

БИПЕРИДЕН (АКИНЕТОН) – КОРРЕКТОР ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ, ЭФФЕКТИВНЫЙ В ОТНОШЕНИИ СИАЛОРЕИ

О. О. Папсуев

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

Бипериден (акинетон) на протяжении многих лет применяется в психиатрии в качестве корректора экстрапирамидных расстройств. По эффективности данный препарат близок к другому холинолитическому средству тригексифенидилу (циклодол), но отличается более «мягким» действием. Наличие инъекционной формы также является несомненным преимуществом биперидена и делает его совершенно необходимым при терапии пароксизмальных экстрапирамидных расстройств, а также при явлениях выраженной нейролепсии [5, 8, 10].

Последние годы в психиатрической литературе все большее внимание уделяется другому побочному явлению антипсихотической терапии – сиалорее (гиперсаливация, птиализм). Данное явление является характерным побочным действием клозапина (азалептин, лепонекс). Атипичный антипсихотик клозапин – наиболее широко применяемый препарат выбора при лечении резистентной к терапии шизофрении, а также расстройств, сопровождающихся агрессивным или суицидальным поведением [32, 34, 36, 51, 52]. Обладая активностью в отношении D1, D2, D3, D4, D5-дофаминовых рецепторов, $\alpha 1$ и $\alpha 2$ -адреналиновых, 5HT-серотониновых, H1-гистаминовых, M1, M2, M3, M4, M5-мускариновых (в том числе как частичный агонист) [24, 26, 38], клозапин связан с такими серьезными побочными эффектами, как агранулоцитоз, снижение судорожного порога, метаболический синдром, кардиомиопатия. Однако не меньшее клиническое значение имеют и другие нежелательные явления: гиперсаливация, сиалорея, снижение полового влечения, тахикардия, запоры [35]. Побочные эффекты психофармакотерапии негативным образом сказываются на комплаентности пациентов и ведут к отказу от терапии, по данным литературы, в 17–30% случаев [19, 27, 33].

Сиалорея является одним из наиболее распространенных побочных эффектов клозапина, который, по разным данным, встречается у 31–80% пациентов, принимающих клозапин [30, 41, 48, 53]. Следует отметить, что и другие психотропные средства с выраженным холиномиметическим действием могут ве-

сти к нарушениям процессов слюноотделения, среди них рисперидон, нитразепам, литий [17, 39].

В процессе слюнообразования главным образом задействованы 3 крупных железы внешней секреции: околоушная, подчелюстная и подъязычная, и несколько более мелких желез. В сутки у здорового человека выделяется от 800 до 1 500 мл слюны, а потенциально возможный объем суточной экскреции превышает 3,5 литра [17]. Активность слюнных желез регулируется как симпатической ($\alpha 2$ -адренорецепторы), так и парасимпатической нервной системой. Последняя отвечает именно за секрецию жидкой части слюны через активизацию преимущественно M3-мускариновых рецепторов. Однако регуляторное значение также имеют мускариновые рецепторы M1, M4. Описан и механизм центральной регуляции посредством ядер слюноотделительного центра, расположенного в продолговатом мозге, и связанным с вкусовым центром коры головного мозга [3, 44].

Патофизиологические механизмы сиалореи остаются неполностью изученными, возможно с этим связано, зачастую, парадоксальное влияние некоторых антипсихотиков на слюноотделение, однако описаны 3 возможных механизма:

1. Постсинаптическая α -адренергическая стимуляция, когда блокада $\alpha 1$ -адренорецепторов ведет к увеличению слюноотделения [13].

2. Холинергический путь, при котором стимуляция M4-мускариновых рецепторов ведет к увеличению слюноотделения, а блокирующее действие антипсихотиков на M1 и M3-мускариновые рецепторы – к ее уменьшению [11].

3. Нарушение процессов глотания как результат блокады рецепторов в глотке или мышцах, участвующих в акте глотания [49].

