

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ДИСКИНЕЗИИ

О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО
Центр экстрапирамидных заболеваний

Побочное действие лекарственных средств – одна из наиболее частых причин экстрапирамидных двигательных расстройств в клинической практике. Чаще всего дискинезии вызываются лекарственными средствами, изменяющими активность дофаминергических систем: дофаминомиметическими средствами (прежде всего, препаратами леводопы) или блокаторами дофаминовых рецепторов, в первую очередь нейролептиками. Отдельно рассматриваются дискинезии, вызванные препаратами леводопы. Реже экстрапирамидные расстройства вызываются средствами, преимущественно воздействующими на серотонинергические, норадренергические или иные нейромедиаторные системы.

Ключевые слова: экстрапирамидные расстройства, лекарственная акатизия, паркинсонизм, тремор.

Лекарственные средства могут вызывать практически весь спектр экстрапирамидных расстройств: паркинсонизм, дистонию, тремор, хорею, акатизию, тики, миоклонию, стереотипии. В большинстве случаев экстрапирамидный синдром, возникший на фоне приема того или иного препарата, после его отмены постепенно регрессирует. Но некоторые разновидности лекарственных дискинезий возникают и длительно персистируют только после отмены вызвавшего их препарата [4].

Вероятность развития лекарственной дискинезии зависит от фармакологических особенностей препарата, его дозы и схемы приема, а также индивидуальной чувствительности больного. В связи с этим следует всегда помнить о том, что лекарственные средства могут проявить исходную дефектность экстрапирамидной системы, 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 гепатолентикулярной дегенерации или ВИЧ-энцефалопатии.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ СИНДРОМОВ

Существует два основных подхода к классификации лекарственных экстрапирамидных синдромов: по характеру дискинезии (дистония, хорея, тремор, акатизия и т.д.) и по фармакологическому

профилю лекарственных средств, вызвавших гиперкинез (см. табл. 1).

Особенно важное практическое значение имеют дискинезии, вызванные препаратами – блокаторами D₂-рецепторов. К их числу относятся нейролептики различных фармакологических групп, а также близкие к ним по структуре средства: метоклопрамид (церукал), циннаризин (стугерон), флунаризин, дипразин (пипольфен), амоксипин. Дискинезии, вызванные блокаторами D₂-рецепторов, особенно часто наблюдаются у больных с шизофренией и другими психическими заболеваниями, принимающими нейролептики. Но подобные осложнения нередки также в практике неврологов и терапевтов (например, в связи с приемом циннаризина или метоклопрамида).

Экстрапирамидные синдромы, вызываемые блокаторами D₂-рецепторов, принято делить на две большие группы [30]:

- 1) *ранние*, возникающие в течение первых дней или недель после начала приема препарата или увеличения его дозы и обычно регрессирующие вскоре после его отмены;
- 2) *поздние*, возникающие вследствие длительного приема препарата в течение нескольких месяцев или лет, иногда – вскоре после его отмены, и имеющие стойкий или необратимый характер (см. табл. 2).

Экстрапирамидные побочные эффекты отмечаются в среднем примерно у 40 % больных, принимающих нейролептики, при этом их может вызвать практически любое нейролептическое средство. Появившиеся в последние годы атипичные нейролептики (клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин и др.), в меньшей степени блокирующие D₂-рецепторы в стриатуме, реже вызывают лекарственные дискинезии, однако при приеме клозапина отмечены акатизия, злокачественный нейролептический синдром и миоклония, а при приеме оланзапина и рисперидона возможен весь комплекс экстрапирамидных расстройств [12].

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ДИСТОНИЯ

Лекарственная дистония чаще всего развивается как побочное действие блокаторов D₂-рецепторов, прежде всего нейролептиков и метоклопрамида (в виде острой или поздней дистонии) или препаратов леводопы. Реже причиной лекарственной дистонии бывают антидепрессанты (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), антиконвульсанты (фенитоин, карбамазепин), ан-

Таблица 1. Экстрапирамидные синдромы при применении различных лекарственных средств	
Препараты	Экстрапирамидный синдром
Нейролептики <i>Метоклопрамид</i>	Дистония, паркинсонизм, акатизия, тремор, миоклония, тики, хорья, поздняя дискинезия
Симпатолитики <i>Резерпин</i> <i>Тетрабензидин</i>	Паркинсонизм, акатизия, тремор, хорья
Агонисты дофаминовых рецепторов и леводопа	Хорья, дистония, стереотипия, тики
Холинолитики	Хорья, тремор
Антиконвульсанты <i>Фенитоин (дифенин)</i> <i>Барбитураты</i> <i>Карбамазепин</i> <i>Вальпроаты</i> <i>Этосуксимид</i> <i>Ламотриджин</i> <i>Габапентин</i> <i>Фелбамат</i>	Хорья, дистония, баллизм, паркинсонизм, тремор, миоклония, астериксис Акатизия, хорья, дистония Тремор, хорья, орофациальная дискинезия, дистония, астериксис, акатизия, тики Тремор, акатизия, паркинсонизм Хорья, дистония Тики, хорья Хорья, тремор Дистония, хорья
Бензодиазепины	Хорья, миоклония, острая дистония (при отмене)
Антагонисты кальция <i>Циннаризин, флунаризин, дилтиазем, нифедипин, верапамил</i>	Паркинсонизм, тремор, дистония, акатизия, хорья
Антидепрессанты <i>Трициклические антидепрессанты</i> <i>Ингибиторы MAO</i> <i>Тетрациклические антидепрессанты</i> <i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин)</i> <i>Амоксапин</i> <i>Тразодон</i>	Миоклония, хорья, тремор, периодические движения во сне, акатизия, поздняя дискинезия Тремор, миоклония Хорья, миоклония, тики Акатизия, миоклония, хорья, паркинсонизм, дистония, тики, стереотипии Паркинсонизм, тремор, хорья Миоклония, хорья, тремор, паркинсонизм
Препараты лития	Тремор, паркинсонизм*, миоклония, акатизия, дистония, хорья, баллизм, поздняя дискинезия
Психостимуляторы (метилфенидат и др.)	Хорья, тики, стереотипии, миоклония, тремор
Опиоиды <i>Морфин</i> <i>Фентанил</i>	Миоклония, паркинсонизм Хорья (при отмене)
Антиаритмические средства <i>Амиодарон</i> <i>Новокаинамид</i>	Тремор, паркинсонизм Тремор
Эстрогены	Хорья, паркинсонизм*
Анаболические стероиды	Хорья, стереотипия
Блокаторы H₂-рецепторов <i>Циметидин, ранитидин</i>	Тремор, акатизия, синдром беспокойных ног, хорья, дистония, паркинсонизм
Антисеротониновые средства <i>Метисергид</i> <i>Ципрогептадин</i>	Акатизия Хорья
Антибактериальные средства <i>Амфотерицин В</i> <i>Триметоприм-сульфаметаксазол</i> <i>Цефтазидим</i>	Тремор, миоклония, паркинсонизм Тремор, миоклония Астериксис
Цитостатики <i>Циклоспорин А</i> <i>Винкристин</i> <i>5-Фторурацил</i>	Тремор, хорья Тремор Паркинсонизм
Прочие препараты <i>Метилдофа</i> <i>Дигоксин</i> <i>Баклофен</i> <i>Ксантины (кофеин, теofilлин)</i> <i>Бета-адреномиметики</i>	Паркинсонизм, хорья Хорья Хорья Тремор, хорья Тремор

