

УДК 616.89-008.43: 616-08:615.214.21

© Е. В. Плотникова, 2010.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ИСТОРИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

Е. В. Плотникова

Кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии с курсом общей и медицинской психологии (заведующая кафедрой - профессор В. А. Вербенко), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского», г. Симферополь

CLINICAL MANIFESTATIONS OF EXTRAPYRAMIDAL DISORDERS DURING NEUROLEPTIC TREATMENT OF MENTAL ILLNESS THE HISTORICAL ASPECT

E. V. Plotnikova

SUMMARY

In the article the analysis of clinical displays of extrapyramidal disorders is lighted up at antipsychotic therapy of psychical diseases in a historical aspect. The comparative analysis of medical histories patients, taken from archive, taking typical neuroleptics, shows that frequency of extrapyramidal disorders patients with diagnosis of highly emotional disorder is less than that of diagnosis of schizophrenia. In patients with a diagnosis of schizophrenia taking of typical neuroleptics parkinsonism prevailed among extrapyramidal disorders. Among extrapyramidal disorders tardive dyskinesia was observed extremely complicated and was one of the factors of substantially limiting functional possibilities of patients, causing psychological and social isolation.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ЕКСТРАПІРАМІДНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ НЕЙРОЛЕПТИЧНИЙ ТЕРАПІЇ ПСИХІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В ІСТОРИЧНОМУ АСПЕКТІ

О. В. Плотнікова

РЕЗЮМЕ

У статті висвітлений аналіз клінічних проявів екстрапірамідних розладів при нейролептичній терапії психічних захворювань в історичному аспекті. Порівняльний аналіз архівних історій хвороби пацієнтів, одержуючих типові нейролептики, показав, що частота зустрічі екстрапірамідних розладів у пацієнтів з діагнозом афективний розлад менша, ніж при діагнозі шизофренія. У пацієнтів з діагнозом шизофренія при прийомі типових нейролептиків серед екстрапірамідних розладів переважає паркінсонізм. Серед екстрапірамідних розладів пізня дискінезія спостерігалася в українській мірі вираженості і була одним з чинників, що істотно обмежують функціональні можливості пацієнтів, приводячи їх до психологічної і соціальної ізоляції.

Ключевые слова: шизофренія, екстрапірамідні розлади, нейролептики.

Нейролептики, или антипсихотические средства, составляют одну из главных групп современных психотропных средств и занимают центральное место в клинической психофармакологии [7,12,14]. В лечении шизофрении они играют основную роль [13]. Нейролептики (антипсихотики) — лекарственные средства, применяемые для лечения и купирования продуктивной психопатологической симптоматики (бред, галлюцинации, ажитированное состояние) при шизофрении и других психозах [5,13]. Эта группа препаратов получила свое название из-за вызываемого ими побочного эффекта, а именно нейролептического синдрома [18]. В состав синдрома

входят неврологические, вегетативные и психические нарушения [30,31]. Экстрапирамидные двигательные расстройства - наиболее тяжелые расстройства из спектра нейролептического синдрома [10,29].

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 дискінезии [15,32].

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 [20,24].

Симптоматика паркинсонизма включает в себя брадикинезию, ригидность, симптом «зубчатого колеса», тремор конечностей, маскообразное лицо, сторбленную позу, семенящую походку и слюнотечение [27,28]. Данный синдром наиболее часто встречается у пожилых, а также у пациентов, принимающих сильнодействующие нейролептики - производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол, трифлуперидол) [7]. Маскообразность лица, скованность движений и микрография (легкая степень паркинсонизма) наблюдаются практически у всех больных, принимавших нейролептики на протяжении нескольких недель [17,24].

Акатизия - состояние, характеризующееся непреодолимой потребностью двигаться, особенно выраженное в нижних конечностях, для уменьшения невыносимого чувства внутреннего беспокойства и дискомфорта [1,19,22]. 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 [26,27]. Акатизия чаще развивается у женщин среднего возраста.

