

УДК 616-085+616.858

А.В. Гиляров

ПРИМЕНЕНИЕ М-ХОЛИНОЛИТИКОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ, ВЫЗВАННЫХ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

Антипсихотики, или нейролептики (НЛ), как известно, широко используются в медицине, главным образом в психиатрической практике для терапии продуктивной и негативной симптоматики [1, 2]. Тем не менее наряду с положительным терапевтическим эффектом НЛ обладают рядом побочных действий. В частности, у 10–15 % (а по некоторым данным [2] до 40 %) больных, принимающих НЛ, развиваются экстрапирамидные нарушения (ЭПН) по типу синдрома Паркинсона [3]. Для коррекции ЭПН, а также на ранних этапах болезни Паркинсона используют М-холинолитики (М-ХЛ): циклодол, акинетон, норакин, бензатропин. Однако холинолитикам также свойственны побочные эффекты, обусловленные блокадой периферических (сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания, нарушение аккомодации) и центральных (нарушение когнитивных функций, бред, галлюцинации, психическая дезориентация) холинорецепторов [1, 2]. В настоящее время ведется поиск таких высокоселективных препаратов, которые с наименьшим количеством побочных эффектов избирательно подавляли бы ЭПН, не оказывая влияния на основную терапию.

По современным представлениям синдром Паркинсона (гиподинамия, тремор, мышечная ригидность) развивается вследствие нарушения дофаминергической передачи в синапсах полосатого тела головного мозга. В случае применения НЛ такое нарушение происходит при блокаде более 80 % D_2 -рецепторов [3, 4]. При этом нарушается существующее в норме равновесие между дофаминергической и холинергической системами. Ряд авторов считают, что ацетилхолин играет роль регулятора уровня дофамина в nigro-стриарной системе [5, 6]. Предполагается, что в ответ на нарушение рецепции дофамина изменяется уровень ацетилхолина в полосатом теле: возникает гиперхолинергия [4, 6, 7], приводящая к развитию ЭПН. Это является теоретической основой применения М-ХЛ для коррекции двигательных расстройств. По мнению некоторых авторов, при использовании холиноблокаторов необходимо учитывать их профиль фармакологической избирательности к различным подтипам мускариновых холинорецепторов [8]. Из данных литературы [6, 9] известно, что в полосатом теле наибольшее представительство имеют M_4 -холинорецепторы. Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями о том, что ЭПН, вызванные НЛ, наилучшим образом купируются при использовании селективных к M_4 -подтипу мускариновых рецепторов холинолитиков [5, 10, 11]. Таким образом, для грамотной терапии антипсихотическими препаратами необходимо оценить степень выраженности возможных экстрапирамидных расстройств и назначить высокоселективный к M_4 -подтипу мускариновых рецепторов корректор.

Цель работы — анализ клинических и экспериментальных данных о влиянии *M*-холинолитиков на выраженность экстрапирамидных нарушений при использовании нейролептиков. Были поставлены следующие задачи:

- 1) определение выраженности экстрапирамидных нарушений при использовании нейролептиков;
- 2) анализ влияния дозы используемых *M*-холинолитиков на выраженность экстрапирамидных нарушений;
- 3) оценка методов коррекции, применяемых в клинике, на основе современных фармакологических представлений о патогенезе экстрапирамидных нарушений.

Методы исследования. На базе 11- и 12-го отделений городской психиатрической больницы № 3 им. И. И. Скворцова-Степанова было обследовано 20 больных с диагнозом шизофрения. Все женщины, что обусловлено профилем клинической базы. Возраст пациентов составил 15–65 лет, средний возраст — 27 лет. Все больные получали нейролептическую терапию. Длительность активной терапии НЛ в среднем составляла $3,00 \pm 0,75$ месяца.

Для оценки психического статуса использовалась шкала Clinical Global Impression (CGI). В исследование отбирались больные, находящиеся в состоянии клинической ремиссии (в среднем 4 балла по CGI).

У больных выявляли ЭПН, составляющие синдром Паркинсона (гиподинамия, тремор, мышечная ригидность). Выраженность ЭПН оценивалась в соответствии с ранее описанной методикой [12]: по модифицированной международной шкале UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) и с применением графологического анализа [13, 14]. При оценке почерка учитывались признаки снижения темпа письма (преобладание интервальных видов соединений как между буквами, так и между элементами, ретушь и повторы движений в знаках, сильный недифференцированный нажим) и нарушения координации (изломы и извилистость штрихов, неравномерный размер слов и элементов букв, извилистая и ступенчатая форма письма, неустойчивое направление линии письма, неравномерные интервалы между словами). Для сравнения интенсивности лечения различными антипсихотическими препаратами использовалась специально разработанная унифицированная единица антипсихотического действия (АПЕ), которая рассчитывалась из рекомендуемых среднесуточных доз НЛ. За 1 АПЕ было принято 2 мг/сут рisperидона.