*При применении препарата возможно лишь усиление ранее существовавшего экстрапирамидного синдрома.

Таблица 2. Экстрапирамидные расстройства, вызванные приемом блокаторов D₂-рецепторов

Тип дискинезий	Время появления*	Течение
1. Ранние 1.1. Острая дистония (острая дистоническая реакция) 1.2. Острая акатизия 1.3. Паркинсонизм (в том числе синдром «кролика») 1.4. Тремор 1.5. Злокачественный нейролептический синдром	1–5-й день 5–70-й день 5–30-й день Вариабельно 1–9-й день	Полный регресс после отмены препарата
2. Поздние 2.1. Собственно поздняя дискинезия (букко-лингво-мастикаторный синдром) 2.2. Поздняя дистония 2.3. Поздняя акатизия 2.4. Поздний тремор 2.5. Поздняя миоклония 2.6. Поздние тики	Несколько месяцев или лет; иногда после отмены препарата	После отмены препарата усиливается, в последующем – стойко сохраняется или медленно регрессирует

*Исчисляется от момента начала приема препарата или значительного увеличения его дозы.

тагонисты кальция (циннаризин, флунаризин, нифедипин), пропранолол, бензодиазепины, амиодарон, дифенгидрамин, эрготамин, индометацин, домперидон, суматриптан, пеницилламин, кокаин [5].

Острая дистония (острая дистоническая реакция) – наиболее раннее экстрапирамидное осложнение нейролептической терапии, возникающее у 2–5 % больных. Как правило, развивается в течение первых 5 дней дня после начала приёма нейролептика или увеличения его дозы, причем более чем в половине случаев гиперкинез возникает в первые 2 дня («синдром 48 часов»). Иногда острая дистония (ОД) развивается в связи с отменой холинолитического корректора или переключением с перорального введения нейролептика на парентеральное [12].

Особенно часто острая дистония (ОД) возникает при приеме сильнодействующих нейролептиков (например, галоперидола, фторфеназина или трифтазина). Риск гиперкинеза обратно пропорционален способности препарата блокировать М-холинорецепторы и, вероятно, серотониновые рецепторы [18, 30]. ОД чаще возникает при приеме препарата в средней терапевтической дозе; если лечение начинают с малой или, наоборот, очень высокой дозы (эквивалентной примерно 2 г аминазина), гиперкинез встречается реже. Препараты-депо, вводимые внутримышечно, чаще вызывают данное осложнение, чем пероральные средства. При регулярном введении препарата пролонгированного действия проявления ОД, которые иногда бывают легкими и остаются нераспознанными, могут повторно возникать в течение 72 часов после каждой инъекции.

Нейролептики чаще вызывают ОД у молодых людей (в возрасте до 30 лет), особенно мужского пола. В то же время ОД, вызванная метоклопрамидом, чаще наблюдается у молодых женщин. Вероятность ОД значительно выше у лиц, ранее отмечавших это осложнение в связи с приемом этого же или другого нейролептика. ОД несколько чаще наблюдается при лечении острых маниакальных состояний, что

может объясняться назначением более высоких доз нейролептиков. Риск ОД повышается при одновременном приеме алкоголя, эмоциональной травме, утомлении, органическом повреждении головного мозга, гипокальциемии [32].

Развитие гиперкинеза при приеме препаратов, блокирующих D₂-рецепторы, указывает на то, что в его основе лежит угнетение дофаминергической передачи. Однако синдром обычно возникает в период падения концентрации нейролептика к концу действия очередной дозы и может быть связан не столько с блокадой рецепторов, сколько с возникающим в ответ на нее компенсаторным усилением синтеза и высвобождения дофамина, который активирует незаблокированные D₁- или гиперчувствительные D₂-рецепторы. Усиление высвобождения дофамина может быть связано и с блокадой нейролептиком пресинаптических D₂-рецепторов [12]. При продолжающемся приеме нейролептика кругооборот дофамина уменьшается, в результате чего развивается толерантность к его действию. Определенное значение в патогенезе ОД может иметь дисбаланс между активностью прямого и непрямого пути, связанный с различной степенью активации или, наоборот, блокады D₁- и D₂-рецепторов. Высокая эффективность холинолитиков в качестве лечебного и профилактического средства указывает на важную роль гиперактивности холинергических нейронов (в частности, вставочных холинергических нейронов стриатума, несущих D₂-рецепторы) и дисбаланс между дофаминергической и холинергической системами. Развитие ОД может зависеть и от внутриклеточного уровня нейролептика: показано, что при примерно одинаковом содержании нейролептика в плазме содержание его в эритроцитах у больных с ОД было в 6 раз выше, чем у больных без ОД [12].

