинетические явления были первым признаком насыщения организма нейролептиками, причем их часто наблюдали еще до обнаружения мышечной гипертонии. Выражались они обычно однообразностью и угловатостью движений, потерей пластичности, отсутствием синкинезий и амимией [80]. Затем появлялись гипертонические явления заключающиеся в повышении мышечного тонуса. К числу гиперкинетических и дискинетических проявлений относили тремор, разного рода пароксизмальные вздрагива-

ния, миоклонии, локализующиеся главным образом в окологлоточной и глазодвигательной областях [2]. Сюда относили судороги зрения, тризмы жевательной мускулатуры, «окулогирные кризы», а также своеобразные состояния пароксизмом открытого рта с вытягиванием языка, пароксизмальными судорогами затылочных мышц с кривошеей (синдром Куленкампа – Тарнова) [22]. Постоянной при гиперкинетическом синдроме считалась акатизия – чувство моторного беспокойства со стремлением менять положение тела и такикинезия – непреодолимая потребность двигаться [59].

Психические изменения, составляющие часть нейролептического синдрома отличались большим многообразием и часто считались исключительно шизофренической симптоматикой. После начала приема антипсихотиков отмечались: сонливость, заторможенность, вялость, утомляемость [47]. Через некоторое время отмечалось состояние безучастности, апатичности, потеря интереса к окружающему, что сопровождалось утомляемостью, невыносимостью к шумам и стремлению избежать всякого рода внешних раздражений. Возникновение депрессии при ее отсутствии перед началом лечения считалось также побочным действием нейролептиков [11,21,22]. Также отмечались случаи моторного возбуждения («экситомоторные кризы»), особенно во время лечения галоперидолом. Во время приступа отмечалось тягостное чувство, страх, тревога, страдальческое выражение лица. Акатизия и такикинезия сопровождалась тревогой, нетерпеливостью, чувством тягостного внутреннего беспокойства. Больные отмечали, что «внутреннее беспокойство и нетерпеливость» облегчались после того, как они совершат те или иные движения [1,23].

Уже после первых опытов применения нейролептических средств и изучения их побочных действий постоянно затрагивался вопрос о соотношении последних и терапевтического эффекта. Все исследователи разделились на две группы. Штегелин (Stachelin), Флюгель (Flugel), Фрейхан (Freyhan), Денбер (Denber), Бейреутер (Bayreuter) и многие другие рассматривали экстрапирамидную симптоматику и степень ее выраженности как обязательное условие терапевтического эффекта [67]. Фрейхан прямо указывал, что о нейролептическом действии можно судить по тому, в какой мере и как часто препарат вызывает экстрапирамидные проявления, и что принципиальной границы между моторным успокоением и начальными симптомами паркинсонизма не существует [1,2]. Другие исследователи, такие как Гаазе (Haase), Бруссоль (Broussolle), Розери (Rosieri), Керн (Karn) и советские исследователи Тарасов Г.К., Смудевич А.Б., Вроно М.С., Левит В.Г., Попова А.Н. и другие считали, что нейролептический синдром часто возникает, с трудом распознается, препятствует полному выздоровлению больного и возвраще-

нию в привычную социальную среду, глубоко затрагивает личность больного и, наконец, в силу своих нечетких форм представляет серьезные препятствия для бесспорно благоприятного действия нейролептиков [21,22].

В последующие годы, приведшие к внедрению в практику все более сильных, но имеющих и пропорционально больший побочный эффект нейролептиков, значительно увеличилось число сторонников первой группы. Так, Делей и его сотрудники, вначале весьма сдержанно относившиеся к терапевтической ценности описанного ими нейролептического синдрома, основываясь на опыте лечения мажептилом и галоперидолом, выдвинули тезис о неразрывной связи между интенсивностью неврологической симптоматики и терапевтической активностью нейролептиков [44]. И действительно, пропазин, ацетазин, мепазин и другие фенотиазины, вызывающие минимальный побочный эффект, в то же время оказались весьма слабыми нейролептиками, пригодными в основном для поддерживающего лечения, тогда как мажептил и галоперидол, дающие наиболее выраженный побочный эффект, являются одними из самых сильнодействующих ряду известных до настоящего времени нейролептиков [1,2]. Таким образом, в 60-70 гг. прошлого века считали, что сила нейролептического действия препарата пропорциональна степени вызываемого им побочного эффекта.

Более чем за 50 лет клинического применения типичные антипсихотические средства показали свою эффективность при лечении психотических расстройств, но развитие серьезных экстрапирамидных нарушений служило значительным ограничением при их использовании [2,5,29]. Субъективная тяжесть побочных эффектов лекарственной терапии зачастую приводит к нон-комплаенсу и может соответствовать известной формулировке G.Gardos и J.Cole (1976): «лекарство хуже болезни» [45,46,52]. Нон-комплаенс, который является следствием плохо переносимых нежелательных явлений в ходе психофармакологического лечения, – главная причина обострений эндогенного процесса, что свидетельствует о важности изучения рассматриваемого вопроса. [17,87]. Двигательные расстройства, возникающие в процессе лечения нейролептиками, существенно влияют на качество жизни больных, значительно ограничивая функциональные возможности пациентов, приводя их к психологической и социальной изоляции. [6,18,33,53].

