

## АКИНЕТОН ИЛИ ЦИКЛОДОЛ? НАУЧНО ОБОСНОВАННЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЫБОР

Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, Москва

В статье приводятся данные сравнительного открытого перекрестного исследования циклодола и акинетона при терапии острой экстрапирамидной симптоматики (паркинсонизма, акатизии и острой дистонии), возникающей при применении нейролептиков, с оценкой их эффективности и влияния на когнитивные функции. Результаты работы свидетельствуют об одинаковой эффективности препаратов, особенно отчетливой при лечении острых дистонических реакций и акинеторигидного синдрома. Влияние на когнитивные функции (память и внимание) у акинетона выражено слабее, чем у циклодола. Учитывая большую безопасность, рекомендуется более широкое использование его в психиатрической практике.

An open cross-sectional trial of cyclodole vs akineton in acute extrapyramidal symptoms (parkinsonism, akathisia, acute dystonia) resultant from administration of neuroleptics was made. The assessment of clinical response and effects on cognitive functions evidences that the drugs have the same efficiency, more manifest in acute dystonia and akineto-rigid syndrome. Cognitive effects of akineton were weaker than of cyclode. Because akineton is more safe, it is more applicable in wide psychiatric practice.

Применение противопаркинсонических (холинолитических) препаратов в качестве корректоров побочной экстрапирамидной симптоматики имеет такую же 30-летнюю историю, как и нейролептики. Однако если за этот период арсенал антипсихотиков, широко применяемых в клинической практике, пополнился несколькими десятками новых наименований, то использование антипаркинсонических корректоров в нашей стране свелось к единственному препарату – циклодолу, хотя среди холинолитиков есть более безопасные препараты. Несмотря на введение в клиническую практику новых атипичных нейролептиков, в гораздо меньшей степени вызывающих острую экстрапирамидную симптоматику, поиск и выбор наиболее эффективных и безопасных препаратов-холинолитиков по-прежнему остаются актуальной задачей (примерно 95% больных с эндогенными заболеваниями принимают традиционные антипсихотики). Если рассматривать в целом проблему применения антипаркинсонических средств, в ней следует выделить два наиболее существенных аспекта. Первый вытекает из различных существующих в литературе точек зрения на целесообразность их профилактического использования. Второй аспект, объясняющий первый, связан с потенциальной токсичностью этих препаратов, а следовательно, с выбором наиболее безопасного из них.

Противоположные представления о необходимости профилактического применения антипаркинсонических средств высказываются многими авторами [2-4]. Одни из них считают, что нет необходимости назначать холинолитики как препараты, связанные с возникновением множественных нежелательных эффектов, до появления экстрапирамидной симптоматики, тем более что в ряде случаев эта симптоматика не возникает вовсе. Другие авторы, подчеркивая пользу профилактического применения антипаркинсонических препаратов, указывают на тот факт, что ранее назначение этих средств уменьшает частоту экстрапирамидной симптоматики. При этом улучшается взаимопонимание между больным и врачом, облегчается получение согласия пациента на продолжение нейролептической терапии. Это является одним из факторов, предупреждающих развитие рецидивов заболевания, помогающих избежать дифференциально-диагностических трудностей, связанных со сходством ряда экстрапирамидных расстройств с неврологической и психопатологической симптоматикой (например, акатизия и тревога, акатизия и обострение психоза). Обзор шести исследований профилактического назначения холинолитиков, выполненных в разных странах, показал противоречивые результаты [7]. Авторы трех из них пришли к выводу об отсутствии необходимости профилактического назначения антипаркинсонических препаратов, а остальные

исследователи, наоборот, сочли, что такое лечение эффективно и обоснованно. Учет этих крайних точек зрения необходим прежде всего для разработки более дифференцированного подхода к назначению холинолитиков с выделением групп риска (больные с ограниченной предрасположенностью, мужчины молодого возраста, острые дистонии в анамнезе, начало терапии с высоких доз мощных нейролептиков и др.), требующих проведения профилактического лечения, а также определения научно обоснованных сроков постепенной отмены антипаркинсонических средств.