Клиническая картина. Характерно острое начало с развитием дистонических спазмов мышц головы 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 (так, что остаются видны только склеры), но иногда отмечаются также конвергенция глазных яблок, реже – отведение их вверх и наружу либо вниз. Во время окулогирного криза больные нередко жалуются на нечеткость зрения или двоение; усилением воли они могут вернуть глазные яблоки в среднее положение, но лишь на очень короткое время. При моргании или зажмуривании глаза также иногда временно опускаются. Окулогирные кризы могут сопровождаться преходящими психическими расстройствами (галлюцинациями, obsессиями, резким усилением тревоги и т.д.), которые возникают как обострение имеющейся психиатрической симптоматики и обычно регрессируют после купирования кризов.

Помимо окулогирных кризов, у больных с ОД иногда отмечаются также блефароспазм или расширение глазных щелей (феномен «вытаращенных глаз»). При спазмах мышц гортани и дыхательных мышц возможны дыхательные нарушения. При вовлечении туловищной мускулатуры могут развиваться опистотонус (реже – сгибание туловища), поясничный гиперлордоз, сколиоз, торзионная установка таза (тортипельвис). Дистоническая поза конечностей с их разгибанием и ротацией наблюдается редко. Дистонические спазмы при ОД часто бывают болезненными.

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

Внезапность, драматичность и причудливость гиперкинеза часто ведет к ошибочному диагнозу истерии, столбняка или эпилепсии. Дифференциальный диагноз проводят также с пароксизмальными некинезиогенными дискинезиями, мышечными спазмами, вызванными гипокальциемией, внезапной отменой бензодиазепинов и барбитуратов. Следует учитывать, что окулогирные кризы возможны также при приеме амантадина, антиконвульсантов (карбамазепина, хлорокина, габапентина), резерпина, трициклических антидепрессантов [12].

Лечение. Регресс гиперкинеза можно ускорить с помощью холинолитиков, которые, в зависимости от остроты ситуации, назначаются внутрь или парентерально. Наиболее предпочтительно введение биперидена (акинетона) 5 мг в/м или внутрь 2 мг 3 раза в день. Холинолитики столь действенны при ОД, что при их неэффективности следует всегда исключать иные состояния. При введении холинолитиков возможны сухость во рту, задержка

мочи, делирий, обострение закрытоугольной (!) глаукомы с неожиданным падением зрения.

В тяжелых случаях ОД прибегают и к парентеральному введению антигистаминных средств (димедрол 25–50 мг в/м или в/в). При в/м введении димедрола улучшение наступает через 15–20 минут, но могут потребоваться несколько повторных инъекций с интервалом в 30–60 минут. При недостаточном эффекте используют бензодиазепины: диазепам (реланиум) 5–10 мг в/м или в/в либо лоразепам 1 мг в/м или в/в. Бензодиазепины особенно эффективны при окулогирных кризах, но при их в/в введении возможно угнетение дыхания. В легких и умеренных случаях бензодиазепины назначают внутрь (диазепам 5–10 мг 3 раза в день).

Если потребность в приеме нейролептика сохраняется, то после регресса гиперкинеза препарат может быть назначен вновь, но следует учитывать возможность рецидива ОД. В связи с этим следует рассмотреть вопрос о замене применявшегося нейролептика другим, более мягким препаратом 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 (что особенно важно у пожилых лиц, более чувствительных к побочному действию холинолитических средств). Если дистония развилась в связи с применением метоклопрамида, его следует заменить на домперидон (мотилиум).

В том случае, если после эпизода ОД нейролептик не назначается вновь, то в отсутствие гиперкинеза холинолитик постепенно отменяют в течение нескольких дней. Чтобы предупредить развитие ОД, следует использовать нейролептики строго по показаниям, применять их в минимальных эффективных дозах, профилактически назначать в качестве корректора холинолитики как минимум в течение первых 4–6 недель лечения (особенно у лиц с высоким риском ОД) [18].

ПОЗДНЯЯ ДИСТОНИЯ

Поздняя (тардивная) дистония (ПДТ) чаще всего возникает спустя несколько лет (в среднем через 3–4 года) от начала лечения нейролептиком и длительно персистирует после его отмены [9]. Однако не менее чем в 20 % случаев ПДТ развивается в течение первого года лечения. Описаны случаи возникновения этого осложнения через несколько недель и даже через несколько дней после начала приема нейролептика. ПДТ возникает у 1,5–4 % больных, принимающих нейролептики, но если учитывать более легкие формы, которые нередко остаются нераспознанными, то ее распространенность увеличивается до 20–30 % [19]. С увеличением длительности лечения вероятность развития ПДТ имеет тенденцию к нарастанию [26].

ПДТ – относительно редкий, но один из наиболее инвалидирующих вариантов поздней дискинезии. В отличие от других форм поздней дискинезии, ПДТ чаще встречается у молодых людей (особенно часто в возрасте от 30 до 40 лет). Оба пола страдают примерно в одинаковой степени, но у мужчин ПДТ в среднем развивается в более молодом возрасте. Наличие эпизода острой дистонии в анамнезе не предрасполагает к развитию ПДТ [26].

В большинстве случаев дистонический гиперкинез нарастает постепенно на протяжении нескольких месяцев, а затем стабилизируется на многие годы. Если больной принимает нейролептик и дальше, то гиперкинез обычно продолжает усиливаться в течение всего срока приема препарата, а нередко еще и некоторое время после отмены. Но у части больных гиперкинез появляется лишь спустя несколько недель или месяцев после отмены препарата, что затрудняет установление его причинно-следственной связи с приемом нейролептика [25].