Также существуют и другие факторы, которые, возможно, связаны с явлениями лекарственной сиалореи. Среди них: нарушение вспомогательной ларингеальной перистальтики в ночные часы, блокада рецепторов в ротовой полости, отвечающих за обратную связь, что не запускает очередное сглатыва-

ние, нарушение циркадного ритма выделения слюны со смещением на ночные часы [12, 24, 40].

Последствия гиперсаливации имеют как медицинское, так и психосоциальное значение. Пациенты жалуются на мацерацию и раздражение кожи лица, что также может вести к дальнейшему инфицированию через микротрещины и снижению барьерной функции кожи. Профузная сialорея в сочетании с гиперсаливацией и снижением глоточной перистальтики может стать потенциально угрожающим жизни состоянием при развитии аспирационной пневмонии. Мокрая подушка, необходимость просыпаться для того, чтобы откашляться ведут к нарушениям ночного сна, и, как следствие, снижению дневной активности, появлению раздражительности, аффективным колебаниям. Частые вынужденные сглатывания слюны могут стать причиной симптоматической аэрофагии и нарушению нормальной работы желудочно-кишечного тракта. В литературе также описаны случаи лекарственно-го паротита при терапии клозапином [17, 29, 46].

Влажная одежда и ее неприятный запах как следствие обильного слюноотечения становятся мощным стигматизирующим фактором, ведущим к социальной изоляции, снижению самооценки, ограничению возможностей трудоустройства. При профузной сialорее пациенты вынуждены носить с собой платки или даже «плевательницу», что существенно снижает комплаентность к терапии, является раздражающим фактором, как для пациентов, так и для их близких, и в целом, снижает качество жизни [26, 37].

Терапевтические подходы к коррекции гиперсаливации делят на нефармакологические и фармакологические [41].

Нелекарственные методы включают в себя психообразование, обучение стратегиям поведения, «правильному» сглатыванию слюны (зажимая нос), выбор более высоких подушек для ночного сна, использование жевательной резинки и прочее [16]. Также важно соблюдать правила титрации клозапина, воздерживаясь от резкого повышения дозирования. Иногда следует рассмотреть возможность снижения дозы антипсихотика, что также может снизить проявления сialореи [20, 22].

Фармакологические методы коррекции слюноотечения, в свою очередь, подразделяются на адренергические, холинолитические и прочие.

Адренергический путь воздействия реализуется через центральные $\alpha 2$ -адреномиметики, клонидин и подобные препараты (лофексидин, гуанфацин, альфа-метилдопа, моксонидин). В литературе имеются достоверные сведения о клиническом применении только клонидина, лофексидина и гуанфацина, но предполагается, что и другие препараты из этой группы должны обладать схожим фармакологическим профилем. Тем не менее, применение альфа-адреномиметиков должно сопровождаться регулярным контролем артериального давления

и наблюдением за психическим состоянием ввиду риска эскалации психотической симптоматики или углубления депрессивных расстройств [41].