Результаты лечения экстрапирамидных расстройств длительное время вызывали лишь разочарование как у самих пациентов, так и у врачей. За период от середины 60х до конца 90х годов прошлого века было разработано множество способов медикаментозной коррекции экстрапирамидных расстройств: терапия холинолитическими препаратами центрального действия, бензодиазепинами, пропра-

нололом, типичными антипсихотиками с седативным компонентом действия [10,52]. Многие публикации 80х и начала 90х годов XX века были посвящены поиску альтернативных способов коррекции экстрапирамидных расстройств [14]. В данном аспекте изучались противовирусное средство амантадин, антиоксидант альфа-токоферол, ноотропные препараты [43,47,76]. Однако наиболее широкое применение в клинической практике нашли холинолитические, противопаркинсонические препараты: циклодол (паркопан) и акинетон [57,60].

Своеобразной вехой в истории психофармакотерапии стало появление новой группы антипсихотических препаратов, обладающих значительно меньшей способностью вызывать побочные эффекты, так называемых атипичных антипсихотиков, открыло новый этап в лечении психотических расстройств [15,16,34]. Первым из атипичных нейролептиков в 1960 г. был синтезирован клозапин – мощный антипсихотик, обладающий минимальной способностью вызывать экстрапирамидные расстройства [2]. Дальнейшие изыскания в области синтеза атипичных нейролептиков касались изучения их механизма действия и получения на этой основе новых соединений, обладающих принципиально новыми свойствами по сравнению с традиционными нейролептиками. В последние годы появилось множество новых атипичных, таких как рисперидон, оланзапин, кветиапин, аripипразол и др. [31,34]. В результате многочисленных исследований выяснилось, что атипичные нейролептики обладают избирательностью действия по отношению к мезолимбической и мезокортикальной дофаминергической системе мозга и менее выраженным влиянием на nigростриальную систему [31,38,77]. Кроме того, атипичные нейролептики помимо блокады дофаминовых рецепторов одновременно блокируют 5HT₂-серотониновые рецепторы. Установлено, что блокада 5HT₂-серотониновых рецепторов приводит к компенсаторному повышению концентрации дофамина в nigростриальной системе и тем самым уменьшает выраженность экстрапирамидных побочных эффектов, обусловленных дофаминблокирующей активностью этих нейролептиков [20,81]

При этом было установлено, что большинство атипичных нейролептиков по механизму действия подразделяются на две группы. Первая группа препаратов, включающая клозапин, оланзапин и кветиапин, характеризуется взаимодействием с несколькими различными нейромедиаторными системами, в частности с дофаминовыми, серотониновыми, норадренергическими, холинергическими и гистаминовыми рецепторами [42,68,81]. Вторая группа препаратов, состоящая из рисперидона, сертиндола и zipразидона, оказывает свое действие преимущественно за счет влияния лишь на 2 типа рецепторов – дофаминовые и серотонинергические [63,68,81]. При

этом способность блокировать серотонинергические рецепторы у этих препаратов превосходит способность связываться с дофаминовыми рецепторами типа D₂ [84]. Именно это объясняет отсутствие или слабую выраженность побочных экстрапирамидных эффектов, позволяет уменьшить прием корректоров для их лечения и сокращает риск развития поздней дискинезии [70,82]. Необходимо отметить, что атипичные нейролептики обладают дозозависимым эффектом в плане влияния на развитие экстрапирамидных расстройств: в среднетерапевтических дозах редко вызывают появление экстрапирамидных симптомов, а по мере увеличения дозировок частота развития экстрапирамидных побочных эффектов увеличивается [37,40].

С началом широкого применения антипсихотиков второго поколения интерес исследователей к поискам новых способов коррекции индуцированных антипсихотиками экстрапирамидных расстройств угас, поскольку считалось, что атипичные антипсихотики в терапевтических дозах не вызывают экстрапирамидных расстройств, за исключением редких случаев индивидуальной гиперчувствительности [85,89]. По мере накопления клинического опыта применения антипсихотиков второй генерации выяснилось, что на фоне терапии данными препаратами нередко возникают экстрапирамидные расстройства, хотя их выраженность, безусловно, ниже, чем на фоне терапии антипсихотиками первой генерации [88]. По данным многоцентрового исследования, посвященного проблеме полипрагмазии в психиатрических больницах Евросоюза, до 40% пациентов, получающих атипичные антипсихотики, одновременно получают и холинолитики, что является косвенным показателем высокой распространенности экстрапирамидных расстройств [74]. Исследование применения атипичных антипсихотиков у пожилых пациентов в психиатрических больницах Великобритании выявило, что экстрапирамидные расстройства относятся к наиболее частым и клинически значимым побочным эффектам данных препаратов [35,68]. В зарубежных медицинских журналах приводятся описания злокачественного экстрапирамидного синдрома и поздней дискинезии на фоне лечения атипичными антипсихотиками [72,31].

В настоящее время в соответствии с американской классификацией DSM-IV все экстрапирамидные двигательные расстройства, связанные с приемом нейролептиков, можно разделить на паркинсонизм, острую дистонию, острую акатизию и поздние дискинезии [49,68].

