

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ДИСКИНЕЗИЙ

А.Ю. Никитина, О.С. Левин

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России, Москва

*Лекарственные дискинезии — состояние, достаточно часто развивающееся на фоне приема лекарственных средств, преимущественно нейролептиков. Экстрапирамидные нарушения могут развиваться как сразу после начала приема препарата, так и спустя годы приема, а также после его отмены. В статье представлены основные виды лекарственных дискинезий, методы предупреждения и лечения различных экстрапирамидных синдромов. Фармакотерапевтические рекомендации по коррекции лекарственных дискинезий различного происхождения включают ряд лекарственных средств. Дофаминомиметик амантадин является препаратом первой линии для лечения лекарственного паркинсонизма, особенно у пожилых пациентов с высоким риском развития нежелательных эффектов. Амантадин рекомендован в качестве профилактического средства при острой дистонии, а также для купирования резистентных форм острой акатизии.*

**Ключевые слова:** лекарственная дискинезия, нейролептики, злокачественный нейролептический синдром, лекарственная дистония, лекарственный паркинсонизм, амантадин.

Дискинезии, вызванные применением лекарственных препаратов, возникают достаточно часто; у 20–35 % пациентов, принимающих антипсихотические препараты, отмечаются симптомы лекарственного паркинсонизма и tardivной дискинезии [1, 2].

Предполагается, что механизм возникновения дискинезий связан с блокадой  $D_2$ -дофаминовых рецепторов и нарушением синаптической регуляции дофамина. На фоне длительной блокады возникает гиперчувствительность дофаминовых рецепторов и, соответственно, чрезмерный ответ постсинаптических рецепторов на дофамин [3].

К числу препаратов, чаще всего вызывающих развитие дискинезий, относятся нейролептики различных фармакологических групп, а также близкие к ним по структуре метоклопрамид (церукал), циннаризин (стугерон), флунаризин, дипразин (пипольфен), амоксилин. Реже экстрапирамидные синдромы вызываются средствами, преимущественно действующими на

серотонинергические, норадренергические или иные нейромедиаторные системы. Появившиеся в последние годы «атипичные» нейролептики (или нейролептики 2-го поколения — клозапин, кветиапин, оланзапин, zipразидон, арипипразол и др.), в меньшей степени блокирующие  $D_2$ -рецепторы в стриатуме, реже вызывают дискинезии. Однако даже при приеме клозапина, считающегося практически лишенным возможности вызывать экстрапирамидные побочные эффекты, отмечены акатизия, злокачественный нейролептический синдром и миоклония, а при приеме оланзапина и рисперидона возможен весь спектр экстрапирамидных расстройств.

Существует 2 основных подхода к классификации лекарственных экстрапирамидных синдромов:

— по характеру двигательного синдрома (паркинсонизм, дистония, хорея, тремор, акатизия и т.д.);

— по фармакологическому профилю лекарственных средств, вызвавших экстрапирамидный синдром (нейролептики, симпатолитики, дофаминомиметики, холинолитики, антидепрессанты и т.д.).

Экстрапирамидные синдромы принято делить на 2 большие группы [4]:

— **ранние (острые или подострые)** — возникающие в течение первых дней или недель после начала приема препарата или увеличения его дозы и обычно регрессирующие вскоре после его отмены. Наиболее часто встречается острая дистония (ОД), острая акатизия (ОА), лекарственный паркинсонизм (ЛП), тремор.

Кроме того, к ранним экстрапирамидным синдромам, вызванным приемом лекарственных препаратов, можно отнести жизнеугрожающие состояния, такие как злокачественный нейролептический синдром и серотониновый синдром.

— **поздние (тардивные)** — возникающие вследствие длительного приема препарата, в течение нескольких месяцев или лет, иногда вскоре после его отмены и имеющие стойкий, а иногда и необратимый характер. К ним относится букко-лингво-мастикаторный синдром, поздняя дистония (ПД), поздняя акатизия, поздняя миоклония, поздний тремор, поздние тики.

**РАННИЕ ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ СИНДРОМЫ****Острая дистония**

Наиболее раннее экстрапирамидное осложнение нейролептической терапии, которое наиболее часто встречается при использовании нейролептиков первого поколения (у 17 % пациентов, принимающих галоперидол), реже — нейролептиков второго поколения (менее 2 % пациентов, принимающих кветиапин и клозапин) [5]. В 95 % случаев ОД развивается в течение первых 5 дней после начала приема нейролептика или увеличения его дозы. Нейролептики чаще вызывают ОД у молодых людей (в возрасте до 30 лет), особенно мужского пола.

Дистония может возникать в различных мышечных группах, но чаще всего затрагивает одну или несколько областей, преимущественно мышцы лица и шеи. Неожиданно возникают тризм или форсированное открывание рта, высовывание языка, насильственные гримасы, кривошея с поворотом или запрокидыванием головы назад, стридор. Нередко отмечаются окулогирные кризы, проявляющиеся форсированным содружественным отведением глазных яблок, которое продолжается от нескольких минут до нескольких часов. Чаще всего глаза закатываются вверх, но иногда отмечаются также конвергенция глазных яблок, реже отведение их вверх и наружу либо вниз.

ОД имеет доброкачественный характер. Даже в отсутствие специального лечения, после отмены вызвавшего их препарата, симптомы ОД самостоятельно проходят в течение нескольких часов, максимум в течение суток. Но возможно интермиттирующее течение в виде нескольких приступов с вовлечением разных мышечных групп, продолжающихся 20–30 мин, которые разделены непродолжительными периодами относительного благополучия.