Более остро стоит проблема выбора наиболее безопасного препарата из группы холинолитиков, поскольку их назначение связано с риском развития tardive dyskinesia, нарушение мнестических функций, чрезмерной седации, центральных и периферических атропиноподобных эффектов, гипертермических состояний, злоупотребления, изменения концентрации нейролептиков в плазме крови. Причем более часто эти нежелательные явления возникают при применении тригексифенидила (циклолола) [5]. Не случайно этот препарат практически не применяется в странах Западной Европы и в США. На смену ему пришли более безопасные препараты, к которым относится бепериден (акинетон).

Безопасность акинетона связана с селективным воздействием на определенный подтип мускариновых рецепторов. Известно, что подтип I мускариновых рецепторов (mI), локализуемый преимущественно в полосатом теле головного мозга, ответствен за появление центральных холинолитических эффектов, тогда как подтип II (mII), расположенный в гладких и сердечных мышцах, связан с возникновением нежелательных периферических атропиноподобных эффектов [6]. По данным H. Ebel [5], степень селективности к mI-рецепторам как отражение нарастания безопасности препаратов повышается в ряду циклодол-конетин-акинетон. Последний проявляет наименьшую периферическую активность и, следовательно, реже вызывает атропиноподобные эффекты, отражающиеся в нарушениях функции различных органов. Кроме того, у препарата отсутствует седативный компонент действия, следствием чего является меньшее влияние на когнитивные функции (память, внимание) и отсутствие потенцирования седативного эффекта нейролептиков. В связи с некоторым психоактивирующим действием

препарата рассматривается вопрос о целесообразности его применения при шизофрении, протекающей с преобладанием негативной симптоматики. Подчеркивается безопасность назначения акинетона больным пожилого возраста и отягощенным органической недостаточностью из-за меньшего, по сравнению с циклололом, риска возникновения спутанности, холинолитического делирия. Злоупотребление акинетоном возникает, по данным K.Z. Bezchlibnyk, G.J. Remington [4], реже, чем циклололом, что является чрезвычайно важной особенностью препарата.

В связи с необходимостью научно обосновать степень безопасности холинолитиков было проведено открытое перекрестное клиническое исследование акинетона и циклолола с оценкой их профилактической активности и влияния на когнитивные функции (память, внимание). В исследование включали больных от 18 до 45 лет, которых лечили мощными антипсихотическими препаратами (галоперидол, мажептил, триседил пипортит и др.) Критериями исключения больных из исследования являлись гипертрофический простатит, беременность, почечная недостаточность, закрытоугольная глаукома, тахикардия, миастения, хронические заболевания легких.

**Процент редукции общего балла по шкале Симпсона у больных 1-й и 2-й групп**

%	Терапия					
	1 нед	2 нед	3 нед	4 нед	5 нед	6 нед
	циклолол		акинетон		циклолол	
1-я	100	96	85	83	85	86
2-я	100	96	93	92	93	93
Всего...	100	96	90	87	88	89

Изучено 30 больных шизофреников (7 женщин и 23 мужчины), состояние которых (подострое и острое) требовало назначения нейролептиков. 19 больных принимали галоперридол в дозах 9-15 мг, 6-трифлуперазин в дозах 40-60 мг, 5-мажептил в дозах 30-40 мг. Дозы нейролептиков не менялись на протяжении всей терапии.

