

## Стратификация риска развития поздних лекарственно-индуцированных осложнений

Хубларова Л.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург

**Резюме.** Поздняя лекарственная дистония/дискинезия — одна из наиболее редких, и, вместе с тем, наиболее тяжелых двигательных осложнений, связанных с приемом фармакологических препаратов. Комплексная оценка факторов риска развития поздних лекарственно-индуцированных побочных эффектов позволяет, учитывая их, более рационально подходить к выбору терапии, повышая уровень эффективности и безопасности реабилитационного процесса.

**Ключевые слова:** поздние лекарственно-индуцированные дискинезии, обмен дофами, факторы риска.

### Stratification of the risk of developing tardive drug-induced complications

Khublarova L.A., Zakharov D.V., Mikhaylov V.A.

V.M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology

**Summary.** Tardive drug dystonia / dyskinesia is one of the rare, and at the same time, the most severe motor complications associated with the use of pharmacological drugs. Complex assessment of risk factors for the development of tardive drug-induced side effects makes it possible to take a more rational approach for the target therapy, to make rehabilitation more effective and safe.

**Key words:** tardive drug-induced dyskinesias, dopamine metabolism, risk factors.

Лекарственные экстрапирамидные расстройства — совокупность двигательных нарушений, связанных с применением лекарственных препаратов с преимущественно дофаминергическим механизмом действия, например, антидепрессантов, антагонистов кальция, антиаритмиков, холиномиметиков, антипаркинсонических средств и других препаратов [23, 27].

Поздние лекарственно-индуцированные экстрапирамидные синдромы возникают вследствие приема препарата в течение 3-х месяцев (или 1 мес. у лиц старше 60 лет согласно DSMV) и более, нередко дебютируя на фоне изменения дозировки или даже после его отмены, имеют стойкий или необратимый характер. К поздним двигательным осложнениям относятся: поздняя дискинезия (букко-лингво-мастикаторный синдром), поздняя дистония, поздняя акатизия, поздний тремор, поздняя миоклония, поздние тики [5]. Под дискинезией, которая является наиболее частым поздним осложнением, принято понимать синдром, характеризующийся непроизвольными медленными (тоническими) или повторяющимися быстрыми (клонико-тоническими) движениями, вызывающими вращение, сгибание или разгибание туловища и конечностей с формированием патологических поз [30].

Первое описание вероятной поздней дискинезии датируется 1957 г [9]. Всего через несколько лет после массового дебюта нейролептиков в клинической практике в медицинской литературе были описаны 3 случая у пожилых женщин в виде причмокивания губ через 2-8 недель после начала приема нейролептиков. Позднее, в 1960г. и последующих годах были проведены широкомасштабные исследования, показавшее, что проблема

более серьезна, чем казалось ранее, лекарственно-индуцированные осложнения встречаются повсеместно. Термин «тардивные» был предложен Фабри в 1964, основываясь на наблюдении, что дискинезии появляются на терапии нейролептиками достаточно поздно [11].

Распространенность тардивных (поздних) дискинезий (ТД, ПД) по различным данным колеблется в среднем от 15 до 25 %. Некоторые исследователи предоставляют данные о более высокой встречаемости — 28-29 %, то есть практически каждый третий пациент, принимающий лекарственные препараты, меняющие дофаминергическую трансмиссию, имеет побочные двигательные эффекты [19, 21]. Имеются также работы Kane J.M., Smith J.M. [18], в которых сказано, что число случаев ТД возрастает линейно в зависимости от продолжительности воздействия препарата.

Вместе с тем, существуют эпидемиологические исследования, указывающие на географические особенности распределения. Так, в странах Азии распространенность ТД всего 5% [37].

Достижения в области фармакогенетики привели к открытию различных полиморфизмов генов, отвечающих за фармакокинетику и фармакодинамику психотропных препаратов. В настоящий момент существует множество убедительных данных и публикаций в литературе, доказывающих роль генетики в развитии побочных лекарственных эффектов [4].

Большое количество проведенных исследований демонстрируют связь между ТД у пациентов с шизофренией и активностью дофаминовых D<sub>3</sub> рецепторов [28, 31].