Особо опасной, требующей немедленной медицинской помощи, может быть дистония в области глотки и гортани, затрудняющая вдох. В этом случае необходимо быстрое парентеральное введение антигистаминных препаратов (димедрол в дозе 25–50 мг в/м или в/в), а также холинолитиков (бипериден (акинетон) 5 мг в/м) или бензодиазепинов (диазепам (реланиум) в дозе 5–10 мг в/м или в/в либо лоразепам или феназепам — 1 мг в/м или в/в). На фоне терапии симптомы регрессируют в течение 10–20 минут [6].

В более легких случаях лекарственной дистонии препараты назначают перорально, чаще всего применяют тригексифенидил (циклодол) в дозе 2 мг 2–3 раза в сутки, или бипериден (акинетон) 2 мг 2–3 раза в сутки внутрь. Холинолитики столь действенны при ОД, что при их неэффективности следует рассмотреть возможность иного диагноза. Если после эпизода ОД нейролептик не назначается вновь, то в отсутствие гиперкине-

за, холинолитик постепенно отменяют в течение нескольких дней.

Если потребность в приеме нейролептика сохраняется, то после регресса гиперкинеза антипсихотик может быть назначен вновь, но следует учитывать возможность рецидива ОД. В связи с этим следует рассмотреть вопрос о замене применявшегося нейролептика другим, более мягким или атипичным нейролептиком либо назначить тот же препарат, но в более низкой дозе и обязательно под прикрытием холинолитика. Холинолитик в качестве корректора назначается не менее чем на 6 недель (в среднем на 3 месяца). После этого вероятность ранних экстрапирамидных осложнений обычно снижается, и можно сделать попытку постепенно отменить его. Это особенно важно у лиц пожилого возраста, более чувствительных к побочному действию холинолитических средств, таких как сухость во рту, задержка мочи, когнитивные нарушения, обострение закрытоугольной глаукомы. Если дистония развилась в связи с применением метоклопрамида, его следует заменить на домперидон (мотилиум).

В ряде случаев, у пациентов с высоким риском развития ОД (парентеральное введение нейролептиков первого поколения молодым пациентам мужского пола или наличие ОД в анамнезе) и при невозможности назначения холинолитиков, в качестве профилактического средства может быть назначен амантадин (ПК-Мерц), который стимулирует выделение дофамина и нейрональных депо и повышает чувствительность дофаминовых рецепторов к медиатору. Этот механизм действия амантадина позволяет сгладить неблагоприятные явления на фоне приема нейролептиков, купирующих повышение дофаминовой активности в мезолимбическом пути. Рекомендованная начальная доза амантадина — 100 мг, перорально после приема пищи не позднее 16 ч. В случае необходимости возможно повышение дозы до 200 мг через неделю после начала приема препарата.

**Острая акатизия**

Акатизия (от *греч.* Kathisis — усаживание) — неусидчивость, состояние, характеризующееся непреодолимой потребностью двигаться, чтобы уменьшить невыносимое чувство внутреннего беспокойства и дискомфорта.

ОА возникает у 3–50 % больных, принимающих нейролептики, как правило, в течение недели после начала приема препарата или увеличения его дозы. Но в ряде случаев симптомы акатизии появляются уже через несколько часов после первого приема препарата, а иногда и через несколько минут после в/в введения нейролептика.

При отмене нейролептика или снижении его дозы ОА постепенно регрессирует. Но если проявления акатизии ошибочно расцениваются как

усиление симптомов психического заболевания, по поводу которого был назначен нейролептик, и дозу препарата повышают, то симптомы ОА усиливаются [7, 8].

ОА чаще вызывают сильнодействующие нейролептики, но это осложнение возможно при приеме любого нейролептического средства, включая дроперидол, клозапин и другие атипичные нейролептики. Вероятность развития ОА и интенсивность ее симптомов зависят от дозы препарата. Кроме того, риск ОА выше при введении препаратов пролонгированного действия. Несколько чаще ОА наблюдается у женщин среднего возраста [9].

Помимо нейролептиков причиной лекарственной акатизии бывает прием метоклопрамида, резерпина, леводопы и АДР, трициклических антидепрессантов, ингибиторов МАО, антагонистов кальция (флунаризина), бензодиазепинов (альпразолама, лоразепама), препаратов лития, антисеротониновых средств (метисергида, ондансетрона). Сравнительно недавно были описаны случаи выраженной акатизии при приеме высоких доз флуоксетина и других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

При появлении ОА препарат, вызвавший ее, следует отменить. При этом условии симптомы, как правило, регрессируют в течение нескольких дней или недель, но иногда задерживаются на несколько месяцев. Если больной нуждается в продолжении нейролептической терапии, то нужно снизить дозу препарата или заменить его другим средством, например, более мягким нейролептиком (сульпиридом, тиапридом, тизоридазином) или атипичным нейролептиком (клозапином, кветиапином, оланзапином, арипипразолом и т.д.).

Для уменьшения ОА применяются малые дозы бета-блокаторов: чаще всего назначают пропранолол в дозе 20–80 мг/сут, но некоторым больным помогают более высокие дозы пропранолола (до 240 мг/сут). При непереносимости пропранолола можно использовать соталол, метопролол, атенолол и надолол, однако в целом они менее эффективны.