Клинические проявления ПДТ в основном идентичны симптомам идиопатической дистонии. Отличия заключаются главным образом в локализации гиперкинеза. Более чем в половине случаев ПДТ начинается с мышц лица или шеи, причем как у взрослых, так и у детей (у детей с идиопатической дистонией гиперкинез чаще начинается с нижних конечностей) [40]. ПДТ чаще имеет фокальный или сегментарный характер. Генерализация гиперкинеза с распространением на конечности и туловище наблюдается лишь в 14 % случаев, обычно у детей [9, 14].

Как и при идиопатической дистонии, дистоническая поза при ПДТ может появляться или усиливаться при движении, в частности при ходьбе. В то же время описаны несколько случаев генерализованной ПДТ, когда выраженность гиперкинеза при ходьбе, наоборот, уменьшалась. Больные могут временно ослабить дистонические проявления с помощью корригирующих жестов. Течение поздней дистонии варьируемо, в молодом возрасте возможны спонтанные ремиссии, но они отмечаются не более чем у 10 % больных при условии отмены препарата [19].

В отличие от острой дистонии, ПДТ плохо поддается лечению. Прежде всего, следует отменить вызвавший ее препарат, заменив его при необходимости другим средством, или, по крайней мере, снизить его дозу. В этом случае можно ожидать регресса гиперкинеза в течение нескольких месяцев или лет [9]. Особенно эффективна замена на клозапин (лепонекс). Показано, что назначение клозапина в дозе 12,5–200 мг вызывает улучшение у 40 % больных с ПДТ (при шизофрении иногда используют и более высокие дозы препарата). Эффективность клозапина связывают с тем, что он, во-первых, замещает традиционный нейролептик, создавая условия для спонтанного регресса симптомов, а во-вторых, обладает специфическим антидискинетическим действием [12]. Уменьшению гиперкинеза могут способствовать также суль-

пирид (эглонил), тиаприд, оланзапин (зипрекса). У некоторых больных возможна временная ремиссия при повышении дозы нейролептика, вызвавшего гиперкинез, но в этом случае уменьшаются шансы на спонтанное восстановление, поэтому к этому приему прибегают лишь в наиболее тяжелых случаях при неэффективности иных мер.

Дистония, возникшая при внезапной отмене нейролептика, обычно требует повторного назначения этого препарата. После уменьшения или полного регресса гиперкинеза отмену нейролептика следует проводить более постепенно [17].

Для уменьшения гиперкинеза, наряду с нейролептиками, применяют также холинолитики (например, тригексифенидил или бипериден, нередко в высоких дозах – от 8 до 80 мг/сут в 3–4 приема) и центральные симпатолитики (резерпин 0,1–0,25 мг на ночь с увеличением дозы до 1 мг 3 раза в день), однако они оказывают эффект, как правило умеренный, не более чем у трети больных. За рубежом для лечения ПДТ широко применяют тетрабеназин (50–200 мг/сут). Иногда гиперкинез удается уменьшить с помощью клоназепама (1–10 мг/сут в 2–4 приема), баклофена (25 мг 3 раза в день), малых доз бромкриптина. Для достижения эффекта часто приходится применять комбинацию из 2–3 лекарственных средств.

Наиболее эффективный способ лечения фокальных форм ПДТ – повторные инъекции ботулотоксина. Сообщалось о положительном эффекте в ряде случаев стереотаксической таламотомии. Временные ремиссии отмечены после электросудорожной терапии.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АКАТИЗИЯ

Акатизия (от греч. *kathisis* – усаживание) – буквально неусидчивость, состояние, характеризующееся непреодолимой потребностью двигаться, чтобы уменьшить невыносимое чувство внутреннего беспокойства. Акатизия может возникать в течение нескольких дней после назначения или увеличения дозы нейролептика (острая акатизия) или на фоне длительного лечения – через несколько месяцев или лет после его начала (поздняя акатизия).

Острая акатизия (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. Описаны случаи развития ОА и через несколько недель лечения [34].

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. Если больной продолжает прием

нейролептика в прежней дозе, то со временем выраженность акатизии может уменьшаться, но чаще она персистирует и нередко бывает поводом для самостоятельного прекращения лечения.

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 [29].

Поздняя акатизия (ПА) развивается у 25–30 % больных, принимающих нейролептики, обычно не ранее 3 месяцев лечения препаратом в стабильной дозе (в среднем через год после начала лечения). ПА длительно персистирует после отмены нейролептика. Кроме того, в отличие от острой акатизии, ПА нередко проявляется на фоне снижения дозы нейролептика или его отмены (а не повышения дозы) и уменьшается (а не усиливается) сразу после возобновления нейролептической терапии или увеличения дозы препарата.

При появлении ОА препарат, вызвавший ее, следует отменить. При этом условия 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 (например, сульпиридом, тиапридом, тиоридазином) или атипичным нейролептиком (клозапином, кветиапином и т.д.). Для уменьшения ОА применяются также малые дозы бета-блокаторов. Чаще всего назначают пропранолол в дозе 20–60 мг/сут, но некоторым больным помогают более высокие дозы пропранолола (80–100 мг/сут) [18].

Уменьшению акатизии способствуют и бензодиазепины (клоназепам 0,5–4 мг/сут, диазепам 5–15 мг/сут, лоразепам 1–4 мг/сут). Они в первую очередь показаны при наличии выраженной тревоги. Холинолитики (бипериден 4–6 мг/сут) особенно эффективны в тех случаях, когда акатизия сочетается с паркинсонизмом, но они менее действенны при изолированной ОА [12]. Однако до сих пор остается неясным, предотвращает ли акатизию профилактическое назначение холинолитика.

В резистентных случаях для ослабления акатизии прибегают к амантадину (200–400 мг/сут), который нередко оказывает хороший, но преходящий эффект, клонидину (клофелину, 0,15–0,6 мг/сут), пирацетаму (800–1600 мг/сут), амитриптилину (25–100 мг/сут), а также кодеину и другим опиоидам. В последние годы показан благоприятный эффект при ОА блокаторов серотониновых 5-HT₂-рецепторов (ритансерина, миансерина, ципрогептадина), а также никотина (в форме наклеиваемых пластырей) [12].