Chen С.Н. и со-исследователи [7] обнаружили значительную ассоциацию между ТД и геном до-

фаминового рецептора D2 ТАГ 1А. Следующие за ними исследования и мета-анализы эту ассоциацию подтвердили. Определенный полиморфизм в G182D6 гене, который кодирует цитохром P450 оказался положительно ассоциированным с ТД.

Вышеописанные генетические аспекты лишь отчасти коррелируют с двигательными лекарственными осложнениями, однако, достоверно не гарантируют их появление.

Развитию поздних лекарственно-индуцированных осложнений, вероятно, способствуют различные факторы риска. К таковым может относиться преимущественно дофаминергический и/или антихолинергический механизм действия лекарственного агента [32]. Это отчетливо проявляется в психиатрии при использовании антипсихотиков первой генерации, обладающих высоким сродством к D2 рецепторам в nigrostriарной системе [5]. Несколько меньше риск поздних осложнений при использовании атипичных нейролептиков [2], хотя некоторые авторы считают, что нейролептики второго поколения вовсе лишены побочных эффектов. Так, согласно данным, полученным Meats P., Gunasekara N.S. [13, 22] прием Сероквеля не вызывает экстрапирамидных осложнений во всем диапазоне доз. Частота встречаемости побочных явлений при его приеме аналогична таковой при приеме плацебо.

До настоящего момента остается дискуссионным вопрос о влиянии дозы нейролептика; достоверных данных по этому вопросу не получено. Аналогичная ситуация складывается и с сопоставлением депо-нейролептиков и нейролептиков короткого действия [2].

Вместе с тем, фактором риска служит полипрагмазия в случае комбинации классического, атипичного и пролонгированного антипсихотиков [1], а также в ситуации с эпилепсией в анамнезе и приемом антиконвульсантов [25].

Поздняя дискинезия достоверно чаще встречается у женщин, это свидетельствует о том, что женский пол является фактором уязвимости относительно развития этого неблагоприятного явления антипсихотической терапии. Вероятно, это связано с гендерными различиями в фармакокинетике и фармакодинамике. Во многих случаях женщины реагируют на более низкие дозы психотропных препаратов, так как чаще имеют меньший вес тела, меньший объем крови и большее количество жировых отложений. Поэтому препараты, особенно обладающие липофильными свойствами, накапливаются в организме в более высоких концентрациях и на более продолжительное время, что увеличивает период полувыведения лекарственных средств. Более высокие уровни препаратов в крови также связаны с более медленным печеночным метаболизмом (у женщин детородного возраста) и низким почечным клиренсом в сравнении с мужчинами [15, 38].

Также важное значение имеет возраст: у пациентов старше 40 лет риск появления ПД больше в 3 раза, младше 18 лет — в 2 раза [17, 33].

Более высокий риск развития ятрогенных дискинезий отмечен у пациентов с наличием аффективных расстройств в структуре заболеваний шизофренического спектра, также имеется достоверная прямая корреляция риска развития и тяжести дискинезий с выраженностью негативной симптоматики [5]. Вместе с тем, повышение заболеваемости и распространенности ТД отмечено у получающих нейролептики пациентов с аффективными расстройствами в сравнении с шизофренией [34].

DeLeon M и Jankovic J [10] отмечают, что применение электросудорожной терапии может повышать риск развития двигательных осложнений. Среди эндокринной патологии сахарный диабет и противоположное ему состояние — гипогликемия [36] расцениваются как фактор риска развития ТД. В одном из исследований сообщается о коэффиценте риска возникновения ТД 2,3 для диабетиков в сравнении с недиабетиками, принимающими нейролептиками. Также отмечено, что гипергликемия провоцирует развитие более тяжелых форм [35]. Другие потенциальные факторы риска, такие как злоупотребление алкоголем или наркотиками, курение и прием других лекарств, таких как антихолинергические средства, препараты лития или наличие органического поражения головного мозга, остаются спорными [8]. По данным исследователей НИИ психического здоровья г. Томска, соматическое состояние, употребление психоактивных веществ, суицидальное и агрессивное поведение не вносят вклад в риск развития tardивной дискинезии при шизофрении [3].