Уменьшению акатизии способствуют и бензодиазепины (клоназепам в дозе 0,5–4 мг/сут, диазепам — 5–15 мг/сут, лоразепам — 1–4 мг/сут). Они в первую очередь показаны при наличии выраженной тревоги.

В резистентных случаях для ослабления акатизии прибегают к амантадину (ПК-Мерц) в дозе 200–400 мг/сут, который нередко оказывает хороший, но преходящий эффект. Кроме того, возможно назначение клонидина (клофелин) в дозе 0,15–0,6 мг/сут, пирacetama — 800–1600 мг/сут, амитриптилина — 25–100 мг/сут. Показан благоприятный эффект при ОА блокаторов серотониновых 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов (ритансерина, миансерина, ципрогептадина) [10].

### Лекарственный паркинсонизм

ЛП представляет собой сочетание брадикинезии, ригидности и тремора. Клиническая картина ЛП очень напоминает болезнь Паркинсона (БП), что вызывает трудности в дифференциальной диагностике этих состояний. ЛП — вторая по частоте причина паркинсонизма после БП и возникает у 13–46 % пациентов, принимающих антипсихотики. Распространенность зависит от возраста, продолжительности лечения, вида нейролептика и дозы препарата [1, 11]. Чаще всего ЛП развивается у женщин старше 50 лет и вероятность его развития увеличивается с возрастом. Несмотря на то, что нейролептики первого поколения значительно чаще вызывают развитие ЛП, нейролептики второго поколения также могут провоцировать его развитие, особенно у восприимчивых пациентов (с БП и деменцией с тельцами Леви), за исключением клозапина и, вероятно, кветиапина [12]. Отмечается, что в период с 1976 по 2005 год распространенность ЛП снизилась на 68 %, что, вероятно, связано с внедрением в лечебную практику нейролептиков второго поколения [13].

ЛП может развиваться как сразу после начала терапии антипсихотиками или повышения дозы, так и несколько отсрочено, спустя дни и недели после начала приема препаратов. От 50 до 75 % случаев ЛП возникает в первый месяц, у 90 % симптомы паркинсонизма появляются в течение первых трех месяцев приема нейролептика [1, 12].

Обычно симптомы паркинсонизма регрессируют на фоне отмены психотропных препаратов, однако в 15–25 % случаев они сохраняются, что, вероятно, связано с дебютом БП на фоне антипсихотической терапии [14].

Для лечения ЛП в первую очередь необходимо отменить или снизить дозу принимаемого нейролептика и наблюдать за состоянием пациента в течение 6 месяцев. При невозможности отменить препарат в связи с психиатрическим заболеванием, необходимо заменить его на препарат с более низким аффинитетом к D<sub>2</sub>-рецепторам (клозапин и кветиапин).

При невозможности отмены антипсихотиков, для лечения ЛП могут быть назначены холинолитики. Профилактическое использование холинолитиков при ЛП в настоящий момент дискуссионно, учитывая их невысокую эффективность в качестве профилактического средства и наличие побочных эффектов холинолитической терапии, особенно у пожилых пациентов.

Назначение леводопы пациентам с ЛП также малоэффективно, так как назначение предшественника дофамина совместно с блокаторами дофаминовых рецепторов малоэффективно и к тому же назначение леводопы увеличивает риск ухудшения психотических симптомов [15].

Согласно ряду исследований, амантадин (ПК-Мерц) не менее эффективен для лечения ЛП,

чем холинолитики. Однако отсутствие побочных эффектов, свойственных холинолитикам, делает его препаратом первой линии для лечения ЛП, особенно у пожилых пациентов с высоким риском развития нежелательных эффектов [15].

### Тремор

Тремор без признаков паркинсонизма может возникать как побочный эффект целого ряда лекарственных средств. Чаще всего дрожание вызывают: бета-адреномиметики (изопротеренол, тербуталин), препараты лития, антиконвульсанты (особенно вальпроевая кислота и фенитоин), нейролептики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, СИОЗС, метилксантины (кофеин, эуфиллин, теофиллин), дофаминергические средства, психостимуляторы, кортикостероиды, антигистаминные и антидиабетические средства, бета-блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (например, пиндолол), новокаинамид, циметидин, холинолитики, циклоспорин А, антагонисты кальция (нифедипин, флунаризин, циннаризин), кальцитонин, триметоприм / сульфаметоксазол и др. [16].

Лекарственные средства чаще всего вызывают усиленный физиологический тремор. Однако резерпин, нейролептики, препараты лития, антагонисты кальция (флунаризин, циннаризин), амиодарон могут вызывать тремор покоя или грубый постурально-кинетический тремор. Следует отметить, что нейролептики редко вызывают классический тремор покоя в отсутствие других паркинсонических симптомов [4].

При применении вальпроевой кислоты возможны различные варианты тремора, но чаще наблюдается постурально-кинетическое дрожание, которое обычно возникает в течение нескольких недель от начала лечения и не зависит от концентрации препарата в крови.

Постуральный тремор могут вызвать или усилить практически все группы антидепрессантов, в меньшей степени это свойственно миртазапину и агомелатину.

Тремор регрессирует при отмене препарата или снижении его дозы. При необходимости, препарат может быть заменен на альтернативный. Однако если прием препарата, вызвавшего тремор, должен быть продолжен, возможно назначение средств, применяемых для лечения эссенциального тремора: пропранолол, примидон, топирамат [17, 18].

### Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) — наиболее редкое и наиболее опасное осложнение нейролептической терапии. ЗНС возникает в среднем у 0,5–1 % больных, принимающих нейролептики. Чаще всего ЗНС развивается при применении высоких доз сильнодействующих нейролептиков (например,

галоперидола или фторфеназина). Однако ЗНС возможен при применении любого нейролептика, включая клозапин, рисперидон и дроперидол, хотя при приеме атипичных нейролептиков (особенно клозапина и кветиапина) риск ЗНС все же значительно меньше. ЗНС чаще возникает при быстром увеличении дозы нейролептика и одновременном приеме нескольких нейролептиков, а также при комбинации нейролептика с препаратом лития.

Обычно ЗНС развивается в первые 2 недели (чаще в срок от 3 до 9 дней) после начала приема нейролептика либо резкого увеличения его дозы. Но описаны случаи ЗНС после однократного приема препарата, а также на фоне многомесячного приема стабильной дозы препарата [19, 20].

ЗНС может проявиться в любом возрасте, но чаще наблюдается у молодых мужчин. Факторами риска ЗНС являются интеркуррентная инфекция, физическое истощение, нарушения водно-электролитного баланса (в первую очередь дегидратация или гипонатриемия), дисфункция щитовидной железы, органическое заболевание ЦНС.

Сходный синдром может возникать при лечении метоклопрамидом, амоксицином и резерпином. У больных с экстрапирамидными заболеваниями (БП, ГЛД, МСА, ДТЛ) аналогичные проявления возможны не только при приеме нейролептиков, но и при внезапном прекращении приема леводопы или агонистов дофаминовых рецепторов («злокачественный гиподофаминергический синдром»).

Патогенез ЗНС остается неясным, но предполагают, что в развитии ЗНС играет роль снижение активности дофаминергических систем. В отличие от других описываемых в данной главе нейролептических осложнений, при ЗНС значение имеет блокада дофаминовых рецепторов не только в стриатуме, но и гипоталамусе. Дисфункция гипоталамуса может быть причиной гипертермии и вегетативных нарушений.

Симптомы и осложнения злокачественного нейролептического синдрома представлены в таблице 1.

ЗНС можно условно разделить на три стадии [21]:

— ЗНС легкой степени тяжести, которая характеризуется легкой ригидностью, легкой спутанностью сознания, температурой менее 38°C, частотой сердечных сокращений (ЧСС) менее 100 в минуту;

— ЗНС средней степени тяжести, для которой характерна умеренная мышечная ригидность, более выраженная степень спутанности сознания, температура 38–40°C, ЧСС от 100 до 120 ударов в минуту;

— для ЗНС тяжелой степени характерна выраженная ригидность, нарушение сознания вплоть до комы, температура тела выше 40°C, ЧСС более 120 ударов в минуту.

Таблица 1

## Симптомы и осложнения злокачественного нейролептического синдрома

<b>Основные симптомы</b>	
Температура	Выше 38°C, без признаков воспаления
Генерализованная мышечная ригидность	Выраженность ригидности практически не уменьшается при приеме противопаркинсонических препаратов
Изменение сознания	Спутанность сознания, делирий, ступор, сопор, кома
Профузное потоотделение	Симптом нехарактерный для других дискинезий, вызванных применением нейролептиков
<b>Дополнительные симптомы</b>	
Двигательные нарушения	Тремор, акинезия, дистония, миоклония, тризм, дизартрия, дисфагия
Нарушения вегетативной нервной системы	Тахикардия, гипертония, тахипноэ (ЧСС, АД, ЧД более чем на 25 % выше исходного) Недержание мочи
Лабораторные изменения	Повышение уровня лейкоцитов, КФК, миоглобина, катехоламинов, креатинина, снижение уровня железа
<b>Осложнения</b>	
Мышечные	Рабдомиолиз с четырехкратным повышением уровня КФК, миоглобинемией, острой почечной и мультиорганной недостаточностью
Метаболические	Метаболический ацидоз, диспноэ, тахипноэ
Респираторные	Аспирационная пневмония, легочная эмболия

ЧСС — частота сердечных сокращений, АД — артериальное давление, ЧД — частота дыхания, КФК — креатинфосфокиназа.

ЗНС заканчивается летальным исходом в 10–20 % случаев. Причиной смерти чаще всего бывают тромбоэмболия легочной артерии, тяжелая аспирационная пневмония, респираторный дистресс-синдром, острая почечная недостаточность, острая сердечная недостаточность. В последние годы летальность при ЗНС удалось снизить благодаря раннему распознаванию и совершенствованию методов интенсивной терапии.

В число облигатных лечебных мероприятий должны входить, см. табл. 2.

Если больной выживает, то в течение 1–2 недель обычно происходит регресс симптомов ЗНС,

однако в части случаев некоторые симптомы (паркинсонизм, дискинезия, атаксия, когнитивные нарушения) могут сохраняться в течение 3–8 недель и более.