При ПА следует по возможности отменить препарат, заменив его атипичным нейролептиком (клозапином, оланзапином), или, по крайней мере, снизить его дозу. После отмены препарата симпто-

мы регрессируют в течение нескольких месяцев или лет. Бета-блокаторы и холинолитики малоэффективны. Препаратами выбора являются симпатолитики (резерпин, тетрабеназин), которые оказывают положительное действие более чем у 80 % больных. Опиатергические средства эффективны при ПА в той же степени, что и при ОА. При дефиците железа необходимо его возмещение. В резистентных случаях ПА положительный эффект иногда оказывает электростимуляторная терапия [29].

ПОЗДНЯЯ ДИСКИНЕЗИЯ

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

- 1) возникает вследствие длительного приема препарата (как правило, более 3 месяцев);
- 2) стойко сохраняется после отмены препарата (в течение нескольких месяцев или лет) [3, 30].

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.

Как правило, ПД возникает как осложнение длительного приема препаратов, блокирующих дофаминовые (D₂) рецепторы, прежде всего нейролептиков. При этом ПД может проявляться гиперкинезом любого характера: хореей или хореоатетозом, стереотипиями, дистонией, акатизией, тремором, миоклонией, тиками и их сочетанием.

В узком смысле термином «поздняя дискинезия» обозначают самый распространенный ее вариант – своеобразный гиперкинез хореоформного характера, преимущественно вовлекающий орофациальную область и язык (букко-лингво-мастичаторный синдром), но иногда распространяющийся на туловище и конечности [8].

Парадоксальная особенность ПД, отличающая ее от других от 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, тогда как после повторного назначения того же или аналогичного препарата либо после увеличения его дозы ПД может временно уменьшаться. Эта особенность проявления ПД столь характерна, что ее иногда рассматривают как третий критерий данного осложнения лекарственной терапии (в дополнении к двум уже указанным выше) [8].

ПД возникает примерно у 20–25 % больных, длительное время принимающих нейролептики. В большинстве случаев она проявляется после многомесячного и даже многолетнего приема нейролептиков, но описаны случаи ее развития уже через несколько недель лечения [28].

В ряде исследований показано, что с увеличением длительности нейролептической терапии риск ПД возрастает. По некоторым данным, в первые 4 года лечения распространенность ПД среди больных, принимающих нейролептики, увеличивается в среднем на 5 % в год. Рост этого показателя может отмечаться и в дальнейшем – к концу 6-го года лечения распространенность достигает 25–30 %, спустя 15 лет – 50 %, а спустя 25 лет – почти 70 % [28]. Но, по другим данным, после увеличения в первые 5 лет частота ПД остается стабильной за счет того, что возникновение новых случаев уравнивается спонтанными ремиссиями ранее возникших случаев [15].

ПД чаще возникает при приеме сильнодействующих нейролептиков, обладающих высоким аффинитетом к D₂-рецепторам в стриатуме (например, галоперидола, трифторперазина и т.д.). Остается неясным, влияет ли на риск развития ПД доза препаратов: по некоторым данным, ПД чаще возникает при более высокой суммарной дозе нейролептика, тогда как в других исследованиях этот результат не был подтвержден. Прерывистость назначения нейролептика, лекарственные каникулы, по-видимому, скорее, повышают риск ПД, нежели снижают его. При применении препаратов пролонгированного действия, вероятность ПД не повышается [25].

Степень холинолитической активности нейролептиков не влияет на риск развития ПД. Добавление к нейролептикам холинолитических корректоров не предупреждает развития ПД. Более того, по некоторым данным, их прием повышает риск ПД, усугубляя недостаточность холинергических систем, которая, возможно, играет определенную роль в патогенезе ПД [27]. Однако роль холинолитиков в развитии ПД нуждается в уточнении. Возможно, что они не столько способствуют возникновению ПД, сколько усиливают развивающийся гиперкинез и, «демаскируя» его, приближают момент его клинического дебюта [18].

Важно подчеркнуть, что тяжесть ПД не зависит ни от длительности лечения нейролептиком, ни от его суммарной дозы – это указывает на важную роль индивидуальной чувствительности, которая в свою очередь может иметь мультифакториальный характер, определяясь генетическими особенностями, основным и фоновыми заболеваниями, возрастными, эндокринными и другими факторами [8].

ПД чаще встречается у пожилых (у лиц старше 40 лет риск ПД выше в 3 раза, чем у молодых людей). Пик заболеваемости ПД приходится на 6–7-е десятилетия жизни. Более того, чем в более старшем возрасте больной начинает принимать нейролептики, тем быстрее у него разовьется ПД. У пожилых чаще, чем у молодых, встречаются и тяжелые персистирующие формы ПД [27]. У женщин ПД наблюдается чаще, чем у мужчин, однако это различие проявляется не ранее 5–7-го десятилетия жизни и, по-видимому, предопределяется эндокринными изменениями, связанными с менопаузой.

Патогенез ПД остается неясным. Персистирующий характер гиперкинеза свидетельствует о

необратимых изменениях в базальных ганглиях, но определить субстрат ПД до настоящего времени не удалось. Признаки органического поражения мозга (расширение боковых и третьего желудочков, уменьшение размеров головки хвостатого ядра и изменение интенсивности сигнала от базальных ганглиев) выявляются при КТ и МРТ у лиц с ПД чаще, чем у больных с тем же заболеванием, но без ПД [18].