Вместе с тем, согласно данным других многочисленных исследований, выявлено, что органическое поражение головного мозга, наличие нейродегенеративных заболеваний, хорея в анамнезе [26], имеющиеся когнитивные нарушения, злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами [6, 24], курение [16], наличие ВИЧ-инфекции [29] вносят весомый вклад в развитие поздних нейролептических осложнений.

Также многими исследователями отмечено, что интермиттирующий прием нейролептиков (режим «лекарственных каникул») приводит к увеличению риска развития нейролептических дискинезий [14].

### Материалы и методы

Нами было обследовано 138 пациентов с верифицированным диагнозом «Шизофрения», имеющих поздние нейролептические осложнения и получающих нейролептики в течение 18-216 месяцев.

72 из них составили основную группу (пациенты с нейролептическими осложнениями), 66 человек — контрольная группа (без осложнений терапии).

В основной группе экстрапирамидные осложнения были представлены поздней дискинезией в виде букко-лингво-мастикаторного синдрома

(61 чел.), цервикальной дистонии (10 чел.), а также дистонии стопы (1 чел.).

Среди основной группы поло-возрастная структура была следующей: 44,36% мужчин и 55,7% женщин в возрасте 25-78 лет (средний возраст — 49,5 ± 14,2). Контрольная группа: 48 % мужчин и 52 % женщин в возрасте 19-69 лет (средний возраст 41,3 ± 14,4).

Проведенное нами исследование показало, что возраст, женский пол, сопутствующие эндокринные заболевания (СД, патология щит желез), травмы, алкоголизация, интоксикация никотином являются факторами риска. Выявлено, что у пациентов основной группы чаще, чем у пациентов контрольной в анамнезе имелись сердечно-сосудистые заболевания и заболевания дыхательной системы (вероятно, патология дыхательной системы обусловлена интоксикацией никотином). Длительность заболевания прямо коррелировала с развитием ТД, что подтверждает исследования Kane J.M., Smith J.M. [18], в которых сказано, что число случаев ТД возрастает линейно продолжительности воздействия лекарственных препаратов. Полученные данные были достоверны ( $p \leq 0,05$ ).

Нами также было отмечено, что у 67,3% основной группы наследственность была отягощена по психическим заболеваниям, в то время как у контрольной группы только у 17,1% пациентов в роду были психические заболевания. Это позволило достоверно судить о генетическом факторе риска развития tardive dyskinesias ( $p \leq 0,005$ ).

Также фактором риска служил прием пролонгированных нейролептиков: в основной группе 49 человек принимали формы с дозированным высвобождением, в то время как в контрольной группе только 16 человек получали депо-формы ( $p \leq 0,05$ ).

Полученные данные о факторах риска развития ятрогенных осложнений позволят более рационально подходить к выбору терапии.

Вместе с тем, ряд применяемых препаратов для коррекции уже развившихся осложне-

ний обладают широким спектром нежелательных явлений. Так, длительное применение холинолитиков, особенно у пациентов старшей возрастной группы увеличивает риск появления ТД, особенно актуально это становится в свете привычного назначения данной группы препаратов врачами-психиатрами для профилактики ятрогенных осложнений [20]. В связи с этим, выбор терапии с возможностью индивидуализации процесса лечения и снижения риска появления побочных явлений предполагает использование метода с высокой степенью безопасности и эффективности, а также с отсутствием системного действия и влияния на дофаминергическую и холинергическую трансмиссии. Таким методом является применение ботулопротеина типа А (Ксеомин).

Проведенное нами исследование, в котором пациенты, имевшие нейролептические осложнения, получали инъекции ботулотоксина показало следующие результаты: (оценка проводилась через 4-6 недель), все пациенты отметили улучшение, степень выраженности гиперкинеза в мимических мышцах стала легкой (оценка проводилась по шкале AIMS, до инъекции была расценена, как средне-тяжелая ( $p=0,000$ ). Также после лечения значительно уменьшилась степень ограничения дееспособности и степень обеспокоенности пациентов по поводу имеющегося гиперкинеза ( $p=0,000$ ). Помимо клинического улучшения, удалось достичь улучшения психологического состояния, качества жизни, уменьшения степени выраженности самостигматизации. Все полученные данные были достоверны ( $p \leq 0,005$ ).