Клиническая картина акатизии у больных включает сенсорный и моторный компоненты [22,30]. Сенсорный компонент акатизии представляет собой неприятные внутренние ощущения, которые императивно побуждали больного совершать движения. Больные осознают, что эти ощущения побуждают их непрерывно двигаться, однако часто затруднялись определить их характер. Двигательный компонент акатизии представляет движения стереотипного характера. В положении сидя больные ерзают на стуле, постоянно меняют позу, раскачивают туловище, закидывают ногу на ногу, стучат пальцами рук, перебирают их, почесывают голову, поглаживают лицо, расстегивают и застегивают пуговицы. В положении стоя они часто переминаются с ноги на ногу [32,33]. Акатизия может сочетаться с нейролептическим паркинсонизмом [30].

Поздние дискинезии являются одними из наиболее тяжелых неврологических осложнений нейролептической терапии и развиваются в среднем у 20–30% больных, постоянно принимающих классические нейролептики [16,26]. Частота развития поздних дискинезий у лиц молодого возраста, принимающих нейролептическую терапию в течение года, составляет 5%, у пожилых - 25–30% [11,15,27]. Поздняя дискинезия отмечается преимущественно у женщин и лиц, у которых ранее отмечались нейролептические экстрапирамидные расстройства. Чаще всего поздняя дискинезия проявляется в виде хореоформной оро-букко-лингвальной (букко-лингво-мастикаторной) дискинезии с «толканием»,

высовыванием языка; облизыванием, чмоканьем губ; сосательными и жевательными движениями; открыванием рта; надуванием щек; гримасничаньем [6,27,26]. Больной может совершать туловищем раскачивающиеся или закручивающиеся движения, иногда это сопровождается характерными движениями таза (копуляторная дискинезия) [12,14,30]. В отличие от истинной хореи, хореоформные движения при поздней дискинезии имеют более стереотипный, регулярный характер (например, потирание рук или головы, застегивание и расстегивание пуговиц на одежде) [2,23,35].

Более чем за 50 лет клинического применения типичные антипсихотические средства показали свою эффективность при лечении психотических расстройств, но развитие серьезных экстрапирамидных нарушений служит значительным ограничением при их использовании [1,3,13]. 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» [21,23].

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. [34,36]. Экстрапирамидные расстройства, возникающие в процессе лечения нейролептиками, существенно влияют на качество жизни больных, значительно ограничивая функциональные возможности пациентов, приводя их к психологической и социальной изоляции [2,14].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинических проявлений экстрапирамидных расстройств при лечении типичными нейролептиками в историческом аспекте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было изучено 100 историй болезни с 1960 по 1990 гг., взятых из архива Крымского Республиканского Учреждения «Клиническая Психиатрическая Больница №1». В 70 из них были пациенты с диагнозом по МКБ-10 «Шизофрения» (F20) и в 30 - «Аффективные расстройства» (F40), в возрасте от 18 до 60 лет. Среди пациентов с диагнозом «Шизофрения» было 37 женщин и 33 мужчины, а с диагнозом «Аффективные расстройства» 13 женщин и 17 мужчин. В исследование не включались истории болезни пациентов с органическими заболеваниями головного мозга, метаболическими заболеваниями, неврологическими заболеваниями и другими психическими заболеваниями, кроме шизофрении и аффективных расстройств.

Определялось наличие и степень тяжести экстрапирамидных нарушений: паркинсонизм, острая акатизия и поздняя дискинезия, с помощью

адаптированной для изучения архивных историй болезни количественной шкалы, в которой использовались данные шкал BPRS, AIMS с дополнительными вопросами по паркинсонизму и поздней дискинезии. Оценка степени тяжести симптомов производилась с использованием баллов от 0 (отсутствие симптома) до 4 (выражен в крайне тяжелой степени).

В случайной выборке 30 архивных историй болезни пациентов с диагнозом «Аффективные расстройства» (17 (43,3%) женщин, 13 (56,6%) мужчин), экстрапирамидные нарушения были выявлены у 4 пациентов, что составляет 13,3 %. Эти пациенты получали типичные нейролептики: алифатические производные фенотиазина (n=14), пиперазиновые производные фенотиазина (n=16) в комбинации с трициклическими антидепрессантами, транквилизаторами или препаратами лития.

