

## **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ КОРРЕКТОРОВ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БИПЕРИДЕНА И ТРИГЕКСИФЕНИДИЛА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

**О.О. Папсуев, О.В. Буковская, А.С. Никольская, Л.Г. Мовина,  
Л.И. Сальникова, Е.М. Кирьянова**

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии*

С момента синтеза хлорпромазина в 1952 году по настоящее время нейролептики занимают центральное место в лечении психических заболеваний. Однако уже в первых психофармакологических работах J.Delay и P.Deniker [12] обратили внимание на способность аминазина не только купировать возбуждение, но и вызывать характерные психомоторные, неврологические и вегетативные нарушения. В дальнейшем выяснилось, что этими свойствами обладают и другие нейролептики, имеющие отличное от фенотиазинов химическое строение. Было показано, что способность традиционных антипсихотиков вызывать экстрапирамидные расстройства связана с блокадой дофаминовых D2-рецепторов в структурах nigrostriальной системы мозга [5] и возрастает от алифатических к пиперазиновым производным фенотиазина и к бутирофенонам. При этом также меняется характер побочных эффектов – от акинето-ригидного синдрома к гиперкинетическому и дискинетическому [2]. На протяжении последних 20 лет в клиническую практику были введены новые атипичные нейролептики, реже вызывающие экстрапирамидную симптоматику, однако, по данным литературы, до 95% пациентов, страдающих эндогенными заболеваниями, принимают традиционные антипсихотики [1]. С другой стороны, по мере накопления клинических данных, выяснялось, что риск развития ЭПС при назначении атипичных антипсихотиков является значительным [16], хоть и заметно меньшим (на 30–50% по данным S.Leucht и соавт., 2009 [17]).

Влияние нейролептиков на двигательные функции является самой частой причиной отказа больных от приема препарата. Обоснованный выбор препарата позволяет улучшить суммарную переносимость всей совокупной терапии и сохранить высокий уровень лекарственного комплаенса [1].

В качестве препаратов, восстанавливающих нейромедиаторный дисбаланс, на протяжении многих

лет успешно применяются центральные холинолитики. Механизм их действия заключается в ингибировании стриарных холинергических интернейронов, что позволяет компенсировать относительное преобладание в полосатом теле холинергической иннервации на фоне прогрессирующей дегенерации дофаминергических nigrostriарных терминалей [8, 13]. Первым холинолитиком преимущественно центрального действия был синтетический аналог атропина тригексифенидил, синтезированный в 1949 году. Практически сразу препарат стали применять для лечения болезни Паркинсона, а затем для коррекции нейролептической терапии.

В настоящее время из числа разрешенных к применению в России центральных м-, н-холинолитиков (апрофен, дифенилтропин, биперидена гидрохлорид, тригексифенидил) в психиатрической практике используются два последних. В связи с актуальностью вопроса об оптимальном выборе корректора экстрапирамидных побочных эффектов нами было проведено сравнительное кросс-секционное исследование.

### **Материалы и методы**

Из числа пациентов, получающих корректоры нейролептических расстройств вследствие приема антипсихотической терапии на базе 2 дневных стационаров Московского НИИ психиатрии, в течение 1-ой недели было обследовано 36 больных. Обследуемые были распределены в две группы в зависимости от корректора, который был им назначен: бипериден или тригексифенидил. Пациенты, получающие клозапин, в исследование не включались. Все пациенты были обследованы при помощи набора шкал и опросников:

1. Шкала акатизии Барнеса (BARS) предназначена для оценки акатизии у пациентов, получающих психотропные препараты, и учитывает как ее объективные проявления, так и субъективные ощущение

ния пациентов при ее возникновении. Тяжесть расстройств оценивается по 6-пунктовой шкале (от 0 до 5 баллов), где 0 – отсутствие признака, а 5 баллов отражает наиболее высокий уровень расстройств [9].

2. Шкала патологических непроизвольных движений (AIMS) оценивает выраженность гиперкинезов в различных группах мышц: лицевой мускулатуре, конечностях, туловище и, кроме того, включает общую оценку рейтера и уровень беспокойства, доставляемого насильственными движениями самому пациенту. Шкала включает 14 пунктов, ранжированных по тяжести от 0 до 5 (максимальный уровень нарушений) [15].

3. Шкала Симпсона-Ангуса (SAS) состоит из 10 пунктов и предназначена для оценки паркинсонизма и экстрапирамидных побочных эффектов. Оценка ранжирована от 0 до 4 (0 – отсутствие признака / норма, 4 – максимальная выраженность расстройств) [19].

4. Специально разработанный опросник-интервью с открытыми и комбинированными вопросами для оценки нежелательных явлений нейролептической терапии. Пациентам задавались вопросы об их удовлетворенности и субъективной переносимости корректора. Подробно исследовались такие частые нежелательные явления, как возбужденность, нарушения сна, рассеянность/вялость, ксеростомия, гиперсаливация, диспепсия, нарушения зрения, нарушения мочеиспускания, учащение пульса, гиперседация, кожный зуд, дизартрия.