Возобновить лечение нейролептиком можно лишь после регресса всех симптомов осложнения (не ранее чем через 2 недели), при этом наращивание дозы следует проводить крайне осторожно. При повторном назначении нейролептика ЗНС вновь возникает в 25 % случаев. Если повторно назначается тот же самый нейролептик или аналогичный ему препарат, то риск повышается примерно в 2 раза. В связи с этим для

Таблица 2

## Медикаментозное лечение ЗНС

Препарат	Дозировка	Побочное действие	Стадия ЗНС
Лоразепам	1–2 мг в/м или в/в каждые 4–6 часов	Делирий Выраженная седация	Легкая степень ЗНС
Диазепам	10 мг в/в каждые 8 часов	Гипотензия	
Бромкриптин	2,5 мг каждые 8–12 часов перорально (максимальная суточная доза — 45 мг)	Гипотензия Язва желудка Психоз	Средняя степень ЗНС, назначается совместно с бензодиазепинами
Амантадин	200–600 мг в сутки, разделенные на 2–3 приема в/в или перорально	Ортостатическая гипотензия Ажитация	Средняя степень ЗНС, назначается совместно с бензодиазепинами
Дантролен (в настоящий момент не зарегистрирован в РФ)	1–2,5 мг/кг в/в	Анафилактический шок Гепатотоксичность Сердечная недостаточность	Тяжелая степень ЗНС, совместно с бензодиазепином и бромкриптином (амантадином)

продолжения нейролептической терапии больным желательно назначить препарат иного класса, предпочтительнее атипичный нейролептик, в меньшей степени блокирующий  $D_2$ -рецепторы. Во время лечения важно контролировать уровень креатинфосфокиназы, чтобы вовремя распознать возможный рецидив.

### Серотониновый синдром

Серотониновый синдром (СС) — состояние, возникающее вследствие резкого увеличения активности серотонинергических систем под влиянием серотониномиметических средств. У пациентов с передозировкой СИОЗС умеренные и выраженные симптомы СС отмечались у 17 % пациентов, из них летальный исход был у 0,2 % пациентов [23].

СС может возникать при приеме препаратов, тормозящих обратный захват серотонина (включая трициклические и тетрациклические антидепрессанты, СИОЗС) или блокирующих метаболизм серотонина (ингибиторы MAO), но особенно часто при их комбинации между собой или с другими препаратами, усиливающими действие серотонина (L-триптофан, пентазоцин, меперидин, бромокриптин, декстрометорфан) [16].

При монотерапии СИОЗС или ингибитором MAO описываются лишь легкие случаи СС. Умеренный или тяжелый синдром нередко возникает в том случае, если больной начинает принимать новый серотонинергический препарат, когда еще продолжается действие предыдущего препарата. При этом тяжесть симптомов зависит от периода полужизни предшествующего препарата и интервала между его отменой и началом приема нового препарата. В частности, выраженный СС отмечен при начале приема ингибитора MAO сразу или через короткое время после окончания приема СИОЗС, особенно с длительным периодом действия (например, флуоксетина).

Наиболее тяжелые случаи отмечены при одновременном приеме ингибитора MAO с СИОЗС, кломипрамином или L-триптофаном (предшественником серотонина) либо при передозировке одного или обоих препаратов. Определенный риск СС существует и при комбинации флуоксетина с кломипрамином или другим СИОЗС (флуоксетин тормозит активность комплекса цитохром-P450, что может приводить к повышению концентрации одновременно назначаемого средства).

СС описан и у больных с БП, одновременно принимавших селегилин и СИОЗС. Однако подобные случаи исключительно редки, поскольку селегилин, как правило, назначается в дозе 5–10 мг/сут (в этой дозе он избирательно действует на MAO-B, и лишь в более высоких дозах, превышающих 20 мг/сут, становится неселективным ингибитором MAO).

Как правило, серотониновый синдром развивается в течение нескольких часов или дней

после начала лечения серотониномиметическим средством или увеличения его дозы.

Для СС характерна триада симптомов:

— двигательные нарушения (двигательное беспокойство, миоклония, клонус стоп, тремор, ригидность, бруксизм, окулогирные кризы, атаксия);

— вегетативные нарушения (профузное потоотделение, субфебрильная температура, озноб, тошнота, диарея, боль в животе, гиперемия лица, учащение дыхания и пульса, колебания АД, расширение зрачков, головная боль),

— психические нарушения (возбуждение, тревога, спутанность сознания, дезориентация, гипоманиакальное состояние, галлюцинации, нарушение сознания вплоть до комы).

Облигатными признаками СС, независимо от его тяжести, считаются миалгия и бруксизм, сочетающиеся с миоклониями, гиперрефлексией и клонусом стоп. Однако, по мнению некоторых авторов, даже изолированный бруксизм, возникающий в отсутствие других симптомов при монотерапии СИОЗС или ингибитором MAO, можно рассматривать как легкую форму серотонинового синдрома. Поскольку при продолжении лечения и увеличении дозы препарата состояние может ухудшиться, появление даже легких симптомов является основанием для снижения дозы или отмены серотонинергического средства.

Симптоматика тяжелого СС напоминает ЗНС. Однако при ЗНС состояние больных обычно бывает более тяжелым, наблюдаются более выраженная гипертермия, а также мышечная ригидность, мутизм, акинезия, которые преимущественно отсутствуют при СС. Кроме того, вегетативные расстройства при СС в целом менее интенсивны, чем при ЗНС.

В случае легкого течения СС достаточно отмены серотониномиметического препарата. В более тяжелых случаях дополнительно назначают антагонисты серотонина: метисергид в дозе 2 мг 2–3 раза в день, ципрогептадин (перитол) — 4 мг 2–3 раза в день, а также бета-адреноблокаторы (пропранолол), блокирующие серотониновые  $5\text{-HT}_1$ -рецепторы. Поскольку ципрогептадин и метисергид способны усилить симптомы первичного заболевания, по поводу которого назначались серотонинергические средства, их прием не должен быть длительным. Клоназепам эффективно устраняет миоклонию в дозе 0,5 мг 2–3 раза в день.