Нейролептический паркинсонизм возникает более чем в 50% случаев при лечении классическими нейролептиками в течение 2-12 недель с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы ранее принимаемых нейролептиков [10]. Лекарственный паркинсонизм можно объяснить блокадой

постсинаптических дофаминовых рецепторов в подкорковых образованиях мозга (черная субстанция и полосатое тело, бугорная, межлимбическая и мезокортикальная области) и возникающим нейрохимическим дисбалансом в виде увеличения глутамата, ацетилхолина и снижения дофамина [20,77]. Нейролептический паркинсонизм чаще возникает у лиц старше 40 лет и у мужчин отмечается реже, чем у женщин. Особенности нейролептического паркинсонизма - подострое развитие, симметричность проявлений, сочетание с лекарственными дискинезиями (дистонией или акатизией), эндокринными нарушениями (гиперпролактинемией), непрогрессирующее течение [66].

Симптоматика паркинсонизма включает в себя брадикинезию, ригидность, симптом «зубчатого колеса», тремор конечностей, маскообразное лицо, сторбленную позу, семенящую походку и слюнотечение [83]. Если эти симптомы достигают выраженной степени, может развиваться акинезия, неотличимая от кататонии [66,75]. Данный синдром наиболее часто встречается у пожилых, а также у пациентов, принимающих сильнодействующие нейролептики - производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол, трифлуперидол) и некоторые производные фенотиазина (хлорпромазина, флуфеназина, трифлуперазина) [19]. Маскообразность лица, скованность движений и микрография (легкая степень паркинсонизма) наблюдаются практически у всех больных, принимавших нейролептики на протяжении нескольких недель [58,75].

В настоящее время отсутствует четкая позиция в отношении лечения лекарственного паркинсонизма [45,46]. Существует мнение, что не следует лечить экстрапирамидные расстройства, пока они не сильно беспокоят больного. Однако большинство исследователей считают, что при появлении симптомов лекарственного индуцированного паркинсонизма необходима отмена препарата, снижение дозы либо замена его другим лекарственным средством, обладающим меньшим влиянием на базальные ядра (например, клозапином, тиоридазином) [24,35,54,60]. Одновременно назначаются холинолитики на срок как минимум 2-3 месяца. В течение этого времени у значительной части больных развивается толерантность к экстрапирамидному действию нейролептики, и поэтому можно попытаться постепенно отменить холинолитики. Если на фоне отмены холинолитика симптомы паркинсонизма вновь появляются, то следует продолжить его прием в течение длительного времени [46,57]. Для профилактики паркинсонизма используют такие антихолинэргические препараты, как бипериден (Акинетон), бензтропин (Когентин) или тригексифенидил (Артан, Тремил, Паркопан, Циклодол); антихолинэргические антигистаминные - дифенилгидрамин (Бенадил, Димедрол); стимуляторы высвобождения дофамина - амантадин

(симметрел) [24,61].

Острые дистонии (или ранние дискинезии) возникают в 2-5% случаев в первые дни (иногда часы) с момента начала терапии классическими нейролептиками, при повышении дозы ранее принимаемых препаратов или внезапной отмене корректоров (холинолитиков) [32,67]. Дистония обычно возникает в период падения концентрации нейролептика к концу действия очередной дозы и связана с усилением синтеза и высвобождения дофамина и/или повышением чувствительности дофаминовых рецепторов, которая развивается как реакция на блокаду рецепторов нейролептиком [62]. К факторам риска развития острой дистонии относятся молодой возраст (в возрасте до 30 лет), мужской пол, наличие острых дистоний в анамнезе, алкоголизм, органическое поражение головного мозга, гипокальциемия. Патогенез острой дистонии окончательно не изучен. Считают, что существует наследственная предрасположенность к развитию этого синдрома [86,87].

Основными проявлениями дистонии являются глазодвигательные кризы (форсированное отведение глазных яблок), вовлечение мышц головы и шеи (гримасничанье, открывание рта и высовывание языка, кривошея с запрокидыванием головы назад), аксиальной мускулатуры туловища (опистотонус, поясничный гиперлордоз) [46,55,87]. Моторные нарушения могут быть локальными и возникать в типичных областях, затрагивая изолированную группу мышц, или генерализованными, сопровождающимися общим моторным возбуждением с аффектами страха, тревоги, сужением сознания и вегетативными расстройствами (профузный пот, гиперсаливация, слезотечение, вазомоторные реакции и др.) [45]. При локальных дистониях возникают судороги языка, тризм, гиперкинезы мимической мускулатуры, спазмы взора (окуломоторные кризы), кривошея, опистотонус, диспноэ и др. [50]. Описан также оральная синдром (Kulenkampff-Tarnow), который проявляется неожиданным тоническим сокращением мышц шеи, рта, высовыванием языка, нарушением фонации и дыхания. У некоторых пациентов отмечались блефароспазм или расширение глазных щелей (феномен «вытаращенных глаз»). Иногда наблюдался синдром «Пизанской башни», характеризующийся тонической латерофлексией туловища [33]. Внезапность, драматичность и причудливость гиперкинеза часто ведет к ошибочному диагнозу истерии, столбняка или эпилепсии. Дистонию вызывает трифлуперазин, хлорпромазин, хотя в то же время препараты могут сами применяться при лечении дистонии, индуцированной галоперидолом [42]. Окуломоторные кризы, спастическая кривошея, тризмы характерны для перициазина и относительно редко встречаются при использовании рисперидона (рисполепта) [24].