1-ю группу составили 10 больных с преобладанием акинеторигидного синдрома, 2-ю – 10 пациентов с преобладанием акатизии, 3-ю – 10 больных с риском развития острых дистонических реакций

Программа изучения препаратов у больных первых двух групп включала их 6-недельное применение в следующей последовательности: циклодол-акинетон-циклолол (по 2 нед каждый) с проведением еженедельных обследований

(всего 6 обследований), состоящих из клинико-психопатологической оценки состояния, оценки по шкалам произвольных патологических движений (AIMS), акатизии и паркинсонизма (Симпсона), оценки когнитивных функций – кратковременной памяти и внимания (тест Бушке, тест Шульте). Больным 3-й группы с целью профилактики острых дистонических реакций в течение недели назначался акинетон (5 больных) в сравнении с циклодолом (5 больных) с дальнейшим лечением в течение 5 нед этими же препаратами.

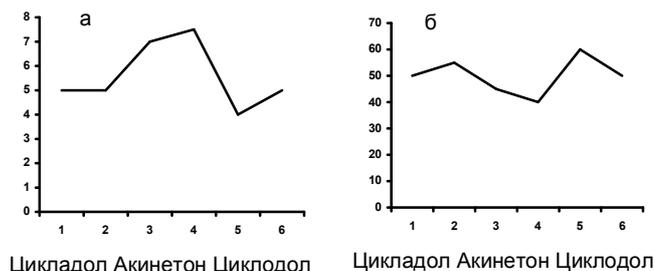
Больным 1-й и 2-й групп циклодол назначался по бмг в день (3-кратный прием), а акинетон, учитывая более длительный период полувыведения, в такой же дозировке (6 мг в день) в утренние часы. Больным 3-й группы назначали бмг циклодола, или внутримышечно 5 мл акинетона с последующим переводом на таблетированную форму (6 мг/сут).

Результаты исследования показали большой процент редукции симптомов акатизии и паркинсонизма (см. таблицу) в процессе терапии акинетоном по сравнению с циклодолом. Так, постепенное уменьшение побочных явлений вследствие нейролептической терапии после 2-недельного приема циклодола сменялось ускорением темпа их редукции при применении акинетона и незначительным усилением экстрапирамидных расстройств – при замене акинетона циклодолом. Эти различия хотя и не являются статистически достоверными, однако позволяют оценивать мощностное антихолинергическое действие акинетона как не уступающее циклодолу.

При сохранении описанной общей тенденции в динамике экстрапирамидных расстройств у больных 1-й и 2-й групп отмечались различия в общей эффективности терапии, при которой наилучшие результаты достигались у пациентов с явлениями паркинсонизма (1-я группа), по сравнению с акатизией (2-я группа).

При оценке по шкале AIMS только у трех (15%) больных во время первого и второго обследований были отмечены различной степени выраженности произвольные патологические движения, причем эти пациенты входили во 2-ю группу с преобладанием явлений акатизии. В процессе терапии акинетоном у одного больного полностью редуцировалась экстрапирамидная симптоматика, а у второго – уменьшилась степень ее выраженности. Повторное назначение циклодола привело к незначительному усилению выраженности произвольных патологических движений у одного больного. Следует отметить, что независимо от применяемого препарата количество больных, у которых отмечалась эта нежелательная симптоматика, не увеличивалась. Рассматривая сравнительную эффективность терапии обоими изученными препаратами у больных 1-й и 2-й групп, следует отметить большую эффективность терапии у пациентов с преобладанием акинеторигидного синдрома. Полученные результаты соответствуют данным литературы, в соответствии с которыми акатизия по сравнению с паркинсонизмом расценивается как более рефрактерная к терапевтическому воздействию холинолитическими препаратами синдром. В соответствии с этой точкой зрения терапевтическому лечению холинолитическими препаратами поддается только та акатизия, которая сопровождается акинеторигидным синдромом и связана с ним общими патогенетическими механизмами. По данным М. Е. Tonda и S. K. Guthrie [7], эта особенность отчетливо проявляется при лечении акатизии, вызванной галоперидолом, так как именно этот нейролептик отличается необычно слабым собственно холинолитическим действием, что диктует необходимость повышения его дозировок.