Долгое время ПД связывали с гиперчувствительностью D₂-рецепторов, развивающейся в результате их блокады нейролептиком, однако гиперчувствительность рецепторов выявляется практически у всех больных, принимающих нейролептики, в том числе и у тех из них, кто не страдает ПД [1, 18]. С помощью ПЭТ не удалось обнаружить различий в связывающей способности D₂-рецепторов между больными с ПД и без ПД. Кроме того, гиперчувствительность рецепторов возникает после начала лечения нейролептиком гораздо раньше, чем ПД, и довольно быстро регрессирует после отмены препарата, тогда как гиперкинез имеет более стойкий характер [25]. В то же время наличие гиперчувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов позволяет объяснить появление гиперкинеза или его усиление после отмены препарата. При этом гиперчувствительность может быть связана не только с увеличением численности рецепторов, но и с повышением чувствительности постсинаптической аденилатциклазы к кальмодулину, которая развивается после снятия длительной блокады дофаминовых рецепторов. Модификация активности кальмодулина блокаторами кальциевых каналов объясняет их способность облегчать или вызывать экстрапирамидные расстройства [31].

Предполагают, что одним из основных факторов, способствующих повреждению нейронов базальных ганглиев при длительном приеме нейролептиков, является индуцируемый ими окислительный стресс – резкое увеличение продукции свободных радикалов и других активных форм кислорода, превышающее возможности антиоксидантной защиты организма. Благодаря своей липофильности нейролептики способны встраиваться в клеточные мембраны и нарушать энергетический метаболизм клеток; вызывать дисфункцию митохондрий и усиливать продукцию активных форм кислорода, запускающих структурные и функциональные изменения в нейронах [16]. О роли окислительного стресса свидетельствуют более высокая концентрация продуктов перекисного окисления липидов в цереброспинальной жидкости у больных с ПД (по сравнению с контрольной группой того же возраста), а также умеренная клиническая эффективность витамина Е (токоферола) и препаратов, обладающих антиоксидантным действием. Показано, что защитную роль могут играть и другие антиоксиданты – препараты Ginkgo biloba или N-ацетилцистеина [11].

ПД может поражать любой регион тела: краиниоцервикальную область, туловище, верхние и нижние конечности, но чаще всего (примерно в

80 % случаев) вовлекает мышцы языка, губ, нижней челюсти в виде так называемого *букко-лингво-мастикаторного синдрома*. Гиперкинез развивается исподволь с медленных перекачиваний языка в полости рта, сосательных и жевательных движений, которые постепенно усиливаются и становятся постоянными [25]. Часто наблюдается открывание рта с высыванием языка и облизыванием губ, боковые движения нижней челюсти, причмокивание, чавканье, гримасничанье. Гиперкинез нередко осложняется прикусами языка, губ, слизистой щек, разрушением зубов, изъязвлением слизистой полости рта. Из-за избыточной подвижности языка больные не способны удержать его в высунутом состоянии сколько-нибудь длительное время (например, более 30 сек) [2].

По своему двигательному рисунку букко-лингво-мастикаторный гиперкинез напоминает хореический, но, в отличие от последнего, проявляется не хаотично «смонтированными» и перетекающими друг в друга двигательными фрагментами, а стереотипно повторяющимися, координированными и относительно ритмичными движениями («ритмичная хорея»). Поэтому указанный гиперкинез в настоящее время рассматривают как особую разновидность *стереотипий* [37]

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, кряхтение, пыхтение) [27].

По мере генерализации гиперкинез может охватывать мышцы туловища и конечностей, но и в этих случаях он первично вовлекает оральную область. Лишь в редких случаях ПД протекает без вовлечения мышц лица. Больной может раскачиваться или вращать туловище из стороны в сторону. Иногда наблюдаются произвольные движения тазом, имитирующие половой акт (*копуляторная дискинезия*).

Движения в конечностях могут быть как двусторонними (асимметричными или симметричными), так и односторонними. Больные совершают ритмичное сгибание и разгибание кистей, ритмично постукивают носком или пяткой о пол, разгибают и сгибают большие пальца стопы. У многих больных наблюдаются более сложные стереотипные движения, например потирание рук, поглаживание головы, застегивание и расстегивание пуговиц на одежде, движения пальцев, имитирующие игру на

пианино или гитаре и т.д. Иногда движения в конечностях имеют хореоатетоидный или дистонический характер, реже напоминают тики или баллизм [27].

Весьма своеобразны изменения ходьбы. Причуждливость ходьбе придают повторяющиеся хореоформные подергивания нижних конечностей, неритмичные сгибания и разгибания в коленных суставах, форсированные, кажущиеся нелепыми движения рук, неожиданные переходы на широкий шаг. Остановившись, больной переминается с ноги на ногу или, высоко поднимая ноги, имитирует ходьбу («марш на месте»).

Больные с ПД могут непрерывно находиться в движении, но, в отличие от больных с акатизией, они не испытывают внутреннего дискомфорта, заставляющего их двигаться (псевдоакатизия). Более того, многие больные не замечают и отрицают наличие каких бы то ни было избыточных насильственных движений. В то же время у части больных с ПД отмечаются локальные болевые ощущения в оральной и генитальной областях, которые уменьшаются под действием тех же средств, что и сам гиперкинез, и могут рассматриваться как своеобразный сенсорный компонент ПД.

ПД плохо поддается лечению, 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 важное значение имеет раннее распознавание ПД, поскольку при своевременных мерах возможно полное обратное развитие гиперкинеза [16].

Наиболее эффективная мера при ПД – отмена вызвавшего ее нейролептика. Однако она возможна лишь в тех случаях, когда больной не страдает хроническим психотическим расстройством. 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. У остальных больных дискинезия имеет стойкий характер. Спонтанная ремиссия более вероятна в первые 2 года после отмены препарата, но возможна и в более отдаленные сроки (спустя 5 лет и более). Чем короче был курс лечения, тем больше вероятность регресса гиперкинеза. Вероятность ремиссии зависит также от возраста (у больных моложе 60 лет вероятность ремиссии в 3 раза выше, чем у пожилых лиц), характера гиперкинеза (дистонический гиперкинез обычно имеет более стойкий характер, чем другие формы ПД), но не зависит от его тяжести [15].