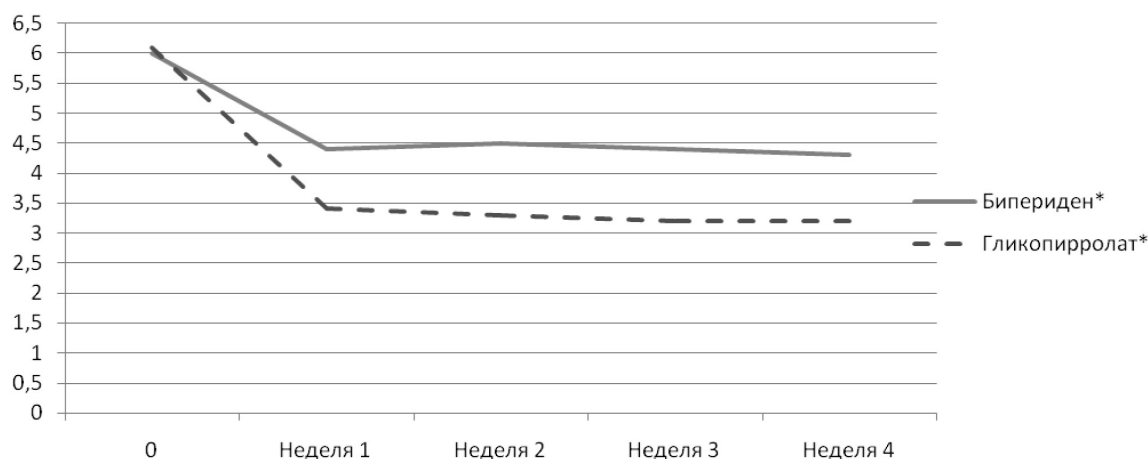
Значительно больше работ имеется по применению препаратов с холинолитическим действием, что, очевидно, обусловлено патофизиологическими механизмами сialореи. Имеются данные об успешном применении атропина в каплях, скополамином, бипериденом, тригексифенидилом, амитриптилином, гликопирролатом [7, 41, 42]. Однако достоверные данные для зарегистрированных в РФ препаратов, подтвержденные двойным слепым исследованием, имеются только для биперидена [14, 35]. Здесь следует указать на то, что средства из этой группы могут усугублять холинолитические побочные эффекты клозапина (констипация, задержка мочеиспускания, спазм аккомодации и др.), и должны применяться с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и гипертрофией предстательной железы.

Также применяются и препараты с различной химической структурой и механизмами действия. Среди них: $\alpha 1$ -адреноблокатор теразозин, $\beta 1$ -адреноблокаторы (пропранолол), H1-гистаминовые блокаторы (дефенгидрамина гидрохлорид), инъекции ботулинических токсинов А и В [31, 41]. Описан случай снижения слюноотечения при введении в схему терапии амисульприда [21].

В современной литературе, при общем недостатке объективизированных данных в отношении терапии клозапинзависимой сialореи, наиболее исследованным остается применение холинолитических средств, в частности биперидена [14, 35].

Среди всех разрешенных к применению в психиатрической практике холинолитических средств, бипериден обладает наибольшим сродством к M1-мускариновым рецепторам, равновесная константа диссоциации биперидена практически в 3 раза ниже таковой у тригексифенидила, а профиль к M2, M3, M4-рецепторам практически одинаков, за исключением M5-рецепторов, к которым сродство биперидена несколько выше [28]. Бипериден является центральным холиноблокатором, снижающим активность холинергических нейронов полосатого тела, чем обусловлено его широкое применение для коррекции экстрапирамидных расстройств в психиатрической практике. Более того, он также обладает мягкой периферической M-холиноблокирующей и ганглиоблокирующей активностью [2, 4, 9]. C. Bolden и соавт. полагают, что именно сочетание центрального и периферического действия биперидена способствует восстановлению адренергическо-холинергического баланса и компенсации чрезмерной активации слюнных желез через парасимпатическую нервную систему [15].

В литературе имеются данные клинических исследований, сопоставляющие эффективность тригексифенидила и биперидена для коррекции экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотической тера-



Эффективность применения биперидена и гликопирролата по шкале DRS¹

Примечания: ¹ – рисунок адаптирован для журнальной публикации [35], где по шкале Y: 2 – отсутствие слюнотечения, 9 – профузное слюнотечение; * – $p \leq 0,005$.

пии. До сих пор существенных различий в эффективности выявлено не было [1, 28]. Однако имеется ряд работ, характеризующих бипериден как препарат с более «мягким» фармакологическим профилем [1, 6].

Вопрос о возможности применения биперидена при клозапинзависимой сialорее возник после того, как несколько авторов сообщили об удачной терапии этим препаратом гипергидроза различной этиологии. Так С. Richardson и соавт. приводят клинический случай терапии гипергидроза у пациента, получавшего клозапин с бипериденом в дозе 6 мг/сут [45], С. Caffisch и соавт. сообщают о нескольких случаях редукции чрезмерного потоотделения у больных с опийной наркоманией, получающих заместительную терапию метадонем, после введения в схему биперидена в дозе от 2 до 4 мг/сут [18].