Обследование пациентов проводилось двумя независимыми рейтерами, предварительно прошедших обучение по применению данных методик. Полученные данные обрабатывались при помощи программного обеспечения Statistica for Windows 10.0.

## Результаты

В соответствие с критериями МКБ-10 у 26 пациентов (67%) была диагностирована шизофрения (параноидная, недифференцированная или простая форма). Еще 11 пациентов (31%) имели другие расстройства шизофренического спектра. У 2 пациентов (6%) было диагностировано биполярное аффективное расстройство. У 5 пациентов (14%) имела место неблагоприятная органическая почва. Диагностические характеристики обследуемой выборки представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по диагностическим категориям

Диагноз	Количество (чел.)	%
Шизофрения параноидная	12	33
Шизофрения недифференцированная	11	31
Шизофрения простая	1	3
Шизотипическое расстройство	7	19
Шизоаффективное расстройство	4	11
Биполярное аффективное расстройство	2	6

Среди обследованных пациентов было одинаковое количество мужчин и женщин, средний возраст составил  $30,9 \pm 8,0$  лет, возраст начала заболевания –  $18,8 \pm 8,7$  лет.

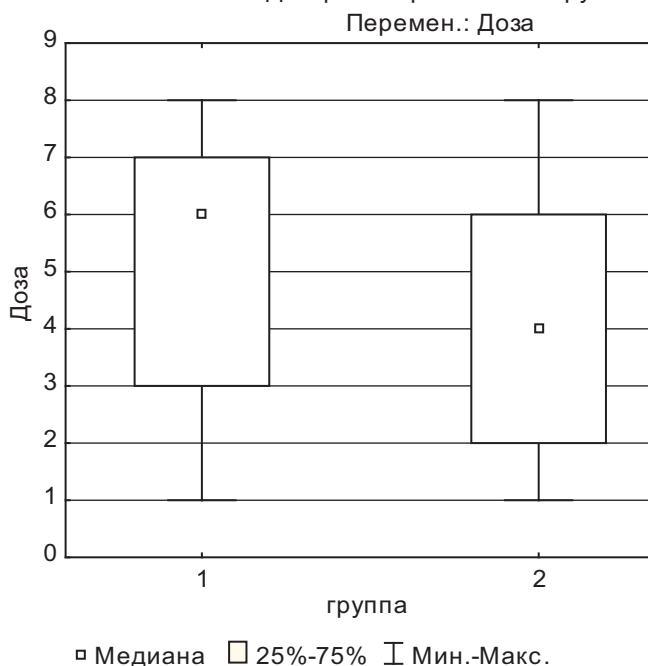
Группы пациентов несколько отличались по возрасту. В группе пациентов, получавших бипериден, средний возраст составил  $28,7 \pm 7,6$  лет, в группе, получавших тригексифенидил –  $33,2 \pm 7,9$  лет. Однако длительность заболевания была сопоставимой: в первой группе –  $12,2 \pm 8,8$  лет, а во второй –  $12,0 \pm 7,7$  ( $p > 0,05$ ).

36 обследованных пациентов получали нейролептическую терапию, 7 пациентов (20%) получали монотерапию традиционными антипсихотиками, 15 пациентов (43%) находились на монотерапии атипичными антипсихотиками. 13 пациентов (37%) получали комбинированную антипсихотическую терапию. Хлорпромазиновый эквивалент для пациентов, получающих антипсихотики составил  $700 \pm 411,9$  мг/сут, минимальная доза при этом составляла 75 мг/сут, максимальная – 1800 мг/сут. Помимо антипсихотиков, 23 пациента (66%) получали также антидепрессивную терапию, 11 пациентов (31%) – нормотимическую терапию, 17 пациентов (49%) получали транквилизаторы.

В группе пациентов, получавших бипериден, средняя доза корректора составила  $2,56 \pm 3,07$  мг/сут, минимальная доза – 1 мг/сут, максимальная – 8 мг/сут. В группе тригексифенидила средняя доза корректора составила  $2,1 \pm 2,6$  мг/сут, минимальная доза – 1 мг/сут, максимальная – 8 мг/сут ( $p > 0,05$ ) (рисунок).

Таким образом, группы сравнения не имели существенных отличий по приведенным показателям ( $p > 0,05$ ) и могут считаться сопоставимыми.

Диаграмма размаха по группам



Дозы корректоров в двух группах

Примечания: группа 1 – бипериден, группа 2 – тригексифенидил.

## Дисперсионный анализ побочного действия «диспепсия»

Эффект	SS	Степени свободы	MS	F	p
Группа (бипериден/тригексифенидил)	2,233	1	2,233	17,78	0,0001
Антидепрессанты	0,891	1	0,891	7,09	0,012
Типичные антипсихотики	0,342	1	0,342	2,72	0,109
Атипичные антипсихотики	0,050	1	0,050	0,40	0,532

Примечания: SS – сумма квадратов; MS – средний квадрат; F – критерий фактического F-распределения.