Чтобы предупредить серотониновый синдром, необходимо избегать комбинации ингибитора MAO с серотонинергическими средствами. Особую осторожность следует соблюдать при назначении серотониномиметических средств (например, СИОЗС) после отмены ингибитора MAO — в этом случае необходимо выждать не менее 2 недель, пока в организме полностью не восстановится активность MAO. После прекращения приема СИОЗС перед назначением ингибитора

МАО или другого серотонинергического средства также необходимо выждать определенное время: после лечения флуоксетином — 4–6 недель, после лечения кломипрамином — 3 недели, после прекращения приема других СИОЗС — 2 недели. Рекомендуется также «отмывочный период» в 2–3 недели после приема флуоксетина перед назначением другого СИОЗС.

### ПОЗДНИЕ (ТАРДИВНЫЕ) ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ СИНДРОМЫ

Под поздней дискинезией (ПД) в широком смысле понимают любой гиперкинез, связанный с приемом лекарственного средства, если он удовлетворяет двум основным критериям:

— возникает вследствие длительного приема препарата (как правило, более 3 месяцев, у пожилых — не менее 1 месяца);

— стойко сохраняется после отмены препарата (как минимум в течение месяца) (критерии Schoolere-Kane).

Парадоксальная особенность ПД, отличающая ее от других лекарственных дискинезий, заключается в том, что нейролептики способны не только вызывать ее, но также и уменьшать ее проявления (до определенного момента «маскируя» их). В связи с этим, ПД может проявиться не только на фоне длительного приема стабильной дозы препарата, но и вскоре (через несколько дней или недель) после отмены или снижения дозы нейролептика.

ПД возникает примерно у 15–25 % больных, длительное время принимающих нейролептики. Экстрапирамидный синдром чаще возникает при приеме сильнодействующих нейролептиков, обладающих высоким аффинитетом к D<sub>2</sub>-рецепторам в стриатуме (например, галоперидола, трифторперазина и т.д.). При применении более «мягких» препаратов (например, сульпирида, тиаприда, тиоридазина) вероятность развития ПД ниже. Еще более низкий риск характерен для атипичных нейролептиков.

Выделяют обратимую и персистирующую формы ПД. Обратимая форма ПД характеризуется полным регрессом гиперкинеза в течение нескольких месяцев или лет, персистирующая форма имеет более стойкое течение.

Факторы риска развития ПД: пожилой возраст, женский пол, наличие сахарного диабета, алкоголизма, органического поражения головного мозга, наличие когнитивных и аффективных нарушений и лекарственные дискинезии в анамнезе.

ПД может проявляться гиперкинезом любого характера: хореей или хореоатетозом, стереотипиями, дистонией, акатизией, тремором, миоклонией, тиками и их сочетанием [24]. ПД может поражать любой регион тела: краниоцервикальную область, туловище, верхние и нижние конечности, но чаще всего (примерно в 80 % случаев) вовле-

кает мышцы языка, губ, нижней челюсти в виде букко-лингво-мастикаторного синдрома.

#### Букко-лингво-мастикаторный синдром

Гиперкинез развивается исподволь с медленных перекачиваний языка в полости рта, сосательных и жевательных движений, которые постепенно усиливаются и становятся постоянными. Часто наблюдаются открывание рта с высыванием языка и облизыванием губ, боковые движения нижней челюсти, причмокивание, чавканье, гримасничанье.

Букко-лингво-мастикаторный гиперкинез может сопровождаться частым морганием, блефароспазмом, подниманием или нахмуриванием бровей, отведением глазных яблок. При вовлечении диафрагмы и дыхательных мышц, иннервируемых добавочным нервом, возникают эпизоды тахипноэ, одышка, неритмичное прерывистое дыхание с периодическими форсированными вдохами (респираторная дискинезия). В наиболее тяжелых случаях возможно развитие выраженной дыхательной недостаточности.

При вовлечении в гиперкинез мышц гортани и глотки могут развиваться дизартрия, аэрофагия, дисфагия. При дисфагии нарушается питание и возникает угроза аспирации. Возможны также эпизоды ларингоспазма с обструкцией верхних дыхательных путей. Нередко наблюдаются необычные вокализации (всхлипывания, стоны, кричание, пыхание).

По мере генерализации гиперкинез может охватывать мышцы туловища и конечностей, но и в этих случаях он первично вовлекает оральную область.

#### Другие тардивные синдромы

Поздняя (тардивная) дистония (ПДТ) — относительно редкий, но один из наиболее инвалидирующих вариантов ПД, чаще всего возникает спустя несколько лет (в среднем через 3–4 года) от начала лечения нейролептиком и длительно персистирует после его отмены. У части больных гиперкинез появляется лишь спустя несколько недель или месяцев после отмены вызвавшего ее препарата, что затрудняет установление его причинно-следственной связи с приемом нейролептика. ПДТ возникает у 1,5–4 % лиц, принимающих нейролептики, но если учитывать более легкие формы, которые нередко остаются нераспознанными, то ее распространенность увеличивается до 20–30 %.

Более чем в половине случаев ПДТ начинается с мышц лица или шеи. Как правило, ПДТ не проявляется изолированным гиперкинезом ног или туловища без одновременного вовлечения краниоцервикальной области.

Самой частой формой ПДТ является оромандибулярная дистония. Клинически она идентична идиопатической оромандибулярной дистонии,

но реже сопровождается вовлечением шейных мышц, круговой мышцы глаза или мышц гортани.