Такая невысокая частота встречаемости экстрапирамидных расстройств обусловлена тем, что пациенты получали минимальные или низкие дозы нейролептиков; такие дозы редко вызывают экстрапирамидные расстройства. У 3 пациентов отмечалась акатизия и паркинсонизм в легкой степени, у 1 пациента был выявлен тремор кистей также в легкой степени. Эти явления исчезали после назначения корректора – циклодола.

Было исследовано 70 архивных историй болезни пациентов с диагнозом шизофрения, с 1960 по 1990 гг. Диагнозы в соответствии с международной классификацией МКБ-10: F 20.0, F 20.1, F 20.3 и F 20.6, в возрасте от 18 до 60; средняя продолжительность нейролептической терапии -10,7+9,3 лет. Из типичных нейролептиков наиболее часто применялись алифатические производные фенотиазина (n=46), пиперазиновые производные фенотиазина (n=32),

производные бутирофенона (n=35), производные тиоксанта (n=23), замещенные бензамиды (n=5). В основном пациенты получали комбинации этих препаратов между собой и часть пациентов получала нейролептики в комбинации с транквилизаторами, антидепрессантами, препаратами лития, а также курсы инсулинотерапии, серу внутримышечно. Нейролептики назначались в среднетерапевтических суточных дозах.

Экстрапирамидная симптоматика на фоне нейролептической терапии отсутствовала у 8 (3 мужчин и 5 женщин) из 70 пациентов с шизофренией, что составляет 11,4%. У 6 пациентов с диагнозом по МКБ-10: F 20.00 и отсутствием экстрапирамидной симптоматики диагноз по МКБ-10: F 20.0, отмечалось более раннее начало заболевания 18-25 лет и менее длительное использование нейролептической терапии – в среднем до 4 лет. Еще у 2 пациентов был диагноз F 20.6, также отмечалось более раннее начало заболевания: 18 и 20 лет, средняя длительность лечения 3,5 года. Также отмечалось достаточно благоприятное течение заболевания, с меньшим количеством обострений и меньшей выраженностью симптомов заболевания при госпитализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали наличие экстрапирамидной симптоматики у 62 пациентов, что составляет 88,6%. Среди них было 39 (62,9%) женщин и 23 (37%) мужчины. Среди пациентов с экстрапирамидными расстройствами 25 (40,3%) были с диагнозом: Шизофрения, параноидная форма, непрерывный тип течения, 20 (32,3%) с диагнозом: Шизофрения, параноидная форма, эпизодический тип течения, 5 (8,1%) пациентов с диагнозом шизофрения, простая форма и 2 (3,2%) пациента – шизофрения, гебефреническая форма (рисунок 1).

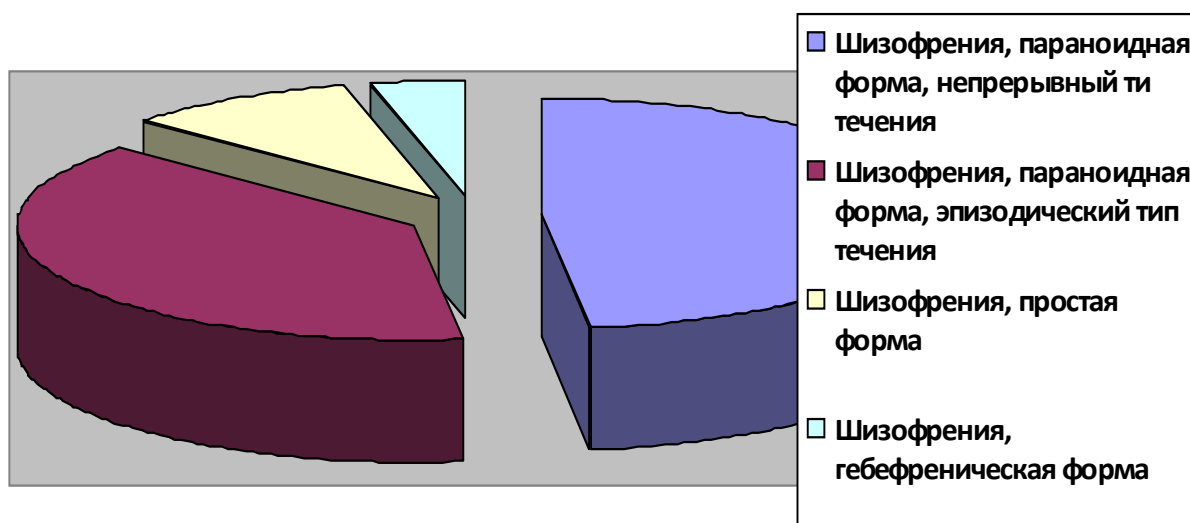


Рисунок 1. Распределение пациентов с диагнозом шизофрения по различным клиническим формам.

