

ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ БИПЕРИДЕНА ДЛЯ ТЕРАПИИ АКАТИЗИИ: ОТКРЫТОЕ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ¹

Ш. Хиросэ^а, К.Р. Эшби^б

^аПсихиатрическая больница префектуры Фукуи, Япония;

^бУниверситет Св. Джона

Акатизия является распространенным побочным эффектом антипсихотической терапии [7, 19, 24]. Последнее время частота встречаемости лекарственной акатизии несколько снизилась ввиду широкого применения атипичных антипсихотиков [8, 13, 27], но и они способны вызывать данное нежелательное явление. Обычно акатизия представляет собой сочетание субъективно переживаемого беспокойства и объективной неусидчивости [1]. Акатизия является мучительным для пациента побочным эффектом [14] и требует как можно более быстрой коррекции. Однако зачастую никаких мер для лечения акатизии не принимается, поскольку а) ее трудно диагностировать [21, 31], б) она попросту игнорируется и в) ее путают с возбуждением, тревогой или экстазацией психотической симптоматики [3, 9, 15, 21, 22, 26, 28, 29, 32]. К сожалению, в последнем случае нередко увеличивают дозу антипсихотика, что приводит только к ухудшению состояния пациента. Поэтому в спорных случаях, перед тем, как произойдет смена терапии, требуется дифференциальный диагноз. Так, положительный ответ на терапию корректирующими акатизию препаратами может явиться решающим для дифференциальной диагностики симптомов акатизии или обострения психоза.

Для борьбы с акатизией традиционно используется несколько подходов: отмена препарата, снижение дозы или перевод на другой антипсихотик [6]. Однако, если состояние пациента не позволяет применить один из выше перечисленных способов, назначают корректоры акатизии, такие как бета-блокаторы, антихолинергические средства или бензодиазепины [5, 26]. Существенное значение представляет собой время наступления терапевтического эффекта данных средств. Например, акатизия может оставаться на протяжении нескольких дней

или недели после снижения дозы антипсихотика или его отмены [6]. Бета-блокаторы, которые как считается, оказывают наиболее быстрое среди пероральных средств действие на акатизию, оказывают действие в срок от нескольких часов до двух суток [5, 17]. Несмотря на то, что внутривенное введение диазепам [12] оказывает быстрый эффект, это не может помочь при дифференциальной диагностике возбуждения и неусидчивости при акатизии от тревоги при других психиатрических состояниях.

Одним из наиболее быстрых путей коррекции акатизии является назначение антихолинергического средства биперидена в виде внутримышечной инъекции [28]. Однако пациенты, переживающие острую акатизию, требуют еще более быстрого избавления от этого нежелательного явления. Существует потребность в терапевтическом решении данной проблемы, особенно в отношении амбулаторных больных. Таким образом, внутривенный способ введения биперидена может оказаться предпочтительным, поскольку теоретически будет производить быстрое облегчение симптомов акатизии и являться хорошим диагностическим средством.

В литературе имеются данные, что не было получено существенной разницы при внутривенном и внутримышечном назначении биперидена при терапии лекарственного паркинсонизма [2, 20]. Однако другие авторы [10, 16, 18] сообщают о практически немедленном наступлении эффекта после внутривенного введения 5 мг биперидена при лечении экстрапирамидных расстройств, с наступлением максимального эффекта через 5 минут после инъекции. Что же касается акатизии, то сообщается, что терапевтический эффект развивается через 20–60 минут после внутримышечного введения биперидена [28]. Однако существует очень мало сведений о применении внутривенного вливания биперидена для лечения акатизии [11, 16, 26].

В настоящей статье приводятся данные об эффективности терапии лекарственной акатизии при помощи внутривенного и внутримышечного введе-

¹ Расширенный реферат статьи Hirose S., Ashby C.R. Intravenous biperiden in akathisia: an open pilot study // Int. J. Psychiatr. Med. 2000. Vol. 30, N 2. P. 185–194.