Острая дистония может самостоятельно проходить после отмены препарата через несколько часов

или дней. В тяжелых случаях больным необходимо ввести внутривенно диазепам, антигистаминные средства (димедрол) или кофеин-натрия бензоат, внутримышечно – холинолитики: тригексифенидил (циклодол), бипериден (акинетон) [3,28]. Для предупреждения повторного развития дистонии назначают антипаркинсонические корректоры или увеличивают их дозу [32,88]. Дистония, связанная с резкой отменой нейролептика, требует повторного его назначения до тех пор, пока уменьшится или полностью исчезнет гиперкинез, после чего дозу препарата следует снижать постепенно [33].

Акатизия - состояние, характеризующееся непреодолимой потребностью двигаться, особенно выраженное в нижних конечностях, для уменьшения невыносимого чувства внутреннего беспокойства и дискомфорта [4,60]. Острая акатизия возникает у 10–50% (со средней частотой около 20%) больных, принимающих нейролептики, как правило, в течение первых 4 недель с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы препарата [78,79]. Акатизия чаще развивается у женщин среднего возраста. Патогенез акатизии неизвестен, но предположительно он связан с нарушением функционирования дофаминергической (мезокортикальной), возможно, опиоидной или норадренергической систем [62]. Акатизия наиболее часто возникает при применении тиопроперазина, прохлорперазина (метеразина), молиндона (мобана), трифлуперазина, галоперидола, трифлуперидола, бенперидола, метофеназата (френолона), редко наблюдается при назначении рисперидона, флуспирилена (имапа), крайне редко и маловыражена у алимемазина (терален) [42].

Клиническая картина акатизии у больных, вошедших в исследование, включала сенсорный и моторный компоненты [72,82]. Сенсорный компонент акатизии представлял собой неприятные внутренние ощущения, которые императивно побуждали больного совершать движения. Эти ощущения носили общий характер (тревога, внутреннее напряжение, раздражительность) или соматический (тяжесть или дизестезии в ногах). Больные осознавали, что эти ощущения побуждают их непрерывно двигаться, однако часто затруднялись определить их характер. Двигательный компонент акатизии был представлен движениями стереотипного характера. В положении сидя больные ерзали на стуле, постоянно меняли позу, раскачивали туловище, закидывали ногу на ногу, покачивали и постукивали ногой, стучали пальцами рук, перебирали их, чесывали голову, поглаживали лицо, расстегивали и застегивали пуговицы. В положении стоя они часто переминались с ноги на ногу или маршировали на месте [14,78].

Акатизию следует дифференцировать с тревогой, связанной с психотическим расстройством. Акатизия может сочетаться с нейролептическим паркинсонизмом [82]. Описаны также редкие «поздние»

случаи акатизии, при которых не наблюдается быстрой реакции на назначение антипаркинсонических корректоров и уменьшение дозы нейролептиков. Эти случаи трудно отличить от поздних дискинезий [Munetz M., Cornes C., 1982]. Акатизия представляет собой главную причину несоблюдения больными режима лекарственной терапии и отказа от терапии. Постоянный дискомфорт может усиливать у пациента чувство безнадежности и является одной из причин появления суицидальных мыслей [78].

При появлении акатизии препарат, вызвавший ее, следует отменить, в результате чего она регрессирует в течение нескольких дней или недель, но иногда ее продолжительность достигает нескольких месяцев. Если препарат нельзя отменить полностью, необходимо уменьшить его дозу или заменить другим, более безопасным средством [12,89]. Уменьшению акатизии способствуют холинолитики (бензтропин), бензодиазепины (лоразепам, клоназепам), бета-блокаторы (пропранолол, надолол), амантадин. В резистентных случаях иногда прибегают к назначению пирacetama, амитриптилина, симпатолитиков (резерпин), клонидина (клофелин) [19,51].

Поздние дискинезии являются одними из наиболее тяжелых неврологических осложнений нейролептической терапии и развиваются в среднем у 20–30% больных, постоянно принимающих классические нейролептики [54,65]. Частота развития поздних дискинезий у лиц молодого возраста, принимающих нейролептическую терапию в течение года, составляет 5%, у пожилых, особенно страдающих сахарным диабетом или с органическими поражениями мозга – 25–30% [53,71,80]. Поздняя дискинезия отмечается преимущественно у женщин и лиц, у которых ранее отмечались нейролептические экстрапирамидные расстройства. При лечении атипичными нейролептиками (рисполепт, зипрекса) поздние дискинезии развиваются значительно реже [65]. По данным DSM-IV, двигательные нарушения при поздних дискинезиях должны сохраняться на протяжении более чем 4 недели после отмены нейролептической терапии [4,57,60]. Патогенез поздней дискинезии до настоящего времени не выяснен [42]. Однако существует мнение, что в его основе лежит гиперчувствительность дофаминовых (D1) рецепторов в стриатуме, что приводит к усилению активности так называемого «прямого пути», который следует от стриатума непосредственно к выходным структурам базальных ганглиев (медиальному сегменту бледного шара и ретикулярной части черной субстанции) и далее через таламус к коре, и в норме облегчает адекватные в данный момент движения, инициированные в премоторной коре [38,84,20]. Альтернативное или дополняющее объяснение - дисфункция ГАМК-ергических стриарных нейронов и снижение активности берущего от них начало «непрямого пути», который следует от стриатума к выходным структурам базаль-