Первую группу ($n = 11$) составили больные, получавшие монотерапию НЛ, во вторую группу ($n = 9$) вошли пациенты, состояние которых корригировалось *M*-холиноблокатором. В качестве *M*-ХЛ стандартно использовался тритексифенидил (циклодол) в дозе 8 мг/сут. Разделения на группы НЛ: типичный или атипичный, не проводилось вследствие небольшого числа больных. Статистическая обработка данных проводилась с применением критерия «*t*» Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. В первой группе больных (лечение нейролептиком без коррекции холиноблокатором) была выявлена прямая положительная зависимость между дозой НЛ и выраженностью ЭПН (рис. 1, *a*). Эту зависимость можно описать с помощью уравнения

$$y = 6,4221x - 1,3212.$$

С помощью этой зависимости можно было предсказать с вероятностью 80 %, насколько будут выражены ЭПН при назначении той или иной дозы НЛ.

При сравнении одинаковых доз НЛ в двух группах выявлено, что выраженность ЭПН снижается на $25,06 \pm 13,50\%$ (различия недостоверны) при использовании *M*-ХЛ (рис. 2). Назначение *M*-ХЛ (вторая группа) нарушало четкую зависимость выраженности ЭПН от дозы НЛ (рис. 1, *b*).

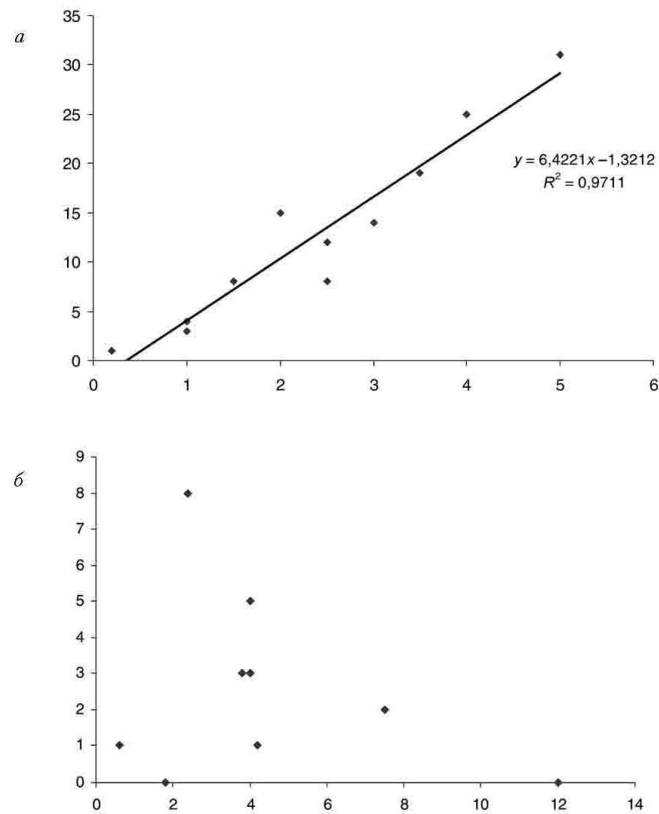


Рис. 1. Выраженность экстрапирамидных нарушений в зависимости от дозы нейролептиков:
а — без М-холинолитика, б — с М-холинолитиком; по оси абсцисс — доза нейролептика, АПЕ;
по оси ординат — выраженность ЭПН, баллы по UPDRS

При анализе графологического материала в обеих группах выявлены типичные признаки снижения темпа письма (преобладание интервальных видов соединений у 35,29 % больных, ретушь — 29,41, сильный недифференцированный нажим — 23,52 %) и координации движений (изломы и извилистость штрихов — 31,01 %, неравномерный размер слов и элементов в буквах — 70,58, извилистая и ступенчатая форма письма — 64,70 %). Во всех случаях выраженность изменений почерка совпадала с выраженностью ЭПН по шкале UPDRS (рис. 3).