ния раствора биперидена. Данное исследование проводилось в виде открытого клинического испытания в психиатрической больнице префектуры Фукуи в июле 1998 – декабре 1999 годов. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, удовлетворяли критериям диагноза шизофрении в соответствии с диагностическим и статистическим руководством DSM-IV [1] и являлись пациентами одного из авторов (Ш.Хиросэ) на протяжении указанного периода. Среди пациентов (как стационарных, так и амбулаторных) было 12 мужчин и 11 женщин возраста от 19 до 60 лет. Пациенты отбирались последовательно по мере развития акатизии вслед за назначением антипсихотических средств. Более того, эти пациенты нуждались в быстром купировании неусидчивости. Пациенты с легкой формой акатизии, которые не требовали быстрого облегчения побочного действия, не включались в исследование, как и пациенты с закрытоугольной глаукомой, нарушениями сердечного ритма или гипертрофией простаты.

Состояние острой лекарственной акатизии определялось в соответствии с критериями Приложения DSM-IV. 17 пациентов получали внутривенный бипериден, остальные 6 пациентов получали препарат внутримышечно. После наступления острой лекарственной акатизии 1 мл раствора, содержащий 5 мг биперидена, вводился в среднюю кубитальную вену в течение 2-х минут. Такая доза была выбрана для сравнения с другими исследованиями [28, 29], в которых также применялось такая же дозировка препарата. Все 23 пациента получили инъекцию биперидена в течение 24 часов после развития акатизии. Выраженность симптомов акатизии оценивалась авторами при помощи шкалы акатизии Barnes (BARS) [4]. После инъекции пациентам предлагалось сообщать о субъективном ощущении неусидчивости каждые 30 секунд. Время наступления эффекта определялось моментом, когда пациент впервые подтверждал облегчение чувства внутреннего беспокойства, то есть снижение по подшкале субъективного беспокойства BARS на 1 балл. Время наступления максимального эффекта определялось временем, когда пациент впервые подтверждал полное отсутствие чувства неусидчивости (0 баллов по шкале BARS). Объективные движения не учитывались как показатель наступления эффекта лечения акатизии, поскольку данные движения могут быть менее заметны в условиях эксперимента [6, 23, 30]. Также, у всех пациентов до и после инъекции измерялось артериальное давление и частота сердечных сокращений. Пациентам предлагалось сообщать испытывают ли они какие-либо нежелательные явления.

Среднее время наступления эффекта и время максимального эффекта в отношении симптомов акатизии после внутривенного и внутримышечного введения биперидена, указаны в таблице. Период наступления эффекта при внутривенном введении биперидена был на 28 минут короче, чем при внутримышеч-

ном пути введения ($p < 0,05$). Среднее время достижения максимального эффекта также было существенно короче (на 40 минут) при внутривенном способе введения, чем при внутримышечном ($p < 0,05$). Полное подавление или облегчение симптомов акатизии продолжалось, как минимум, 4 часа у 17 пациентов, получавших бипериден внутривенно.

Шесть пациентов сообщили о нежелательных явлениях. Наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты после внутривенного введения биперидена включали в себя легкую спутанность, сонливость, учащенное сердцебиение, головокружение, ксеростомию. Все побочные действия самостоятельно разрешились через несколько часов и не имели серьезных клинических последствий. У некоторых пациентов наблюдалось изменение артериального давления и пульса ($\pm 5-20$ мм.рт.ст.; $\pm 5-25$ уд./мин. соответственно); данные показатели вернулись к исходному уровню через несколько часов и также не имели серьезных клинических последствий.

После внутримышечного назначения биперидена акатизия была полностью купирована у 3 из 6 пациентов, получавших бипериден внутримышечно. Двое пациентов сообщили о сонливости и ксеростомии, которые были мало беспокоящими и транзиторными.

Авторы приводят 2 клинических случая, иллюстрирующих эффективность внутривенного введения биперидена в дозе 5 мг у больных с обострением шизофрении. У пациентов развивалась острая акатизия после возобновления антипсихотической терапии (рисперидон 12 мг/сут) или повышения нейролептической нагрузки (галоперидол до 12 мг/сут). Вслед за купированием мучительной для пациентов неусидчивости, происходила коррекция доз антипсихотиков и назначение кратного приема биперидена (9 мг/сут) внутрь. Во втором случае также потребовалось присоединение транквилизатора.