Таким образом, стратификация факторов риска является важной профилактической составляющей в работе психиатра, а применение ботулопротеина типа А позволяет снизить степень выраженности развившихся побочных эффектов, которые влияют на качество жизни и социальное функционирование больных.

### Литература

1. Бойко А.С. Клинико-биологические особенности tardive dyskinesias у больных шизофренией на фоне длительной антипсихотической терапии. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. — 2016. — С. 38-40.
2. Ветохина Т.Н. Кандидатская диссертация «Особенности клинических проявления и течения экстрапирамидных синдромов, вызванных приемом нейролептиков». — М. — 2006. — С. 124.
3. Корнетова Е.Г., Семке А.В., Дмитриева Е.Г., Бородюк Ю.Н., Бойко А.С. Клинические и социальные факторы риска tardive dyskinesias у пациентов с шизофренией в процессе лечения антипсихотиками. — Бюллетень сибирской медицины. — 2015. — Т.14. — С. 32-39.
4. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнамов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. Монография. — СПб. — 2015. — С. 48-94.
5. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. — М., МЕДпресс — информ. — 2002. — С. 99-103.
6. Chakos M. Shirakawa O. Lieberman J.A. et al. Striatal enlargement in rats chronically treated with neuroleptic. — Biol Psychiatry — 1998. — Vol 44. — P. 665-684.
7. Chen C.H., Wei F.C., Koong F.J., Hsiao K.J. Association of Taq1 A polymorphism of dopamine D2-receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. — Biol Psychiatry. — 1997. — P. 827-829.
8. Chong S.A., Sachdev P.S. eds The epidemiology of tardive dyskinesia. — NY Marcel Dekker. — 2004. — P. 318-320.
9. Delay J, Deniker P. 1957; Schonecker M. Paroxysmal dyskinesia as the effect of megarphen. — Nervenarzt. — 1957. — Vol. 28. — P. 550-553.
10. DeLeon M. and Jankovic J. «Clinical features and management of classic tardive dyskinesia, tardive