При сравнительной оценке влияния изученных препаратов на когнитивные функции различия между ними оказались более существенными (см. рисунок). Количество запоминаемых слов примерно на 30% возрастало при применении акинетона, а функции внимания, оцениваемые по времени выполнения задания, повышались примерно на 20%. Несмотря на то что в спектре психофармакологической активности обоих препаратов присутствует психоактивирующий компонент действия, свойственный пиперидиновым соединениями, когнитивные функции при применении акинетона нарушались в меньшей степени, что можно отнести к значимому для клинической практики преимуществу препарата. Следует отметить, что



Влияние акинетона и циклодола на когнитивные функции. а – кратковременная память, б – внимание. Объяснение в тексте.

выявленные различия во влиянии на когнитивные функции препаратов не отличались в двух группах больных, т.е. не зависели от типа экстрапирамидной симптоматики.

Сравнительная оценка акинетона и циклодола в качестве средств профилактики острых дистонических реакций (3-я группа больных) показала выраженную превентивную активность обоих препаратов: ни у 1 из 10 больных, относящихся к группе риска, не возникли острые экстрапирамидные симптомы. Не случайно профилактическое значение холинолитических средств у этой группы больных W. W.

Fleischhacker и соавт. [6] оценивают как необходимое условие нейролептической терапии, позволяющее установить согласие между врачом и больным, а так же избежать отказа пациентов от приема препаратов.

Таким образом, проведенное сравнительное исследование антихолинергической активности циклодола и акинетона показало их одинаковую эффективность при терапии острых дистонических реакций, явлений паркинсонизма и акатизии. Наилучшие результаты терапии обоими препаратами наблюдались при острых дистонических реакциях и паркинсонизме.

Несколько меньшая эффективность отмечалась при явлениях акатизии. Отличия между акинетоном и циклодолом были выявлены при оценке когнитивных функций, снижение которых наиболее отчетливо наступало при назначении циклодола. Следует подчеркнуть, что разнообразие лекарственных форм акинетона (ампулированная и таблетированная) позволяет использовать этот препарат и с целью экстренной терапии (в случае острых дистонических реакций), и с целью купирования и профилактики акинеторигидного синдрома и акатизии.

Суммируя данные, полученные в настоящем исследовании и в источниках литературы, можно рекомендовать более широкое использование в психиатрической практике акинетона как более безопасного препарата по сравнению с циклодолом. Учитывая распространенность в нашей стране циклодоловой токсикации [1], при которой прием 8-10 мг препарата (4-5 таблеток) на фоне алкоголя уже вызывает состояние эйфории, а при больших дозах – интоксикационный психоз с галлюцинациями, дезориентировкой, возбуждением, замена циклодола на более безопасный акинетон представляет собой не только более правильный терапевтический выбор, но и одно из решений социальной проблемы токсикомании.

## Литература

1. Энтин Г. М., Крылов Е. Н. Клиника и терапия алкогольных заболеваний. – М., 1994 – Т. 2. – С. 171.
2. Aguilar E. J., Keshavan M. S., Martinez-Quiles M. D. et al. // Amer. J. Psychiat. – 1994. – Vol. 151, N 12. – P. 1819 – 1820.
3. Barnes T.R.E. // Dan. J. Psychiat. – 1990. – Vol. 156. – P. 413-414.
4. Bezchlibnyk K. Z., Remington G. J. // Canad. J. Psychiat. – 1994. – Vol. 39. – P. 74 – 82.
5. Ebel H. // Neurol. Psychiat. Brain Res. – 1994. – Vol. 2. – P. 140 – 151
6. Fleischhacker W. W., Meise U., Gunter V., Kruz M. // Acta psychiat. scand. – 1994. – Vol. 89. – Suppl. 382. – P. 11 – 15.
7. Tonda M. E., Guthrie S. K. // Pharmacotherapy. – 1994. – Vol. 14, N 5. – P. 543 – 557.