Обсуждая полученные результаты, авторы ссылаются на работу W.M.Braude и соавт. [6], в которой указывается, что антихолинергические препараты являются наиболее эффективным средством лечения лекарственной акатизии у пациентов с сопутствующим паркинсонизмом по сравнению с пациентами без паркинсонизма. Однако, как отмечается, в исследовании W.M.Braude антихолинергические препараты назначались *per os*. В настоящем исследовании бипериден, введенный парентерально, был эффективен при лечении лекарственной акатизии как у пациен-

Время наступления эффекта и время развития максимального действия биперидена

Путь введения	Время развития эффекта	
	Начало, мин.	Максимум, мин.
В/в (n=17)	1,6±1,9	9,2±6,0
В/м (n=6)	30,5±5,9	50,0±7,3

тов с паркинсонизмом, так и без него. Таким образом, терапевтический эффект при парентеральном введении может отличаться от приема биперидена внутрь.

В данном исследовании были отмечены существенные различия эффективности препарата в зависимости от пути введения. Такое же существенное различие во времени достижения терапевтического эффекта наблюдалось и при лечении лекарственного паркинсонизма [10, 16, 18]. Авторы не дают объяснения данному факту, однако предполагают, что в основе этих различий лежат фармакокинетические и фармакодинамические факторы. Например, такое различие могла бы объяснить концентрация биперидена в плазме, что, возможно, следует учитывать в будущих исследованиях.

Результаты приводимого исследования демонстрируют, что при внутривенном введении бипериден оказывает воздействие на акатизию существенно быстрее, чем введенный внутримышечно. Таким образом, при отсутствии противопоказаний, таких как закрытоугольная глаукома, внутривенное введение раствора биперидена может быть эффективно, когда пациенту требуется быстрое облегчение симптомов акатизии.

По наблюдению авторов, все пациенты, нуждающиеся в купировании симптомов острой акатизии, без раздумий соглашались на внутривенное введение

биперидена, возможно, в связи с тем, что дисстресс при акатизии является «чуждым Эго» [29], и пациенты стремились к быстрому облегчению страданий. Наблюдавшиеся нежелательные явления были слабо выраженными и транзиторными и не имели клинически значимых последствий. Более того, клинический эффект значительно превосходил побочные действия, то есть соотношение риск/выгода было приемлимым. Возможно, пожилым пациентам следует назначать дозы ниже 5 мг, поскольку именно они наиболее чувствительны к побочным действиям биперидена. Следует отметить, что в настоящее исследование не были включены пациенты с закрытоугольной глаукомой, нарушениями сердечного ритма и гипертрофией простаты. Нельзя забывать, что это было открытое исследование на малой выборке пациентов.