Усиление гиперкинеза после отмены препарата рождает искушение вновь назначить то же средство. Однако ухудшение при отмене нейролептика носит временный характер, тогда как при продолжении его приема в той же дозе шансы на спонтанное восстановление в будущем значительно снижаются. После наступления спонтанной ремиссии повторное назначение нейролептика может привести к рецидиву. Если большой одновременно принимает несколько препаратов, помимо нейролептика, необходимо отменить и другие средства, способные вызвать сходный гиперкинез. Как правило, следует прекратить прием и холинолитиков, которые могут усиливать гиперкинез.

У больных шизофренией и другими психиатрическими заболеваниями, нуждающихся в постоянном приеме нейролептиков, при появлении признаков ПД рекомендуют заменить его нейролептиком иного класса, в частности производными бензамида (сульпиридом или тиапридом) или атипичным нейролептиком (клозапином, оланзапином, кветиапином и др.) [16]. У большинства больных гиперкинез, достигнув определенного уровня, в дальнейшем не нарастает, поэтому в легких или умеренных случаях в принципе возможно продолжение терапии тем же препаратом, но в более низкой дозе (если она, разумеется, оказывает адекватный антипсихотический эффект). Даже на фоне продолжения приема того же нейролептика (особенно если его дозу удастся снизить) вслед за периодом некоторого усиления гиперкинеза возможно его ослабление. Однако зачастую, если препарат не удается отменить, гиперкинез стойко персистирует и даже усиливается, уменьшаясь лишь при увеличении дозы нейролептика. При этом возникает порочный круг, так как для устранения гиперкинеза требуются все более высокие дозы нейролептика.

В связи с этим более предпочтительным представляется переход на атипичный нейролептик. Показано, что атипичные нейролептики благодаря менее значительному блокирующему действию на D₂-рецепторы стриатума значительно реже вызывают экстрапирамидные побочные эффекты, чем традиционные нейролептики. Поэтому замена традиционного нейролептика на атипичный может создавать условия для спонтанного восстановления функции базальных ганглиев. Более того, с помощью МРТ показано, что на фоне приема атипичных нейролептиков отмечается уменьшение объема базальных ганглиев, т. е. может происходить регресс структурных изменений, вызванных длительным приемом традиционных нейролептиков.

Дополнительный аргумент в пользу назначения сульпирида или атипичных нейролептиков (особенно клозапина и оланзапина) – их антидискинетическое действие. В связи с этим их иногда используют и в тех случаях, когда психический статус больных не требует назначения нейролептиков, однако другие препараты для лечения ПД оказываются малоэффективными. Эффект атипичных нейролептиков проявляется постепенно в течение нескольких недель и требует тщательного титрова-

ния дозы с учетом как психического статуса, так и выраженности гиперкинеза. В подобной ситуации возможно также назначение более активного нейролептика, например галоперидола, в минимальной эффективной дозе. Важное значение имеет и адекватная коррекция первичного аффективного расстройства, особенно депрессии.

Учитывая возможную патогенетическую роль окислительного стресса в повреждении нейронов базальных ганглиев, в комплекс лечения следует включать витамин Е начиная с 400 ЕД 2 раза в день до 1000 ЕД 2 раза в день (в среднем 1600 ЕД/сут). Препарат следует назначить как минимум на 3 месяца, так как в течение этого срока может проявиться его антидискинетическое действие. Может быть полезным и назначение амантадина (ПК-Мерца), блокирующего глутаматергическую передачу.

Если указанные меры не принесли достаточного эффекта, дополнительно назначают симптоматические средства, выбор которых определяется ведущим типом гиперкинеза. Следует отметить, что эти препараты в лучшем случае оказывают умеренный эффект, как правило, лишь в сочетании с нейролептиком, но обычно малоэффективны, когда нейролептическая терапия полностью отменяется. При стереотипиях и хореоформном гиперкинезе чаще других эффективны центральные симпатолитики и препараты, усиливающие ГАМКергическую передачу.

В западноевропейских странах для лечения ПД широко используют тетрабеназин 25–50 мг 2–3 раза в день (максимум до 200 мг/сут) [25]. В нашей стране этот препарат находится в процессе регистрации.

Из ГАМКергических средств используют клоназепам 0,5–8 мг/сут, баклофен 30–100 мг/сут, вальпроат натрия 600–1200 мг/сут, а в последние годы также габапентин 900–2400 мг/сут и прегабалин 150 мг/сут.

Иногда удается добиться улучшения с помощью средств, усиливающих холинергическую передачу: предшественников ацетилхолина (цитиколин, холина альфосцерат), антихолинэстеразных препаратов центрального действия.

Особые трудности возникают при комбинации ПД с паркинсонизмом: антидискинетические средства (нейролептики, резерпин) могут усиливать паркинсонизм, а антипаркинсонические (например, холинолики) – усиливать дискинезию. В этих случаях следует искать компромисс, в первую очередь воздействуя на более выраженное расстройство, приносящее больному наибольшие неудобства.

Литература

1. Арзуманян Э.Б. О нейролептическом паркинсонизме и поздней дискинезии и методах фармакологической коррекции этих патологически состояний // Журнал невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1985. – Т. 85, вып. 2. – С. 269–273.
2. Голубев В.Л. Поздняя дискинезия (обзор зарубежной литературы) // Неврологический журнал. – 2001. – № 1. – С. 48–55.

3. Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии. – М.: Медицина, 1995. – 222 с.
4. Шток В.Н., Левин О.С., Фёдорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. – М., 1998. – 128 с.
5. Шток В.Н., Левин О.С. Лекарственные экстрапирамидные расстройства // В мире лекарств. – 2000. – № 4. – С. 17–21.
6. Bernstein J.G. Serotonin syndrome. In: A.B. Joseph, R.R. Young (eds.). Movement disorders in neurology and neuropsychiatry. Blackwell Science, 1999. – P. 426–433.
7. Buckley P.F., Hutchinson M. Neuroleptic malignant syndrome // J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995. – V. 58. – P. 271–273.
8. Burke R. Neuroleptic-induced tardive dyskinesia variants. In: A.E. Lang, W.J. Weiner (eds.). Drug-induced movement disorders. Mt. Kisco: Futura, 1992. – P. 167–198.
9. 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.
10. Cardoso F.E., Jankovic J. Cocaine-related movement disorders // Mov. Disord., 1993. – V. 8. – P. 175–178.
11. Chakos M., Shirakawa O., Lieberman J. et al. Striatal enlargement in rats chronically treated with neuroleptic // Biol. Psychiatry, 1998. – V. 44. – P. 765–684.
12. Comella C. Drug-induced movement disorder. In: G. Sawle (ed). Movement disorders in clinical practice. Oxford, 1999. – P. 73–92.
13. Fahn S., Burke R. Tardive dyskinesia and other neuroleptic-induced syndromes. In: L. Rowland (ed.) Merritt's textbook of neurology. 9th ed. Williams & Wilkins, 1995. – P. 733–736.
14. FitzGerald P.M., Jankovic J. Tardive oculogyric crises // Neurology, 1989. – V. 39. – P. 1434–1437.
15. Gardos G., Casey D.E., Cole J.O. et al. Ten-year outcome of tardive dyskinesia // Am. J. Psychiatry, 1994. – V. 151. – P. 836–841.
16. Gardos G. Managing antipsychotic-induced tardive dyskinesia // Drug Saf, 1999. – V. 20. – P. 187–193.
17. Gerhard A.L., Joseph A.B. Withdrawal dyskinesia. In: A.B. Joseph, R.R. Young (eds). Movement disorders in neurology and neuropsychiatry. Blackwell Science, 1999. – P. 69–74.
18. Gershanic O.S. Drug-induced dyskinesias. In: J. Jankovic, E. Tolosa (eds). Parkinson's disease and movement disorders. 3rd ed. – Baltimore. Williams & Wilkins, 1998. – P. 579–599.
19. Gimenez-Roldan S., Mateo D., Bartolome P. Tardive dystonia and severe tardive dyskinesia // Acta Psychiatr. Scand., 1985. – V. 71. – P. 488–494.
20. Gunne 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.
21. Gurrera R.J. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome // Am J Psychiatry, 1999. – V. 156. – P. 169–180.
22. Hamilton M.S., Opler L.A. Akathisia, suicidality and fluoxetine // Am. J. Psychiatry, 1992. – V. 53. – P. 401–406.
23. Haskovec L. Akathisia // Arch. Bohemes. Med. Clin., 1902. – V. 3. – P. 193–200.
24. Hermesh H., Aizenberg D., Weizman A. et al. Risk for definite neuroleptic malignant syndrome. a prospective study in 223 consecutive in-patients // Br. J. Psychiatry, 1992. – V. 161. – P. 254–257.
25. Jankovic J. Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders // Clin. Neuropharmacol., 1995. – V. 18. – P. 197–214.
26. Kang U.J., Burke R.E., Fahn S. Natural history and treatment of tardive dystonia // Mov. Disord., 1986. – V. 1. – P. 193–208.
27. Khot V., Egan M.F., Hyde T.M., Wyatt R.J. Neuroleptics and classic tardive dyskinesia. In: A.E. Lang, W.J. Weiner (eds). Drug-induced movement disorders. Mt. Kisco: Futura, 1992. – P. 121–166.
28. Klawans H.L., Tanner C.M., Goetz C.G. Epidemiology and pathophysiology of tardive dyskinesia // Adv. Neurol., 1988. – V. 49. – P. 185–197.
29. Lang A.E. Akathisia and the restless syndrome. In: J. Jankovic, E. Tolosa (eds). Parkinson's disease and movement disorders. 2nd ed. – Baltimore. Williams & Wilkins, 1993. – P. 399–419.
30. Marsden C.D., Mindham R.H., Mackay A.V. Extrapyramidal movement disorders produced by antipsychotic drugs. In: P.B. Bradley (ed). Psychopharmacology and treatment of schizophrenia. Oxford Univ Pr, 1986.
31. Ovsiew F., Meador K.J., Sethi K. Verapamil for severe hyperkinetic movement disorders // Mov Disord., 1998. – V. 13. – P. 341–344.
32. Ross R.T. Drug-induced parkinsonism and other movement disorders // Le J. Canadien des Sciences Neurologiques, 1990. – V. 17. – P. 155–162.
33. 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 neuropsychiatry. Blackwell Science, 1999. – P. 84–88.
34. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: part I. Acute akathisia // Schizophr. Bull., 1996. – V. 21. – P. 431–449.
35. Sakkas P., David J.M., Janicak P.G. et al. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol. Bull., 1991. – V. 27. – P. 381–384.
36. Sexson W.R., Barak Y. Withdrawal emergent syndrome in an infant associated with maternal haloperidol therapy // J. Perinatol., 1989. – V. 9. – P. 170–172.
37. Stacy M., Cardoso F., Jankovic J. Tardive stereotypy and other movement disorders in tardive dyskinesias // Neurology, 1993. – V. 43. – P. 937–941.
38. Stacy M., Jankovic J. Tardive tremor // Mov. Disord., 1992. – V. 7. – P. 53–57.
39. Thomas P., Maron M., Rasclé C., et al. Carbamazepine in the treatment of neuroleptic malignant syndrome // Biol. Psychiatry, 1998. – V. 43. – P. 303–305.
40. Wojcik J.D., Falk W.E., Fink J.S. et al. A review of 32 cases of tardive dystonia // Am. J. Psychiatry, 1991. – V. 148. – P. 1055–1059.

Drug dyskinesia

O.S. Levin

Department of neurology, RMAPO
Center extrapyramidal diseases

Side effects of medicines is one of the most frequent causes extrapyramidal movement disorders in clinical practice. Most often problems are caused by drugs that modify the activity of dopaminergic systems: dopamine means (primarily drug levodopa) or blocker of dopamine receptors, primarily the brain. Considered separately dyskinesia induced by levodopa preparations. Less extrapyramidal disorders caused by means of, mainly affecting serotonergic, noradrenergic or other neurotransmitter systems.

Keywords: extrapyramidal disorder, drug akathisia, parkinsonism, tremor.