Поздняя акатизия (ПА) развивается у 25–30 % больных, принимающих нейролептики, обычно не менее 3 месяцев лечения препаратом в стабильной дозе (в среднем через год после начала лечения). Кроме того, ПА нередко проявляется на фоне снижения дозы нейролептика или его отмены.

Поздняя миоклония наблюдается редко, обычно имеет постуральный характер и вовлекает верхние конечности, иногда мышцы лица и шейные мышцы. Миоклония может быть ритмичной (1–2 Гц) или неритмичной. Часто она возникает после отмены нейролептика и персистирует в течение нескольких месяцев. В большинстве случаев она сопровождается букко-лингво-мастикаторную дискинезию и паркинсонизм, но бывает и изолированной.

Поздний тремор также относится к числу редких форм ПД. Он представляет собой низкочастотное (3–5 Гц), но нередко высокоамплитудное постурально-кинетическое дрожание или дрожание покоя (в отсутствие других признаков паркинсонизма). Он может вовлекать одну из конечностей, но бывает и генерализованным. Как правило, поздний тремор появляется на фоне приема нейролептика, но усиливается после его отмены.

ПД плохо поддается лечению (даже при отмене соответствующего препарата и многолетнем наблюдении полный регресс симптомов происходит только у 2–5 % пациентов), поэтому особенно важно пытаться избежать ее развития. Прежде всего, необходимо предостеречь от неоправданного применения нейролептиков в тех случаях, когда можно добиться эффекта иными средствами (в частности, у больных с неврозами, болевыми синдромами, нарушениями сна, желудочно-кишечными расстройствами и т.д.). Если же нейролептики необходимы (при психотических нарушениях, тяжелом хореическом или тикозном гиперкинезе), то следует назначать их в минимальной эффективной дозе на возможно более короткое время. Особую осторожность при назначении нейролептиков следует соблюдать у больных с факторами риска ПД. Исключительно важную роль играет раннее распознавание дискинезии, поскольку при своевременных мерах возможно полное обратное развитие гиперкинеза [21].

Наиболее эффективная мера при ПД — отмена вызвавшего ее нейролептика. Следует учитывать, что отмена нейролептика поначалу может приводить к усилению гиперкинеза и появлению новых дискинетических симптомов, и лишь в последующем на протяжении нескольких месяцев или лет у значительной части больных (25–60 %) происходит медленный спонтанный регресс гиперкинеза.

В 2018 году произошли кардинальные изменения в подходах к лечению ПД, связанные с одобрением FDA применения ингибиторов VMAT2 валбеназина и дейтетрабеназина. Именно эти препараты в настоящее время считаются средствами первого ряда в лечении ПД (уровень убедительности доказательств А).

Эффективность и безопасность валбеназина в дозе 40–80 мг 1 раз в день доказана в серии плацебо-контролируемых исследований (KINECT 3, 4), которые показали, что на фоне приема препарата у 90 % пациентов отмечается уменьшение дискинезии не менее чем на 50 %.

В исследовании AIM-TD показана способность дейтетрабеназина существенно уменьшать ПД в дозе 12–24 мг 2 раза в день. Поскольку ни валбеназин, ни дейтетрабеназин в РФ не зарегистрированы, из данной группы применяется только тетрабеназин, начиная с дозы 12,5 мг 2 раза в день с ее последующим увеличением до 75–150 мг/сут в 3 приема [25].

В качестве средств второго ряда, опираясь на данные небольших, но качественных клинических исследований, рекомендуют стандартизированные препараты Ginkgo Biloba, 120 мг 2 раза в день, клоназепам 1–4 мг/сут, или амантадин (ПК-Мерц), 100 мг 3 раза в день (уровень убедительности доказательств В и С).

Если препараты первого и второго ряда по отдельности или в комбинации не принесли достаточного эффекта, возможно применение препаратов третьего ряда: леветирацетама (в дозе до 3000 мг/сут), пирацетама (в дозе 4800 мг/сут), витамина B6 (в дозе 400 мг/сут), мелатонина (в дозе 12–18 мг/сут), баклофена (в дозе до 90 мг/сут), пропранолола (в дозе до 80 мг/сут), золпидема (10–20 мг/сут) и зонисамида (50–100 мг/сут), которые оказывают умеренный эффект, как правило, лишь в сочетании с нейролептиком, но обычно малоэффективны, когда нейролептическая терапия полностью отменяется [26–29].

Лекарственные средства могут вызывать практически весь спектр экстрапирамидных расстройств, однако, следует помнить о том, что зачастую лекарственные средства могут лишь проявить исходную дефектность экстрапирамидных структур, связанную с резидуальным поражением головного мозга (например, после тяжелой черепно-мозговой травмы) либо скрыто протекающим дегенеративным или иным патологическим процессом в ЦНС. Нередки случаи, когда дискинезия, возникшая в связи с приемом того или иного лекарственного средства, бывает первым проявлением гепато-ленткулярной дегенерации или ВИЧ-энцефалопатии. Скоропалительное решение о «виновности» того или иного препарата в развитии экстрапирамидных синдромов в этой ситуации может надолго отложить диагностику курабельного заболевания.