В результате исследования были выявлены следующие нейролептические экстрапирамидные нарушения (таблица 1).

Как видно из таблицы 1 у пациентов с диагнозом шизофрения наиболее часто встречались экстрапирамидные нарушения в виде паркинсонизма, что составляет 75,8%. Акатизия была

выявлена у 29,03% пациентов. Поздняя дискинезия наблюдалась в 33,9% случаев ($p < 0,05$).

Таким образом в исследованных архивных историях болезни пациентов с шизофренией, которые получали типичные нейролептики, среди нейролептических экстрапирамидных расстройств преобладал паркинсонизм.

Таблица 1.

Данные по частоте встречаемости экстрапирамидных нарушений

Виды экстрапирамидных нарушений	Частота встречаемости (кол-во пациентов - n)	Частота встречаемости (%)
Акатизия	18	29,03%
Лекарственный паркинсонизм	47	75,8%
Поздняя дискинезия	21	33,9%

При сравнительном анализе выраженности экстрапирамидных расстройств по видам у женщин, страдающих шизофренией, акатизия была выявлена у 11 пациенток, что составляет 61,1% от общего количества пациентов с акатизией, лекарственный паркинсонизм – у 29 пациенток (61,7%), а поздняя

дискинезия – у 10, что составляет 47,6 % ($p < 0,05$). У мужчин, страдающих шизофренией, акатизия отмечалась у 7 пациентов (38,9%), лекарственный паркинсонизм – у 18 (38,3%), а поздняя дискинезия выявлена у 11 пациентов, что составляет 52,4% от общего количества пациентов с дискинезией ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2.

Данные сравнительного анализа частоты встречаемости экстрапирамидных расстройств по видам у мужчин и женщин с диагнозом шизофрения

Виды экстрапирамидных расстройств	Женщины	Женщины	Мужчины	Мужчины
	(n – кол-во)	(%)	(n – кол-во)	(%)
Акатизия	11	61,1	7	38,9
Лекарственный паркинсонизм	29	61,7	18	38,3
Поздняя дискинезия	10	47,6	11	52,4

Из таблицы 2 видно, что у женщин чаще отмечались явления акатизии и лекарственного паркинсонизма, чем у мужчин. Явления поздней дискинезии встречались чаще у мужчин, чем у женщин, с разницей в 4,8%.

У пациентов с шизофренией отмечалась средняя степень выраженности акатизии, которая составила 2 балла ($p < 0,05$) по количественной шкале, адаптированной для изучения архивных историй

болезни, в которой использовались данные шкалы BPRS, AIMS с дополнительными вопросами по паркинсонизму и поздней дискинезии.

Паркинсонический тремор отмечался в средне-тяжелой степени выраженности, что составило в среднем 2,9 балла по шкале, а поздняя дискинезия выявлялась в крайне-тяжелой степени выраженности, среднее значение в баллах составило 3,75 ($p < 0,05$) (рисунок 2).