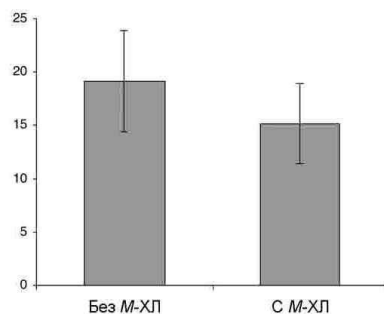


Рис. 2. Выраженность экстрапирамидных нарушений в двух группах больных: не получавших (слева) и получавших (справа) коррекцию М-холинолитиком

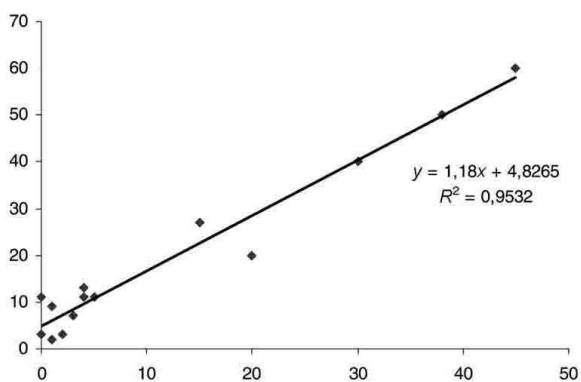


Рис. 3. Зависимость между выраженностью ЭПН и графологическими изменениями: по оси абсцисс – выраженность ЭПН, баллы по UPDRS, по оси ординат – графологические изменения

В настоящей работе было подтверждено, что применение нейролептиков без коррекции М-холиноблокаторами приводит к развитию ранних экстрапирамидных расстройств (синдрома Паркинсона) дозозависимым образом. Снизить дозу нейролептика, чтобы избежать развития ЭПН, не всегда возможно, так как не достигается терапевтический эффект антипсихотического препарата. В такой ситуации необходимо назначение коррекции препаратами с М-холинолитическими свойствами. Остается вопрос о том, какой холинолитик и в какой дозе следует предпочесть. На вопрос о дозе, вероятно, можно ответить, используя описанную зависимость (рис. 1, а), т.е. прогнозируя выраженность возможных ЭПН в зависимости от дозы используемого нейролептика. Следует отме-

тить, что после назначения корректора (рис. 1, б) такое прогнозирование становится невозможным.

При назначении M -холиноблокатора выраженность экстрапирамидных расстройств снижается примерно на 25 %, т.е. примерно 75 % симптомов остается. Из этого следует, что применяемая терапия M -ХЛ недостаточно эффективна. В настоящем исследовании в качестве корректора M -ХЛ стандартно использовался тригексифенидил (циклодол), который, как известно, является препаратом выбора. Наиболее важной причиной этого, вероятно, является фармакологический профиль циклодола: его высокая селективность к M_2 -подтипу холинорецепторов [4, 5]. Таким образом, циклодол наиболее (но не достаточно) эффективный из применяемых в клинике M -ХЛ. Кроме того, применение циклодола ограничено рядом побочных действий [1].

В Институте токсикологии ФМБА в течение ряда лет проводились исследования по созданию новых высокоэффективных и безопасных M -ХЛ с использованием аминспиртов и аминов ацетиленового ряда [4, 5, 7, 8, 10, 11]. По мнению некоторых авторов [4–6], корректирующий эффект ЭПН наилучшим образом достигается при применении M -ХЛ с высокой фармакологической избирательностью к M_2 и минимальной к M_3 -подтипу холинорецепторов. В ряду холинолитиков указанные свойства наиболее выражены у разработанного в Институте токсикологии препарата пентифина (рис. 4) с широким терапевтическим действием, не имеющего побочных эффектов, при ED_{50} в 20 раз меньшей, чем у циклодола (таблица) [4, 5, 8, 11]. Такие свойства позволяют предположить, что пентифин может оказаться наиболее удачным корректором ЭПН.

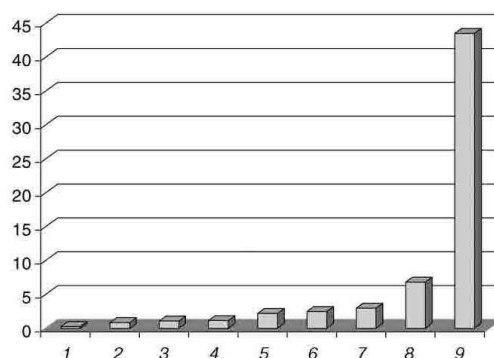


Рис. 4. Активность M -холиноблокаторов по предупреждению катаlepsии, вызванной галоперидолом (по: Храброва и др., 2000): по вертикали — $1/ED_{50}$ M -холиноблокаторов, по горизонтали: 1 — тропазин, 2 — атропин, 3 — амизил, 4 — акинетон, 5 — циклодол, 6 — норакин, 7 — глицин, 8 — амедин, 9 — пентифин

Специфическое действие (ED_{50} , мг/кг), токсичность (LD_{50} , мг/кг)
и широта фармакологического действия пентифина (LD_{50}/ED_{50})
в сравнении с антипаркинсоническими препаратами в экспериментах на грызунах [11]