## Литература

1. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: Drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia—Key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurology and therapy* 7 (2), 233-248, 2018
2. Mentzel TQ, Lieverse R, Bloemen O, Viechtbauer W, van Harten P. High incidence and prevalence of drug-related movement disorders in young patients with psychotic disorders. *Journal of clinical psychopharmacology* 37 (2), 231-238, 2017
3. Saboowala H. What is Drug induced Tardive Dyskinesia? An Updated Overview. Dr. Hakim Saboowala, 2020
4. Marsden C.D., Mindham R.H., Mackay A.V. Extrapiramidal movement disorders produced by antipsychotic drugs //In: «Psychopharmacology and treatment of schizophrenia». P.B.Bradley (Ed.). — Oxford University Press, 1986.
5. Martino D, Karnik V, Osland S, Barnes T.R.E, Pringsheim T.M. Movement disorders associated with Antipsychotic Medication in people with schizophrenia: an overview of Cochrane reviews and meta-analysis. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2018; 70(12):1877-1882.
6. Park HW, Kwak JR, Lee JS. Clinical characteristics of acute drug-induced dystonia in pediatric patients. *ClinExpEmergMed*. 2017;4:133-137.
7. Hamilton M.S., Opler L.A. Akathisia, suicidality and fluoxetine // *Am. J. Psychiatry*. — 1992. — Vol.53. — P.401-6.
8. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: part I. Acute akathisia// *Schizophr. Bull.* — 1996. — Vol.21. — P.431-49.
9. Lang A.E. Akathisia and the restless syndrome // In: «Parkinson's disease and movement disorders». J.Jankovic, E.Tolosa (Eds.). — 2nd ed. — Baltimore: Williams&Wilkins, 1993. — P.399-419.
10. Poyurovsky M, Weizman A. Treatment of antipsychotic-related akathisia revisited: the role of serotonin 2a receptor antagonists. *J ClinPsychopharmacol*. 2015;35:711-714.
11. Misdrahi D, Tessier A, Daubigny A, et al; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. Prevalence of and risk factors for extrapyramidal side effects of antipsychotics: results from the National FACE-SZ Cohort. *J ClinPsychiatry*. 2019;80:18m12246. doi: 10.4088/JCP.18m12246.
12. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC, et al. Movement disorders associated with atypical antipsychotic drugs. *J ClinPsychiatry*. 2002;63(suppl 4):12-19.
13. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Mielke MM, Rocca WA. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study. *Movement Disorders* 32 (2), 227-234
14. Morley JF, Cheng G, Dubroff JG, et al. Olfactory impairment predicts underlying dopaminergic deficit in presumed drug-induced parkinsonism. *MovDisordClinPract*. 2016;4:603-606.
15. Caroff SN, Jain R, Morley JF. Revisiting amantadine as a treatment for drug-induced movement disorders. *Ann Clin Psychiatry* 32, 198-208, 2020.
16. Шток В.Н., Левин О.С. Лекарственные экстрапирамидные расстройства// В мире лекарств. — 2000. — №4. — С.17-21.
17. Hopfner F, Deuschl G. Managing essential tremor. *Neurotherapeutics*, 1-19, 2020
18. Duma SR, Fung VSC. Drug-induced movement disorders. *Australian prescriber* 42 (2), 56, 2019
19. Buckley P.F., Hutchinson M. Neuroleptic malignant syndrome// *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1995. — Vol.58. — P. 271-3.
20. Burke R. Neuroleptic-induced tardive dyskinesia variants //In: «Drug-induced movement disorders». A.E.Lang, W.J.Weiner (Eds.). — Mt. Kisco: Futura, 1992. — P.167-198.
21. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic Malignant Syndrome: Focus on treatment and rechallenge. *Ann Pharmacother*. 2016;50(11):973-981. <http://dx.doi.org/10.1177/1060028016657553>
22. van Rensburg R, Decloedt EH. An approach to the pharmacotherapy of neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacology bulletin* 49 (1), 84, 2019
23. Tormoehlen KM, Rusyniak DE. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Handbook of clinical neurology* 157, 663-675, 2018
24. Burke R.E., Fahn S., Jankovic J. et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs // *Neurology*. — 1982. — Vol.32. — P. 1335-46.
25. Bhidayasiri R, Jitkriksadikul O, Friedman J.H, Fahn S. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: a systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *Journal of the Neurological Sciences*, 2018;389:67-75.
26. Iwata Y, Irie S, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Iwashita S, et al. Effects of zonisamide on tardive dyskinesia: a preliminary open-label trial. *J Neurol Sci*. 2012;315(1-2):137-40.
27. Jankelowitz SK. Treatment of neurolept-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1371-80.
28. Konitsiotis S, Pappa S, Mantas C, Mavreas V. Levitracetam in tardive dyskinesia: an open label study. *MovDisord Off J MovDisord Soc*. 2006;21(8):1219-21.
29. Lerner V, Miodownik C, Kaptan A, Bersudsky Y, Libov I, Sela BA, et al. Vitamin B6 treatment for tardivedyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1648-54.

### Current approaches of treatment and prevention of drug-induced movement disorders

**A.J. Nikitina, O.S. Levin**

*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia*

Drug-induced movement disorders is a condition that often develops against the background of taking medications, mainly neuroleptics. Drug-induced movement disorders can develop both immediately after the start of taking the drug, and after years of taking it, as well as after its cancellation. The article presents the main types of drug-induced dyskinesia's, it's treatment and prevention. Dopaminomimetic amantadine is a first-line drug for the treatment of medicinal parkinsonism, especially in elderly patients with a high risk of developing undesirable effects. Amantadine is recommended as a prophylactic for acute dystonia, as well as for stopping resistant forms of acute acathisia.

**Keywords:** drug-induced dystonia, drug-induced dyskinesia, neuroleptic, neuroleptic malignant syndrome, drug parkinsonism, amantadine.