Ch. Liang и соавт. в 2010 году было проведено единственное контролируемое исследование, сопоставляющее возможности биперидена с гликопирролатом (не зарегистрирован в РФ), зарекомендовавшим себя как эффективное средство для лечения сialореи. Бипериден назначался в дозировке 4 мг/сут

в два приема. Эффективность действия в отношении слюнотечения оценивалась по шкале DRS (Drooling Rating Scale, 1988) [25, 50]. Улучшение симптоматики отмечалось уже к концу первой недели приема у больных, принимающих как гликопирролат, так и бипериден при статистически достоверном различии ($p \leq 0,005$) исходных и выходных значений по шкале DRS (рисунок). Безусловно, при назначении любых холинолитических средств, проникающих через гемато-энцефалический барьер, следует принимать во внимание их действие на когнитивные функции и избегать длительного неконтролируемого приема.

Таким образом, эмпирические данные говорят о результатах при применении нескольких групп лекарственных средств с разными механизмами действия, в разной степени активными в отношении гиперсаливации. Однако из существующего набора лекарственных средств имеются подтвержденные двойными слепыми клиническими исследованиями данные об эффективности только в отношении биперидена – известного и широко используемого психиатрами лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Бородин В.И., Чахова В.О. Акинетон или Циклодол? Научно обоснованный терапевтический выбор // Российский психиатрический журнал. 1998. N 6. С. 4–7.
2. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. М.: Медицина, 1974.
3. Агаджанян Н.А. Основы физиологии человека. 2-е издание, исправленное. М.: РУДН, 2001. 408 с.
4. Богдан А.Н. Возвращение Акинетона (краткий обзор) // Психиатрия и психофармакотерапия № 2. 2011 <http://www.consilium-medicum.com/magazines/special/article/20781>
5. Гурович И.Я. Побочные эффекты и осложнения нейролептической терапии // Новые психофармакологические препараты. М., 1970. С. 116–143.
6. Левин О.С., Шиндряева Н.Н., Аникина М.А. Лекарственный паркинсонизм // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, № 8. С. 76–81.
7. Левицкий Г.Н., Алехин А.В., Сердюк А.В. и соавт. Возможности медикаментозной терапии слюнотечения при болезни двигательного нейрона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105, № 3. С. 19–22.
8. Магалиф А.Ю. Принципы дифференцированного лечения экстрапирамидных побочных нарушений, вызываемых нейролептическими средствами: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1970. 359 с.
9. Малин Д.И. Побочные действия психотропных средств. М.: Вузовская книга, 2000.
10. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Медицина, 1996.
11. Bai Y.M., Lin C.C., Chen J.Y., Liu W.C. Therapeutic effect of pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study // J. Clin. Psychopharmacol. 2001. Vol. 21, N 6. P. 608–611.
12. Ben-Areyh H., Jungeman T., Szargel R. et al. Salivary flow-rate and composition in schizophrenic patients on clozapine: subjective reports and laboratory data // Biol. Psychiatr. 1996. Vol. 39. P. 946–949.
13. Berlan M., Montastruc J.L., Lafontan M. Pharmacological prospects for alpha 2-adrenoreceptor antagonist therapy // Trends Pharmacol. Sci. 1992. Vol. 13, N 7. P. 277–282.
14. Bird A.M., Smith T.L., Walton A.E. Current treatment strategies for clozapine-induced sialorrhea // Pharmacother. 2011. Vol. 45, N 5. P. 667–675.
15. Bolden C., Cusack B., Richelson E. Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992. Vol. 260, N 2. P. 576–580.
16. Bourgeois J.A., Drexler K.G., Hall M.J. Hypersalivation and clozapine // Hosp. Comm. Psychiatr. 1991. Vol. 42, N 11. P. 1174.