Препарат	$LD_{50}, M \pm m$	$ED_{50}, M \pm m$	LD_{50}/ED_{50}
Пентифин	708±76	0,023±0,002	30783
Циклодол	357±43	0,46±0,04	776
Норакин	268±30	0,41±0,05	654
Амизил	216±21	0,96±0,12	229
Амедин	228±32	0,147±0,02	1554
Акинетон	224±31	0,44±0,05	509

Таким образом, увеличение дозы нейролептика приводит к увеличению выраженности экстрапирамидных нарушений. При назначении M -холинолитика циклодола выраженность экстрапирамидных расстройств снижается в среднем на 25 %. Графологический анализ является чувствительным методом оценки выраженности экстрапирамидных нарушений. Использование в клинике качественно нового высокоселективного к M_4 -подтипу холинорецепторов блокатора пентифина может оказаться перспективным для коррекции синдрома Паркинсона.

Summary

Hilarov A. V. The usage of central M -cholinolitics for correction of the extrapyramidal disorders induced by antipsychotic drugs.

The expressiveness of Parkinson's syndrome in patients treated by neuroleptic drugs was estimated by graphological test and unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS). The influences of various neuroleptics were compared by specially developed unified unit of antipsychotic actions. The effect of central M -cholinolitics on expressiveness of Parkinson's syndrome was analyzed. A qualitatively new drug for correction of the extrapyramidal disorders induced by neuroleptics is proposed to be used in clinic basing on the adduced experimental evidence.

Keywords: neuroleptics, Parkinson's syndrome, M -cholinolitics.

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 2005. С. 49–72; 134–143; 208–221.
2. Психиатрия / Под ред. Р. Шейдера. М., 1998. С. 409–420.
3. Экстрапирамидные расстройства / Под ред. В.Н. Штока и др. М., 2002. С. 94–99; 156–159.
4. Дагаев С.Г., Филько О.А., Кубарская Л.Г. и др. Межмедиаторные взаимодействия в патогенезе интоксикации нейролептиками // Матер. 2-го съезда токсикологов России, 10–13 ноября 2003 г. М., 2003. С. 334–335.
5. Дагаев С.Г., Космачев А.Б., Филько О.А. и др. Влияние блокады M_4 -холинорецепторов на кататонический синдром у крыс, вызванный введением галоперидола // Бюл. exper. биол. и мед. 2004. Т. 137. № 2. С. 174–177.
6. Mayorga A.J., Gianutsos G., Salamone J.D. Effects of striatal injections of 8-bromo-cyclic-AMP on pilocarpine-induced tremulous jaw movements in rats // Brain Res. 1999. Vol. 829. P. 180–184.
7. Дагаев С.Г., Космачев А.Б., Соловьева Н.Е. и др. Влияние холиноблокаторов на содержание ацетилхолина в стриатуме крыс при нейролептическом паркинсонизме // Бюл. exper. биол. мед. 2004. Т. 137. № 2. С. 187–189.
8. Дагаев С.Г., Филько О.А., Кубарская Л.Г. и др. Снижение эффективности защитного действия при применении двух холиноблокаторов в условиях интоксикации нейролептиком // Матер. науч. конф. «Медико-биологические проблемы противолучевой и

противохимической защиты». СПб., 2004. С. 338. 9. *Оленев С.Н.* Нейробиология-95. СПб., 1995. С. 173–176. 10. *Тонкопий В.Д., Космачев А.Б., Петров В.В.* и др. Антигалоперидоловая активность М-холиноблокаторов из группы ацетиленовых аминоспиртов // Хим.-фармакол. журн. 2000. Т. 34. № 9. С. 18–19. 11. *Храброва А.В., Загребин А.О., Космачев А.Б.* и др. Оценка специфической активности и побочных эффектов М-холиноблокатора пентифина в сравнении с другими антипаркинсоническими средствами // Экспер. и клин. фармакол. 2000. Т. 63. № 2. С. 21–23. 12. *Гильяров А.В., Подольская А.А.* Сравнительный анализ методов выявления экстрапирамидных нарушений // Студенческая наука-2005: Матер. науч. конф. студентов. СПб., 2005. С. 24–25. 13. *Буринский Е.Ф.* Судебная экспертиза документов, производство ее и пользование ею. М., 2002. С. 252–256. 14. *Чомский А.Н., Иванова В.М.* Сравнительное исследование почерка больных шизофренией и психически здоровых людей // Матер. межвуз. студенч. науч. конф. по психиатрии, 21 апреля 2004 г. СПб., 2004. С. 39–41.

Статья поступила в редакцию 14 апреля 2006 г.