ных ганглиев через латеральный сегмент бледного шара и субталамическое ядро, в норме приводит к торможению неадекватных движений [48,69]. Важную патогенетическую роль, возможно, играет окислительный стресс, индуцируемый нейролептическими препаратами [54,71]. Поздняя дискинезия присуща таким нейролептикам, как тиопроперазин, флуфеназин, галоперидол, моперон (луватрен), молиндон [39,88]. Трифлуоперазин вызывает позднюю дискинезию лицевых мышц, а прохлорперазин — персистирующие дискинезии [62].

Чаще всего поздняя дискинезия проявляется в виде хореоформной оро-букко-лингвальной (букко-лингво-мастикаторной) дискинезии с «толканием», высыванием языка; облизыванием, чмоканьем губ; сосательными и жевательными движениями; открыванием рта; надуванием щек; гримасничаньем [25,63,70,80]. Иногда этот гиперкинез сопровождается также блефароспазмом, движением бровей, отведением глазных яблок [19,33]. При вовлечении дыхательных мышц возникают эпизоды тахипноэ, неритмичное прерывистое дыхание или необычные вокализации (респираторная дискинезия). В тяжелых случаях вовлекаются мышцы гортани и глотки с нарушением речи и глотания. Хореоформный характер гиперкинеза становится очевидным, когда он генерализуется и вовлекает мышцы конечностей и туловища. Больной может совершать туловищем раскачивающиеся или закручивающиеся движения, иногда это сопровождается характерными движениями таза (копуляторная дискинезия) [39,45,85]. В отличие от истинной хореи, хореоформные движения имеют более стереотипный, регулярный характер (например, потирание рук или головы, застегивание и расстегивание пуговиц на одежде) [4,82]. Изредка поздняя дискинезия протекает без вовлечения мышц лица [69].

При появлении первых признаков развития поздних дискинезий необходима отмена нейролептиков (при условии, что это позволяет сделать психическое состояние больного) [72]. В тех случаях, когда терапию прекратить нельзя, предпочтение следует отдавать атипичным нейролептикам (азалептину, рисполепту, зипрексе), при которых риск развития осложнения существенно ниже [67,81]. Установлено, что в половине случаев поздние дискинезии проходят после прекращения приема препаратов. При этом после отмены нейролептиков дискинезии могут обостриться, а улучшение состояния во многих случаях наступает в течение нескольких месяцев [64]. Для уменьшения дискинезий эффективным является применение антиоксиданта альфа-токоферола (витамина Е) [27]. В связи с наличием у многих больных церебральной органической недостаточности в схему терапии должны включаться препараты нейрометаболического действия (ноотропил, пикамилон, пантогам, фенибут и др.), методы общеукрепляющей и физиотерапии [14,73] Применение антипаркинсонических

корректоров с центральной холинолитической активностью при хроническом экстрапирамидном нейролептическом синдроме оказывается малоэффективным [56]. Некоторые авторы отмечают возможность усиления дискинезий при применении антихолинергических корректоров. Некоторое уменьшение выраженности дискинезий можно добиться при применении акинетона внутримышечно или внутривенно, лития, лецитина, физостигмина [14]. Учитывая участие окислительного стресса в патогенезе дискинезии, необходимо включать в комплексное лечение антиокислительные препараты: витамин Е и другие антиоксиданты [27,64,67].

ВЫВОДЫ

1. Разнообразии клинических проявлений и течения экстрапирамидных нейролептических синдромов вызывает трудности их диагностики и терапии, особенно у больных психиатрических клиник, когда в силу остроты протекающего эндогенного заболевания нет возможности отменить типичный нейролептик или снизить его дозу, а также назначить атипичный нейролептик, обладающий меньшей антипсихотической активностью. В этой ситуации обычно применяемые в качестве корректоров холинолитики порой неэффективны, а в ряде случаев они даже усиливают проявления нейролептических синдромов, вызывают побочные эффекты и приводят к нарастанию когнитивных нарушений. Поэтому в настоящее время становится все более очевидным, что проблема поиска новых способов коррекции экстрапирамидных расстройств не утратила актуальности.

2. Потенциальное превосходство современных антипсихотиков не достаточно ясно при рассмотрении риска возникновения двигательных расстройств. Имеются только отдельные исследования (и их систематический обзор), показывающие преимущества кветиапина, оланзапина, рисперидона и зипразидона по сравнению с галоперидолом в отношении риска развития экстрапирамидной симптоматики. Слепых рандомизированных катамнестических исследований, сравнивающих другие атипичные нейролептики с типичными, в обозримой литературе не обнаружено.