Имеются данные об эффективности внутримышечного применения биперидена в дозе 5 мг с дифференциально-диагностической целью [28]. Данное исследование не преследовало целей дифференциальной диагностики сложных случаев акатизии от других состояний, встречающихся в психиатрической практике. При этом авторы указывают, что для выработки рекомендаций по внутривенному применению биперидена следует проводить плацебо-контролируемые исследования на большей выборке пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. Washington, D.C.: APA, 1994.
2. Ayd F.J. Drug-induced extrapyramidal reactions: Their clinical manifestations and treatment with akineton // *Psychosomatics*. 1960. Vol. 1. P. 2–8.
3. Ayd F.J. The present status of akathisia // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1992. Vol. 180, N 3. P. 208–209.
4. Barnes T.R.E. A rating scale for drug-induced akathisia // *Br. J. Psychiatr.* 1989. Vol. 154. P. 672–676.
5. Blaisdell G.D. Akathisia: A comprehensive review and treatment summary // *Pharmacopsychiatry*. 1994. Vol. 27. P. 139–146.
6. Braude W.M., Barnes T.R., Gore S.M. Clinical characteristics of akathisia. A systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions // *Br. J. Psychiatr.* 1983. Vol. 143. P. 139–150.
7. Casey D.E. Motor and mental aspects of extrapyramidal syndromes // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995. Vol. 10, Suppl. 3. P. 105–114.
8. Dawkins K., Lieberman J.A., Lebowitz B.D., Hsiao J.K. Antipsychotics: Past and future. National institute of mental health division of services and intervention research workshop, July 14, 1998 // *Schizophr. Bull.* 1999. Vol. 25, N 2. P. 395–405.
9. Drake R.E., Sederer L.I. The adverse effects of intensive treatment of chronic schizophrenia // *Compr. Psychiatr.* 1986. Vol. 27, N 4. P. 313–326.
10. Eckmann F. Zur Behandlung neurileptisch bedingter grobmotorischer extrapyramidaler Syndrome // *Ther. d. Gegenw.* 1963. Bd. 102, S. 349–356.
11. Fleischhacker W.W., Roth S.D., Kane J.M. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1990. Vol. 10, N 1. P. 12–21.
12. Gagrat D., Hamilton J., Belmaker R.H. Intravenous diazepam in the treatment of neuroleptic-induced acute dystonia and akathisia // *Amer. J. Psychiatr.* 1978. Vol. 135, N 10. P. 1232–1233.
13. Holloman L.C., Marder S.R. Management of acute extrapyramidal effects induced by antipsychotic drugs // *Amer. J. Hlth Syst. Pharm.* 1997. Vol. 54. P. 2461–2477.
14. Kalinowsky L.B. Appraisal of the “tranquilizers” and their influences on other somatic treatment in psychiatry // *Amer. J. Psychiatr.* 1958. Vol. 115. P. 294–300.
15. Kaplan H.I., Sadock B.J. Comprehensive textbook of psychiatry VI. 6 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
16. Kline N.S., Mason B.T., Winick L. Biperiden (Akineton): Effective prophylactic and therapeutic anti-parkinsonian agent // *Cur. Ther. Res. Clin. Exp.* 1974. Vol. 16, N 8. P. 838–843.
17. Lipinski J.F., Jr., Zubenko G.S., Cohen B.M., Barreira P.J. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia // *Amer. J. Psychiatr.* 1984. Vol. 141, N 3. P. 412–415.
18. Madalena J.C. Ensaio Preliminares com o biperideno Injetavel no Tratamento Neurodislepticas Induzidas por Drogas Neurolepticas // *Apresentado no IX Congresso Nacional de Neurologia, Psiquiatria e Higiene Mental*. 1969, Rio: 6–11.
19. Malhotra A.K., Litman R.E., Pickar D. Adverse effects of antipsychotic drugs // *Drug Safety*. 1993. Vol. 9, N 6. P. 429–436.
20. Medina C., Kramer M.D., Kurland A.A. Biperiden in the treatment of phenothiazine-induced extrapyramidal reactions // *JAMA*. 1962. Vol. 15. P. 1127–1129.
21. Ratey J.J., Salzman C. Recognizing and managing akathisia // *Hosp. Com. Psychiatr.* 1984. Vol. 35, N 10. P. 975–977.
22. Sachdev P., Loneragan C. The present status of akathisia // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1991. Vol. 179, N 7. P. 381–391.
23. Sachdev P.A. Rating scale for acute drug-induced akathisia: Development, reliability, and validity // *Biol. Psychiatr.* 1994. Vol. 35. P. 263–271.
24. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia // *Schizophr. Bull.* 1995. Vol. 21, N 3. P. 431–461.
25. Simpson G.M., Angus J.W.S. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr. Scand.* 1970. Vol. 212, Suppl. P. 11–19.
26. Tonda M.E., Guthrie S.K. Treatment of acute neuroleptic-induced movement disorders // *Pharmacotherapy*. 1994. Vol. 14, N 5. P. 543–560.
27. Umbricht D., Kane J.M. Medical complications of new antipsychotic drugs // *Schizophr. Bull.* 1996. Vol. 22, N 3. P. 475–483.
28. Van Putten T., Mutalipassi L.R., Malkin M.D. Phenothiazine-induced decompensation // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1974. Vol. 30, N 1. P. 102–105.
29. Van Putten T. The many faces of akathisia // *Compr. Psychiatr.* 1975. Vol. 16, N 1. P. 43–47.
30. Van Putten T., Marder S.R. Toward a more reliable diagnosis of akathisia // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1986. Vol. 43, N 10. P. 1015–1016.
31. Van Putten T., Marder S.R. Behavioral toxicity of antipsychotic drugs // *J. Clin. Psychiatr.* 1987. Vol. 48, Suppl. P. 13–19.
32. Weiden P.J., Mann J.J., Haas G., Mattson M., Frances A. Clinical nonrecognition of neuroleptic-induced movement disorders: A cautionary study // *Amer. J. Psychiatr.* 1987. Vol. 144, N 9. P. 1148–1153.

ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ БИПЕРИДЕНА ДЛЯ ТЕРАПИИ АКАТИЗИИ: ОТКРЫТОЕ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ш. Хиросэ, К.Р. Эшби

Акатизия, как нежелательное явление при антипсихотической терапии, является мучительным и плохо переносимым пациентами побочным эффектом. Известно, что внутримышечное введение раствора биперидена является относительно быстрым и эффективным средством терапии акатизии. Однако внутривенный путь введения биперидена может оказывать более быстрое действие.

Методы. В настоящее исследование были включены 23 пациента с диагнозом шизофрения в соответствии с критериями DSM-IV, у которых была диагностирована лекарственная акатизия (DSM-IV). По мере развития акатизии пациентам производилась внутривенная (17 чел.) или внутримышечная (6 пациентов) инъекция 5 мг раствора биперидена. Терапевтический эффект оценивался при помощи шкалы акатизии Barnes (BARS). Результаты. При внутривенном введении бипери-

дена эффект развивался и достигал максимума через 1,6 мин (СО=1,9) и 9,2 мин (СО=6,0) соответственно. Более того, на высоте эффекта симптомов акатизии не отмечалось ни у одного пациента. Побочные эффекты были незначительными и транзиторными. При внутримышечном введении биперидена эффект развивался и достигал максимума через 30,5 мин (СО=5,9) и 50 мин (СО=7,4) соответственно.

Выводы. Таким образом, при внутривенном введении биперидена эффект развивался, в среднем, на 40 минут быстрее. Результаты исследования позволяют предположить, что назначение 5 мг биперидена внутривенно может использоваться для терапии пациентов с острой лекарственной акатизией.

Ключевые слова: лекарственная акатизия, бипериден, внутривенное введение.

INTRAVENOUS BIPERIDEN IN AKATHISIA: AN OPEN PILOT STUDY

Sh. Chirose, C.R. Ashby

Antipsychotic-induced akathisia can be distressing and unendurable for prolonged periods. It has been shown that intramuscular biperiden is a relatively rapid and effective treatment for akathisia. However, the intravenous administration of biperiden may provide a more rapid effect, although this remains to be definitively proven.

Method: The subjects obtained for this study met the diagnostic criteria for schizophrenia as defined by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). The therapeutic effect of i.v. and i.m. biperiden was studied in an open clinical trial in twenty-three (12 male and 11 female) patients who developed antipsychotic-induced acute akathisia as defined by the research criteria of the DSM-IV. Following the development of akathisia, 5 mg of biperiden was intravenously injected in seventeen patients and intramuscularly in six patients. The therapeutic effect of biperiden on akathisia was clinically assessed by using the rating scale of Barnes.

Results: Following i.v. administration of biperiden, the mean time to onset and maximum effect occurred 1.6 (SD = 1.9) and 9.2 minutes (SD = 6.0), respectively. Furthermore, at the time of maximal effect, akathisia was completely ameliorated in all patients. The side effects reported were mild and transient. Following i.m. administration, the mean time to onset and maximum effect were 30.5 (SD = 5.9) and 50 minutes (SD = 7.4), respectively. Thus, the time to maximal effect was significantly less (40 minutes) after i.v. compared to i.m. administration.

Conclusion: These results suggest that i.v. administration of 5 mg of biperiden could be used to provide a rapid and effective treatment for patients with severe akathisia.

Key words: antipsychotic drug-induced akathisia, biperiden, intravenous injection.

Автор для переписки:

Shigehiro Hirose, M.D. – Fukui Prefectural Mental Hospital 2–12–1 Yotsui Fukuishi, Fukui, Japan