17. Boyce H.W., Bakheet M.R. Sialorrhea: a review of a vexing, often unrecognized sign of oropharyngeal and esophageal disease // *J Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 39, N 2. P. 89–97.
18. Caffisch C., Figner B., Eich D. Biperiden for excessive sweating from methadone // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160, N 2. P. 386–387.
19. Chow E.W., Collins E.J., Nuttall Se., Bassett A.S. Clinical use of clozapine in a major urban setting: one year experience // *J. Psychiatr. Neurosci.* 1995. Vol. 20, N 2. P. 133–140.
20. Cree A., Mir S., Fahy T. A review of the treatment options for clozapine-induced hypersalivation // *Psychiatr. Bull.* 2001. Vol. 25. P. 114–116.
21. Croissant B., Hermann D., Olbrich R. Reduction of side effects by combining clozapine with amisulpride: case report and short review of clozapine – induced hypersalivation // *Pharmacopsychiatry.* 2005. Vol. 38. P. 38–39.
22. Davydov L., Botts S.R. Clozapine-induced hypersalivation // *Ann. Pharmacother.* 2000. Vol. 34, N 5. P. 662–665.
23. Dorje F., Levey A.I., Brann M.R. Immunological detection of muscarinic receptor subtype proteins (m1–m5) in rabbit peripheral tissues // *Mol. Pharmacol.* 1991. Vol. 40, N 4. P. 459–462.
24. Frankenburg A.E. Clozapine update. Tufts University School of Medicine, Ninth Annual Psychopharmacology Update, Boston, 1991.
25. Gautam D., Heard T.S., Cui Y. et al. Cholinergic stimulation of salivary secretion studied with M1 and M3 muscarinic receptor single- and double-knockout mice // *Mol. Pharmacol.* 2004. Vol. 66, N 2. P. 260–267.
26. Grabowski J. Clonidine treatment of clozapine-induced hypersalivation // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992. Vol. 12, N 1. P. 69–70.
27. Grohmann R., Ruther E., Sassim N., Schmidt L.G. Adverse effects of clozapine // *Psychopharmacology.* 1989. Vol. 99, Suppl. 1. P. S101–S104.
28. Guthrie S.K., Manzey L., Scott D. et al. Comparison of Central and Peripheral Pharmacologic Effects of Biperiden and Trihexyphenidyl in Human Volunteers // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 20, N 1. P. 77–83.
29. Hinkes R., Quesada T.V., Currier M.B., Gonzalez-Blanco M. Aspiration pneumonia secondary to clozapine-induced sialorrhea // *Br. J. Psychiatry.* 1996. Vol. 169, N 3. P. 390–391.
30. Iqbal M.M., Rahman A., Husain Z. et al. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management // *Ann. Clin. Psychiatry.* 2003. Vol. 15, N 1. P. 33–48.
31. Kahl K.G., Trillenberger P., Kordon A. et al. Therapie der Clozapin-induzierten Hypersalivation mit Botulinum-Toxin // *B. Nervenarts.* 2005. Vol. 76. P. 205–208.
32. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison versus chlorpromazine // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1988. Vol. 45. P. 789–796.
33. Krivoy A., Malka L., Fischel T. et al. Predictors of Clozapine Discontinuation in Patients with Schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2011. Vol. 26, N 6. P. 311.
34. Lewis S.W., Barnes T.R., Davies L. et al. Randomized controlled trial of effect of prescript on of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2006. Vol. 32, N 4. P. 715–723.
35. Liang C.-S., Ho P.-S., Shen L.-J. et al. Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: A randomized, double-blind, crossover study // *Schizophr. Res.* 2010. Vol. 119. P. 138–144.
36. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Stroup T.S. et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163, N 4. P. 600–610.
37. Mier R.J., Bachrach S.J., Lakin R.C. et al. Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: a double-blind, dose-ranging study // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2000. Vol. 154. P. 1214–1218.
38. Nakamura T., Matsui M., Uchida K. et al. M (3) muscarinic acetylcholine receptor plays a critical role in parasympathetic control of salivation in mice // *J. Physiol.* 2004. Vol. 558. P. 561–575.
39. Panagiotidis P.T., Fountoulakis K.N., Siamuli M. et al. Risperidone-induced Sialorrhea responsive to biperiden treatment // *Sch. Res.* 2007. Vol. 93. P. 410–411.
40. Pearlman C. Clozapine, nocturnal sialorrhea, and choking // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1994. Vol. 14, N 4. P. 283.
41. Prahara S.K., Arora M., Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies // *Psychopharmacology.* 2006. Vol. 185, N 3. P. 265–273.
42. Prahara S.K., Arora M. Применение амитриптилина при терапии ночного энуреза и слюнотечения, обусловленных клозапином // *Психиатрия.* 2007. Т. 25. С. 53.
43. Prahara S.K., Arora M., Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: Pathophysiology and management strategies // *Psychopharmacology.* 2006. Vol. 185, N 3. P. 265–273.
44. Proctor G.B., Carpenter G.H. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves // *Auton. Neurosci.* 2007. Vol. 133, N 1. P. 1–18.
45. Richardson C., Kelly D.L., Conley R.R. Biperiden for excessive sweating from clozapine // *Am. J. Psychiatry.* 2001. Vol. 158, N 8. P. 1329–1330.
46. Robinson D., Fenn H., Yesavage J. Possible association of parotitis with clozapine // *Am. J. Psychiatry.* 1995. Vol. 152, N 2. P. 297–298.
47. Susatia F., Fernandez H.H., Drug-Induced Parkinsonism, Current treatment Options in Neurology. 2009. Vol. 1. P. 162–169.
48. Syed-Sheriff R.J., Au K., Cahill C. et al. Pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation // *Sch. Bull.* 2008. Vol. 34, N 4. P. 611–612.
49. Terry R.F.R., Franca C., Judith K. The effect of clozapine on saliva flow rate: a pilot study // *Biol. Psychiatry.* 1996. Vol. 40. P. 1132–1134.
50. Thomas-Stonell N., Greenberg J. Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling // *Dysphagia.* 1988. Vol. 3, N 2. P. 73–78.
51. Van Kammen D.P., Marder S.R. Serotonin-dopamine antagonists (atypical or second generation antipsychotics) // Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry / B.J.Sadock, V.A.Sadock (Eds.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. Vol. 2. P. 2914–2938.
52. Wagstaff A., Perry C. Clozapine: in prevention of suicide in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *CNS Drugs.* 2003. Vol. 17, N 4. P. 273–280 (discussion 281–283).
53. Yusufi B., Mukherjee S., Flanagan R. et al. Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasma concentration // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007. Vol. 22, N 4. P. 238–243.