3. Следует обратить внимание на то, что в большинстве случаев именно выраженность, необратимость и дезадаптирующая составляющая DIMD-расстройств, а не основное заболевание (шизофрения), ограничивают функциональные возможности пациентов, приводят к психологической и социальной изоляции, потере трудоспособности и инвалидизации больного, что указывает на несомненную актуальность изучения данной проблемы. Несмотря на важность, эта проблема остается практически неизученной в связи с отсутствием соответствующих доказательных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении.- М.: Медицина.- 1964.- 304с.
2. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний.- М.: Медицина.- 1974.- 470с.
3. Авруцкий Г.Я., Малин Д.И. Социальная и клиническая психиатрия. 1994.- 2: 70-5.
4. Аведисова А.С. Неблагоприятные события при терапии нейролептиками: побочные эффекты и осложнения // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина.- 2007.- Т.9, №5.- С.14-18
5. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств (Пер. с англ. под ред. С.Н. Мосолова).- М.: Билом, 2004.- 415с.
6. Бурковский Г.В., Левченко Е.В., Беркман А.М. Об исследованиях здоровья и качества жизни // Обозр. психiatr. и мед. психол.- 2004.- 1:27-8.
7. Губский Ю. И. Шаповалова В. А. Кутько И. И. и др. Лекарственные средства в психофармакологии.- К.:Здоровье, Харьков: Торсинг, 1997.-282 с.
8. Доклад о состоянии здравоохранения в мире «Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда».- М., 2001.- 215 с.
9. Дроговоз С. М., Страшний В. В. Фармакологія на допомому лікарю, провізору та студенту: Підручник-довідник.- Харків: ХАІ, 2002.- 480 с.
10. Дюкс М.Н. Побочное действие лекарственных средств.- М.: Медицина, 1983.- С. 61-74.
11. Жислин С.Г. Об изменениях в течении и симптоматике психозов при лечении современными психотропными средствами. В кн.: Вопросы психофармакологии.- М., 1962.- С.73-86.
12. Калинин В.В. К проблеме отграничения новых нейролептиков от классических: сопоставление клинического и нейрхимического подходов // Психиатрия и психофармакотерапия.- 2001.- Т. 3.- № 4.- С. 6.
13. Левит В.Г. О поддерживающем и купирующем лечении шизофрении нейролептическими средствами // Журнал невропатологии и психиатрии.- 1960.- 5, 602.
14. Малин Д.И., Козырев В.В., Равилов Р.С. Экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: классификация и современные способы коррекции// Психиатрия и психофармакотерапия.- 2001.- Т.3.- №6.
15. Масловский С.Ю. Некоторые аспекты дифференцированного подхода к лечению нейролептиками больных шизофренией // Российский психиатрический журнал.- 2008.- №2.- С.75-80
16. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал.- 2004.- № 10.- С.6.
17. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // Психиатрия и психофармакотерапия.- 2004.- Т. 6.- № 4.
18. Незнанов Н.Г., Масловский С.Ю., Иванов М.В. Качество жизни больных шизофренией в процессе противоречивой терапии // Психиатрия и психофармакотерапия.- 2004.- Т.6.- №5.
19. Нуллер Ю.Л. Практические аспекты психофармакотерапии: трудности и ошибки // Психиатрия и психофармакотерапия.- М., 2002.- 4 (1).
20. Смолко Д.Г. Патоморфологічні зміни Substantia Nigra при тривалому застосуванні нейролептиків.- автореф.- К., 2004.
21. Смулевич А.Б. К вопросу о депрессивных состояниях, возникающих в период лечения нейролептическими средствами // Журнал невропатологии и психиатрии.-1961.- №2.- 236с.
22. Тарасов Г.К. О нейролептическом синдроме // Журнал невропатологии и психиатрии.- 1958.- №2.- 234с.