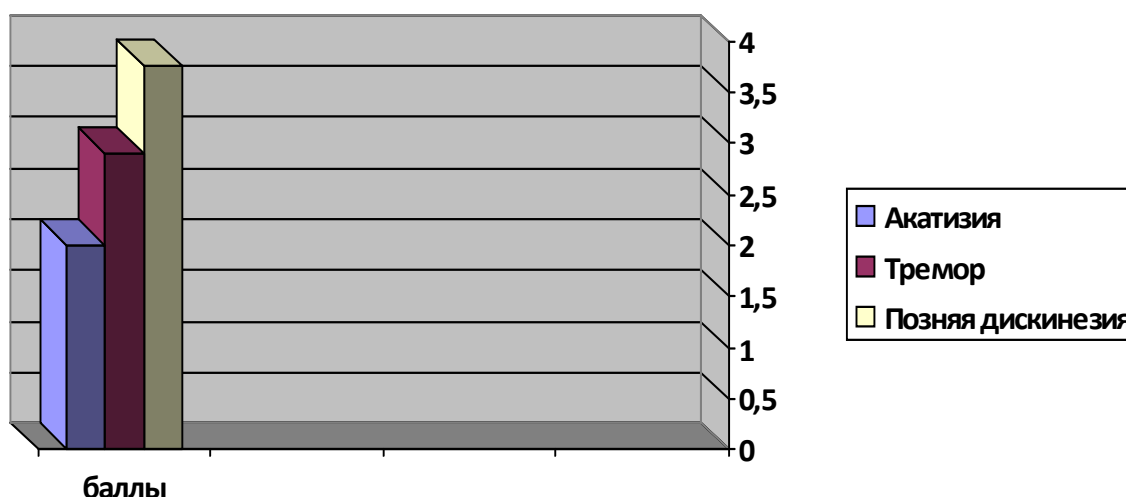


Рисунок 2. Данные по степени выраженности различных форм экстрапирамидных расстройств по шкале оценки в баллах.

При анализе данных шкал были выявлены достоверные различия между пациентами с различной формой течения шизофрении. У пациентов с параноидной формой шизофрении общее среднее количество баллов по шкале 9,5, а при эпизодической форме – 7,2 балла, таким образом можно сделать вывод, что при параноидной форме выраженность всех видов экстрапирамидных расстройств больше, чем при эпизодической форме шизофрении ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ архивных историй болезни пациентов, получающих типичные нейролептики, показал, что частота встречаемости экстрапирамидных расстройств у пациентов с диагнозом аффективные расстройства составила 13,3 %, а у пациентов с шизофренией - 88,6 %. Так, как пациенты с аффективными расстройствами получали нейролептики в малых или низких дозах, можно сделать заключение, что частота возникновения экстрапирамидной симптоматики связана с дозой типичного нейролептика.

2. В результате исследования архивных историй болезни пациентов с диагнозом шизофрения, у которых отмечались нейролептические экстрапирамидные расстройства, было выявлено наличие акатизии в 29,03% случаев, лекарственного паркинсонизма – 75,8%, поздней дискинезии – 33,9%. Из этого следует, что при приеме типичных нейролептиков пациентами с диагнозом шизофрения среди экстрапирамидных расстройств преобладал паркинсонизм.

3. При сравнительном анализе частоты встречаемости экстрапирамидных расстройств по видам у мужчин и женщин с диагнозом шизофрения

выявлено, что у женщин чаще отмечались явления акатизии и лекарственного паркинсонизма, чем у мужчин. Явления поздней дискинезии встречались чаще у мужчин, чем у женщин, с разницей в 4,8%.

4. Данные анализа количественной шкалы BPRS, AIMS с дополнительными вопросами по паркинсонизму и поздней дискинезии, адаптированной для изучения архивных историй болезни, показали, что у пациентов с шизофренией отмечалась средняя степень выраженности акатизии, что составляет 2 балла ($p < 0,05$). Паркинсонический тремор проявлялся в средне-тяжелой степени выраженности, что составило в среднем 2,9 балла по шкале, поздняя дискинезия отмечалась в крайне-тяжелой степени выраженности, среднее значение в баллах составило 3,75 ($p < 0,05$). То есть при приеме типичных нейролептиков пациентами с шизофренией среди экстрапирамидных расстройств поздняя дискинезия наблюдалась в крайне-тяжелой степени выраженности и являлась одним из факторов существенно ограничивающих функциональные возможности пациентов, приводя их к психологической и социальной изоляции.