БИПЕРИДЕН (АКИНЕТОН) – КОРРЕКТОР ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ, ЭФФЕКТИВНЫЙ В ОТНОШЕНИИ СИАЛОРЕИ

О. О. Папсуев

Бипериден (акинетон) на протяжении многих лет используется в психиатрии в качестве корректора экстрапирамидных расстройств. Однако последнее время в литературе появляются данные о возможностях его применения не только для коррекции экстрапирамидных расстройств, но и при сialорее. Данная проблема актуальна в силу

широкого назначения клозапина – антипсихотика, наиболее часто вызывающего данное нежелательное явление. В статье анализируются публикации, посвященные этому вопросу.

Ключевые слова: бипериден, сialорея, гиперсаливация, клозапин, психофармакотерапия.

BIPERIDEN (AKINETON): A CORRECTOR OF EXTRAPYRAMIDAL SIDE-EFFECTS IS ALSO EFFECTIVE IN CASE OF HYPERSALIVATION

O. O. Papsuev

Biperiden for a number of years is being used to treat extrapyramidal adverse effects of antipsychotic medications. Wide usage of clozapine as a number one antipsychotic for drug resistant psychotic conditions urges to seek new adverse effects treatment options. Recently evidence of biperiden efficacy towards

clozapine-induced sialorrhea has been published. This review describes a number of case reports, clinical trials and published data concerning this problem.

Key words: biperiden, sialorrhea, hypersalivation, clozapine, pharmacotherapy.

Папсуев Олег Олегович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России; e-mail: oleg.papsuev@gmail.com