23. Шток В. Н. Фармакотерапия в неврологии.- М.: Медицина, 1995.- 225с.
24. Шток В. Н., Левин О. С. Лекарственные экстрапирамидные расстройства // В мире лекарств.- 2000.- № 2.- С.12-15.
25. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства.- М., 1998.- 128с.
26. Штульман Д. Р., Левин О. С. Гиперкинезы // Справочник практического врача по неврологии.- М.,1999.- С.255-259
27. Adler L.A., Rotrosen J., Edson R. et al. Vitamin E treatment for tardive dyskinesia.- Arch. Gen. Psychiatry.- 1999.- 56: 836-841.
28. Arana G.W., Goff D., Baldessarini R.J., et al. The effect of anticholinergic prophylaxis on neuroleptic-induced dystonia // Am. J. Psychiatry.- 1988.- 145:993.
29. Baldessarini R. J., Cole J. O., Davis, J. M. // Am. J. Psychiatry.- 1980.- Vol. 137.- P.1163-1172.
30. Bench C. J. et al. // Psychopharmacology.- 1993.- Vol. 112.- P.308-314.
31. Bridder R, Umbricht D. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia.- Swiss. Med. Wkly.- 2003.- 133: 63-76.
32. Burke R.E., Fahn S., Jankovic J., et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs // Neurology.- 1982.- V.32.- P.1335-1346.
33. Burke R. Neuroleptic-induced tardive dyskinesia variants// In: Lang A. E., Weiner W. I. eds. Drug-induced movement disorders.- Mt. Kisco: Futura, 1992.- P.167-198.
34. Bymaster F, Rasmussen K, Calligaro D. et al.// J. Clin. Psychiatry.- 1997.- 58 (Suppl. 10): 28-36.
35. Caligiuri M.P., Lacro J.P., Jeste, D.V. Incidence and predictors of drug-induced parkinsonism in older psychiatric patients treated with very low doses of neuroleptics// J. Clin. Psychopharmacol.- 1999.- 19(4): p.322-8.
36. Carpenter W.T., Buchanan R.W. Schizophrenia. N. Engl. // J. Med.- 1994.- 330:681-690.
37. Casey D.E. Side effect profiles of new antipsychotic agents// Psychiatr. Clin. N. Am.- 1996.- 57 (suppl 11) : 40.
38. Chakos M., Shirakawa O., Lieberman J. et al. Striatal enlargement in rats chronically treated with neuroleptic// Biol. Psychiatry.- 1998.- Vol. 44.- P.684-765.
39. Chouinard G., Annable L., Ross-Choinard A. et al. A five year prospective longitudinal study of tardive dyskinesia: factors predicting appearance of new cases// J. Clin. Psychopharmacol.- 1988.- 8 (suppl) :12.
40. Cornella C. Drug-induced movement disorders// In: Movement disorders in clinical practice.- Ed. G. Sawlc. Oxford.- 1999.- P.73-92.
41. Correll C.U., Leucht S., Kane J.M: Reduced risk for tardive dyskinesia with second-generation antipsychotics: a systematic review of one-year studies // Am. J. Psychiatry (in press)
42. Davis J.M., Chen N. Old versus new: weighing the evidence between the first- and second-generation antipsychotics // European Psychiatry.- 2005.- Vol. 20 – № 1.- P.1-27.
43. Decker B.L., Davis J.M., Janowsky D.S. et al. Amantadine hydrochloride treatment of tardive dyskinesia // NewEngl. J. Med.- 1971.- 285p.
44. Delay J, Deniker P. Methodes chimiotherapeutiques en Psychiatrie.- Paris: Masson, 1961.- 496 p.
45. Fahn S., Burke R. Tardive dyskinesias and other neuroleptic-induced syndromes. In: L.Rolwland (Ed.) Merritts textbook of neurology.- 9th ed.-Williams &Wilkins, 1995.- P.733-736.
46. Fahn W.E. Tardive dyskinesia and other drug – induced movement disorders //Tardive dyskinesia. Research and Treatment.- Ed. W. Fahr. New York, 1980.- P.215 -231.
47. Fahn W.E., Lake C.R. Amantadine versus trihexyphenidyl in the treatment of neuroleptic induced parkinsonism // Am. J. Psychiatry.- 1976.- 133: 940 – 943.