- myoclonus, tardive tremor and tourettism» in K.D. Sethi Drug induced movement disorders. — New York. — 2004. — P. 77-109.
11. Faubrye A., Rash P.J., Petersen P.D. et al Neurological Symptoms in Pharmacotherapy of Psychoses. — Acta Psychiatr Scand. — 1964. — P. 10-27.
  12. Ganzini L., Heintz R.T., Hoffman R.F., Casey D.E. The prevalence of tardive dyskinesia in neuroleptic-treated diabetics A controlled study. — Arch Gen psychiatric. — 1991. — P. 259-263.
  13. Gunasekara N.S. Quetiapine. A Review of its Use in Schizophrenia / N.S. Gunasekara, C.M. Spencer // CNS Drugs. — 1998. — V.9. — P. 325-340.
  14. Jankovic J. Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders // Clin. Neuropharmacol. — 1995. — P. 11-14.
  15. Jensvold M.F., Halbreich U., Hamilton J.A. Psychopharmacology and Women: Sex, Gender, and Hormones. Washington, DC: American Psychiatric Press. — 1996. — P. 18-19.
  16. Jeste D.V., Caliguri M.P. Tardive dyskinesia. — Shizophr Bull. — Vol. 19. — P. 303-315.
  17. Jeste D.V., Wyatt R.J. Prevention and management of tardive dyskinesia. — J clin Psychiatry. — 1985. — Vol. 46. — P. 14-18.
  18. Kane J.M., Smith J.M. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors 1959 to 1979. — Arch Gen Psychiatr. — 1982. — P. 473-481.
  19. Klawans H.L. Recognition and diagnosis of tardive dyskinesia // J. Clin. Psychiatry. — 1985. — Vol. 46, № 4. — P. 3-7.
  20. Khot V., Egan M.F., Hyde T.M., Wyatt R.J. Neuroleptics and classic tardive dyskinesia/ In A.E. Lang, W.J. Weirner. Drug-induced movement disorders. — Mt Kisco: Futura. — 1992. — P. 121-166.
  21. Lerner V., Kaptan A., Miodownik C. et al. Vitamin B6 in treatment of tardive dyskinesia: a preliminary case series study // Clin. Neuropharmacol. — 1999. — Vol. 22. — P. 241-243.
  22. Meats, P. Quetiapine (Seroquel): an effective and well-tolerated atypical antipsychotic / P. Meats // Int. J. Psychiatry in Clinical Practice. — 1997. — V. 1. — P. 231-239.
  23. Mena M.A., Yebenes J.G. Drug induced parkinsonism»/ — 2006. — P.201-202 .
  24. Mentzel C.L., Tenback D.E., Tijssen M.A., Visser — Vindewalle VE van Harten PM. Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tardive dyskinesia and/or dystonia : a systematic review. — J Clin Psychiatry. — 2012. — Vol. 73. — P. 1434-1438.
  25. Morgan J.C., Harrison M.B. Antiepileptics. In: Factor S.E., Lang A.E., Weiner W.J., editors. Drug induced movement disorders. 2nd ed. — Maiden: Blackwell Futura. — 2005. — P. 408-429.
  26. Nausieda P.A., Koller W.C., Weiner W.J., Klawans H.L. Chorea induced by oral contraceptives. — Neurology. — 1979. — Vol. 29. — P. 1605-1609.
  27. Nguyen N., Pradel V., Micallef J., Montastruc J.L., Blin O.L. «Drug induced Parkinson syndromes». — Therapie. — 2004. — P. 185-196.
  28. Segman R.H., Lerer B. Age and relationship of dopamine D3, serotonin 2c and serotonin 2a receptors genes to abnormal involuntary movements in chronic schizophrenia. — Mol Psychiatry. — 2002. — P. 137-139.
  29. Shedlack K.J. et al. Rapidly progressive tardive dyskinesia in AIDS. — Biol Psychiatry. — 1994. — Vol. 35. — P. 147-148.
  30. Shyamal H. Mehta Kapil D. Sethi Drug induced movement disorders. Movement disorders in neurological and systematic disease. — Cambridge medicine. — 2014. — P. 203-220.
  31. Streen V.M. Lovilie R. MacEwan T. McCreadie R.G. Dopamine D3 receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. — Mol Psychiatry. — 1997. — P. 139-145.
  32. Thobois S., Xie J., Mollion H., Benatru I., Broussolle E. Adrafinil-induced orofacial dyskinesia. — Mov Disord. — 2004. — Vol.19. — P. 965-966. Greil W., Haag H., Rosnagl G., Riither E. Effect of anticholinergics on tardive dyskinesia. A controlled discontinuation study. — Br J Psychiatry. — 1984. — Vol. 145. — P. 304-310.
  33. Woerner M.G. Alvir J.M. Saltz B.M. et al Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. — Am J Psychiatry. — 1998. — Vol. 155. — P. 1521-1528.
  34. Woerner MG Kane JL Weinhold P . Incidence of tardive dyskinesia: five year data from a prospective study. — Psychopharmacological Bull. — 1984. — P. 87-89.
  35. Woerner M.G. Saltz B.L. Kane J.L. Diabetes and development of tardive dyskinesia. — Am J psychiat. — 1993. — P. 966-968.
  36. Woogen S., Graham J., Angrist B. «A tardive dyskinesia-like syndrome after amitriptyline treatment.» — J Clin Psychopharmacol. — 1981. — Vol.1. — P. 34-36.
  37. Xiang, Y.T. Tardive dyskinesia in the treatment of schizophrenia: the findings of the Research on Asian Psychotropic Prescription Pattern (REAP) survey. — 2001-2009. — P. 382-387.
  38. Yonkers K.A., Hamilton J.A. Psychotropic medications. In: Oldham J.M., Riba M.B., eds. Review of Psychiatry. — Washington, DC: American Psychiatric Press. — 1995. — Vol. 14. — P. 307-332.

#### Сведения об авторах

**Михайлов Владимир Алексеевич** — д.м.н., заместитель директора, научный руководитель отделения реабилитации психоневрологических больных НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: vladmikh@yandex.ru

**Захаров Денис Валерьевич** — к.м.н., заведующий отделением реабилитации психоневрологических больных НИИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: zaharov\_dv@mail.ru

**Хубларова Ливия Артуровна** — младший научный сотрудник отделения реабилитации психоневрологических больных НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева E-mail: liviya\_a@mail.ru