5. При сравнительном анализе пациентов с экстрапирамидной симптоматикой и диагнозом шизофрения с использованием количественной шкалы, адаптированной для изучения архивных историй болезни, в которой использовались данные шкал BPRS, AIMS с дополнительными вопросами по паркинсонизму и поздней дискинезии было выявлено, что выраженность всех видов экстрапирамидных расстройств больше при параноидной форме, чем при эпизодической, что составило по шкале в баллах 9,5 и 7,2 соответственно ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. – Фармакотерапия психических заболеваний. М.: Медицина, 1974; 470
2. Авруцкий Г.Я., Малин Д.И. Социальная и клиническая психиатрия. 1994; 2: 70-5.
3. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств/ Пер. с англ. под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Билом, 2004. – 415с.
4. Дмитриева Т.Б., Айдинян К.Р. Патоморфоз психических заболеваний в судебно-психиатрической клинике. М 1985: 90-98.
5. Дрогвоз С.М., Страшний В. В. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту: Підручник-довідник.— Харків: ХАІ, 2002.— 480 с.
6. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 10. – С. 6.
7. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Сулимов Г.Ю. Применение типичных нейролептиков в психоневрологической практике. Информационное письмо МЗ РФ. М., 1998.
8. Психиатрия на рубеже тысячелетий: Материалы научно-практической конференции психиатров Юга России (с международным и Всероссийским участием) (21-23 декабря 1999 г.; Ростов-на-Дону, Россия) А.Я. Перехов
9. Шток В. Н., Левин О. С. Лекарственные экстрапирамидные расстройства // В мире лекарств.— 2000.— № 2.— С. 12-15.
10. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. М., 1998, с.128. 1 3.
11. 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
12. Baldessarini R. J. *Amer. J. Med.* - 1987; 83: 95-103.
13. Baldessarini R. J., Cole J. O., Davis, J. M. // *Am. J. Psychiatry.* – 1980. – Vol. 137. – P. 1163-1172.
14. Bench C. J. et al. // *Psychopharmacology.* – 1993. – Vol. 112. – P. 308-314.
15. Carpenter W.T., Buchanan R.W.: *Schizophrenia.* *N. Engl. J. Med.* 1994; 330:681–690
16. Chouinard G., Annable L., Ross-Choimard 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.
17. Decker B.L., Davis J.M., Janowsky D.S., El Yousef M.K., Sekerke H.J. Amantadine hydrochloride treatment of tardive dyskinesia [letter]. *NewEngl J Med* 1971; 285 – 680
18. Delay J, Deniker P. *Methodes chimio-therapeutiques en Psychiatrie.* 1961; Paris: Masson, 1961, 496 p.
19. Denber H. *Am. J. Psychiat.*, 1957, 113, 11, 972-978.
20. Fahn W.E., Lake C.R. Amantadine versus trihexyphenidyl in the treatment of neuroleptic induced parkinsonism. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 940 – 943.
21. Frank AF, Gunderson JG: The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia: relationship to course and outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:228–236
22. Fleischhacker W.W., Roth S.D., Kane J.M. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:12.
23. Gardos G., Casey D.E., Cole J.O., et al. Ten-year outcome of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:836
24. Gershanic O.S. Drug-induced dyskinesias //In: J.Jankovic, E.Tolosa (eds). *Parkinson's disease and movement disorders.* 3nd ed. - Baltimore. Williams&Wilkins, 1998, p.579-599.
25. Gimenez-Roldan S, Mateo D, Bartolome P. Tardive dystonia and severe tardive dyskinesia // *Acta Psychiatr. Scand.*, 1985, V.71, p.488-494.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Hashoves L. *Rev. Neurol.*, 1901, 9, 22, 1107.
30. Heising G.U., Hubach H. *Nervenarzt*, 1959, 30, 37.
31. LeGilliant. *Ann. med.-psychol.*, 1957, 1, 2, 316.
32. 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-try.*-Blackwell Science, 1999.-P.84-88.
33. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: part 1. Acute akathisia// *Schizophr. Bull.*-1996.- Vol. 21.-P.-431-449.
34. Sharma T. *BR J Psych* 1996; 174: 23-30
35. Stacy M, Cardoso F, Jankovic J. Tardive stereotypy and other, movement disorders in tardive dyskinesias // *Neurology.*— 1993.— V. 43.— P. 937-941.
36. Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L, Standard JM. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl. 10): 63-72.