48. Fibiger H.C., Lloyd K.G. Neurobiological substrates of tardive dyskinesia: the GABA hypothesis // Trends Neurosci.- 1984.- V.7.- P.462-464.
49. First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B.W. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID), Clinician Version (User's Guide and Interview). - Washington, DC, American Psychiatric Press.- 1996.
50. Fitzgerald P.M., Jankovic J. Tardive oculogyric crises // Neurology.- 1989.- V.39.- P.1434-1437.
51. Fleischhacker W.W., Roth S.D., Kane J.M. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia // J. Clin. Psychopharmacol.- 1990.- 10:12.
52. Frank A.F., Gunderson J.G.: The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia: relationship to course and outcome.- Arch. Gen. Psychiatry.- 1990.- 47:228-236.
53. Gardos G., Casey D.E., Cole J.O. et al. Ten-year outcome of tardive dyskinesia // Am. J. Psychiatry.- 1994.- 151:836.
54. Gershanic O.S. Drug-induced dyskinesias // In: Jankovic, E.Tolosa (eds). Parkinson's disease and movement disorders. 3rd ed.- Baltimore. Williams&Wilkins.- 1998.- P.579-599.
55. Gimenez-Roldan S., Mateo D., Bartolome P. Tardive dystonia and severe tardive dyskinesia // Acta Psychiatr. Scand.- 1985.- V.71.- P.488-494.
56. Greil W., Haag H. et al. Effect of anticholinergics on tardive dyskinesia. Aeon-trolled discontinuation study // Br. J. Psychiatry.- 1984.- Vol. 145, N 9.- P.304-310.
57. Gurme L.M., Andren P.E. An animal model for coexisting tardive dyskinesia and tardive parkinsonism: a glutamate hypothesis for tardive dyskinesia // Clin. Neuropharmacol.- 1993.- V.16.- P.90-95.
58. Hardie, R.J., Lees A.J., Neuroleptic-induced Parkinsons syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa // J. Neural. Neurosurg. Psychiatry.- 1988.- 51(6): p. 850-4.
59. Hashoves L.- Rev. Neurol.- 1901.- 9, 22, 1107.
60. Jankovic J. Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders // Clin. Neuropharmacol.- 1995.- V. 18.- P.197-214.
61. Janowski D.S., Sekerke H.J., Davis J.M. Differential effects of amantadine on pseudo - Parkinsonism and tardive dyskinesia. Psychopharmacol. Bull.- 1973.- 9: 37-38.
62. Janssen P., Niemegeers C., Awonters F. et al. Risperidone a new antipsychotic with serotonin - S2 and dopamine - P2 antagonistic properties // J. Pharm. Exp. Ther.- 1988.- P.685-693.
63. Jeste D.V., Wyatt R.J. Prevention and management of tardive dyskinesia // J. Clin. Psychiatry.- 1985.- Vol. 46, N4 (Sec. 2).- P.14-18.
64. Jeste D.V., Wyatt R.J. Therapeutic strategies against tardive dyskinesia: two decades of experience. Arch. Gen. Psychiatry.- 1982.- 39: 803 - 816.
65. Jeste D.V., Lacro J.P., Bailey A., et al. Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients // J. Am. Geriatr. Soc.- 1999.- 47: 716.
66. Jimenez F.J., Orti-Pareja M., Ayuso-Peralta L. Drug-induced parkinsonism in a movement disorders unit: a four-years survey. Parkinsonism Rel. Disord.- 1996.- 2: P.145-149.
67. Kang U. J., Burke R. E., Fahn S. Natural history and treatment of tardive dystonia // Mov. Disord.- 1986.- V. 1.- P.193-208.
68. Keefe R.S., Bilder R.M., Davis S.M. et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. - Arch. Gen. Psychiatry.- 2007.- 64 (6): 633-47.
69. Khot V., Egan M. F., Hyde T. M., Wyatt R. J. Neuroleptics and classic tardive dyskinesia // In: Lang A. E., Weiner W. J. eds. Drug-induced movement disorders. Mt. Kisco: Futura.- 1992.- P.121-166.
70. Klawans H.L. Recognition and diagnosis of tardive dyskinesia // J. Clin. Psychiatry.- 1985.- Vol. 46, N 4 (Sec. 2).- P.3-7.
71. Klawans H.L., Tanner C.M., Goetz C.G. Epidemiology and pathophysiology of tardive dyskinesia // Adv. Neurol.- 1988.- V.49.- P.185-197.
72. Lang A.E. Akathisia and the restless syndrome // In: Jankovic, E.Tolosa (eds). Parkinson's disease and movement disorders, 2nd ed.- Baltimore. Williams&Wilkins.- 1993.- P.399-419.
73. Lerner V., Kapsan A., Miodownik C. et al. Vitamin B6 in treatment of tardive dyskinesia: a preliminary case series study // Clin. Neuropharmacol.- 1999.- Vol. 22, N4.- P.241-243.
74. Marti Masso J.F., Poza J.J. Drug-induced or aggravated parkinsonism: clinical signs and the changing pattern of implicated drugs // Neurologia.- 1996.- 11(1): p.10-5.
75. McEvoy J.P. A double - blind crossover comparison of antiparkinsonian drug therapy: amantadine versus anticholinergics in 90 normal volunteers, with an emphasis on differential effects on memory function // J. Clin. Psychiatry.- 1987.- 48: (suppl. 9) 20 - 23.
76. McEvoy J.P., McCue M., Freter S. Replacement of chronically administered anticholinergic drugs by amantadine in outpatient management of chronic schizophrenia // Clin. Ther.- 1987.- 9; 429-433.
77. Oh J.D., Chase T.N. Glutamate - mediated striatal dysregulation and the pathogenesis of motor response complications in Parkinsons disease. Amino Acids.- 2002.- 23:133- 139.
78. Rubey R.N., Arana G.W. Cognitive akathisia: clinical and theoretical aspects. In: A.B. Joseph, R.R.Young (Eds). Movement disorders in neurology and neuropsychia.- Blackwell Science.- 1999.- P.84-88.
79. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: part 1. Acute akathisia // Schizophr. Bull.- 1996.- Vol. 21.- P.431-449.
80. Schreiber G., Avissar S., Umansky R. et al. Implications of muscarinic receptor heterogeneity for research on tardive dyskinesia. In: Wolf ME, Mosnaim T, eds. Tardive Dyskinesia: Biological Mechanisms and Clinical Aspects.- Washington, DC: American Psychiatric Association.- 1988.- P.23-28.
81. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action // Can. J. Psychiatry 2002.- 47: 29-38.
82. Stacy M., Cardoso F., Jankovic J. Tardive stereotypy and other, movement disorders in tardive dyskinesias // Neurology.- 1993.- V. 43.- P. 937-941.
83. Stacy M, Jankovic J. Tardive tremor // Mov. Disord.- 1992.- V.7.- P.53-57.
84. Steen V.M., Lovlie R., MacEwan T., McCreadie R.G. Dopamine D2 receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients // Mol. Psychiatry.- 1997.- 2: 86- 88.
85. Tarsey D. // Clin. Neuropharmacol.- 1999.- Vol. 6.- Suppl. 1.- P.9-26.
86. Viguera A.C., Baldessarini R.C. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. Arch. Gen. Psychiatry.- 1995.-52:189.
87. Wojcik J.D., Falk W.E., Fink J.S., Cole J.O., Gelenberg A.J. A review of 32 cases of tardive dystonia // Am. J. Psychiatry.- 1991.- V.148.- P.1055-1059.
88. Woodward N.D., Purdon S.E., Meltzer H.Y., Zald D.H. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects.-Schizophr. Res.- 2007.- 89 (1-3): 211-24.
89. Worrel J.A., Marken P.A. et al. Atypical antipsychotic agents: a critical review //Am. J. Health Syst. Pharm.- 2002.- 57: 238-55.