Проведенный корреляционный анализ методом Спирмена выявил ряд зависимостей в исследуемых группах. Была обнаружена умеренная по силе положительная корреляционная связь утвердительного ответа на вопрос: «Испытываете ли Вы побочное действие корректора?» с приемом тригексифенидила ( $R_s=0,43$ ,  $p<0,05$ ). Умеренные по силе положительные корреляционные связи были обнаружены между нежелательными явлениями «вздораженность» и «диспепсия» и приемом в качестве корректора тригексифенидила ( $R_s=0,37$  и  $R_s=0,46$  при  $p<0,05$  соответственно). При дальнейшем анализе были обнаружены умеренные положительные корреляционные связи диспепсии с другим нежелательным холинолитическим явлением «ксеростомия» ( $R_s=0,40$ ,  $p<0,05$ ). Матрица дисперсионного анализа возможных причин появления данного побочного действия приведена в табл. 2. Похоже, что помимо корректоров, данный побочный эффект мог возникать как следствие комбинированной терапии, в которую также входили антидепрессанты.

При сравнении двух групп при помощи U-критерия Манна-Уитни было определено, что по показателям шкал AIMS и BARS между группами не зафиксировано существенных различий ( $p>0,05$ ) (табл. 3). При этом показатель выраженности произвольных движений по шкале AIMS (A8) не превышал в группе биперидена минимальной степени, в группе тригексифенидила – умеренной. Показатель выраженности акатизии по шкале BARS (B4) в группе биперидена составил 0 баллов, в группе тригексифенидила – не превышал 2 балла (минимальная выраженность). В то же время, средний балл шкалы SAS был статистически значимо выше в группе тригексифенидила ( $4,61\pm 3,16$  vs.  $5,67\pm 1,81$ ,  $p=0,043$ ), при этом выраженные экстрапирамидные явления были зафиксированы в группе биперидена только в под-

шкале «ротация головы», а в группе тригексифенидила – только в подшкале «тремор».

Также было выявлено, что пациенты в группе тригексифенидила чаще спонтанно жалуются на наличие тех или иных побочных эффектов, которые они связывали с приемом корректоров ( $p=0,021$ ). Подробно побочные эффекты перечислены в табл. 4. Следует отметить, что пациенты в группе тригексифенидила статистически значимо чаще жаловались на вздораженность и диспептические явления ( $p=0,029$  и  $p=0,001$  соответственно). При этом жалобы на нарушения сна и проблемы со зрением в группе тригексифенидила определялись на уровне тенденции ( $p=0,08$ ). Стоит обратить внимание, что ни один из пациентов в обеих группах не жаловался на нарушения мочеиспускания и тахикардию.

## Обсуждение

В настоящем исследовании были получены результаты, показывающие высокую эффективность двух наиболее часто применяющихся в России холинолитиков, являющихся относительно селективными блокаторами M1-холинорецепторов [4]. Как было показано, оба препарата эффективны в отношении экстрапирамидных расстройств и, до определенной степени, акатизии, возникающих вследствие приема антипсихотиков в достаточно высоких дозах. При этом используемые дозировки корректоров не превышали 8 мг/сут, что соответствует средним рекомендуемым терапевтическим дозам [6].

В соответствие с полученными данными, профиль переносимости биперидена несколько превосходил субъективную переносимость тригексифенидила. Нередко отмечается будоражающее действие последнего, что может приводить, с одной стороны, к нарушениям сна, тенденция к чему наметилась и в нашем исследовании. Данная особенность должна учитываться при назначении препарата в вечерние часы, когда целесообразно уменьшить дозу холинолитика или перенести прием на более раннее время. С другой стороны, активизирующее действие может приводить к злоупотреблению данным корректором [9].

Обращает на себя внимание и существенное количество жалоб на диспептические расстройства в группе тригексифенидила. Проведенный дисперсионный анализ показал, что данный побочный эффект мог также быть спровоцирован антидепрессантами.

Таблица 3

## Сравнительная эффективность корректоров нейролептической терапии

	Бипериден		Тригексифенидил		p
	Средний балл	$\pm CO$	Средний балл	$\pm CO$	
AIMS	1,78	2,24	2,11	2,70	0,527
BARS	0,17	0,51	0,94	1,76	0,107
SAS	4,61	3,16	5,67	1,81	0,043

## Сравнительная переносимость корректоров нейролептической терапии

	Бипериден		Тригексифенидил		p
	Количество наблюдений	%	Количество наблюдений	%	
Жалобы на плохую субъективную переносимость корректора	2	11	1	6	0,574
Субъективно отмечаемые побочные явления	7	39	14	78	0,021
взбудораженность	2	11	8	44	0,029
нарушение сна	0	0	3	17	0,080
Рассеянность/вялость	1	6	4	22	0,162
сухость слизистых	3	17	7	39	0,148
гиперсаливация	2	11	2	11	0,977
диспепсия	1	6	10	56	0,001
нарушения зрения	0	0	3	17	0,080
нарушения мочеиспускания	0	0	0	0	
учащение пульса	0	0	0	0	
гиперседация	1	6	4	22	0,162
кожный зуд	1	6	0	0	0,345
дизартрия	1	6	1	6	1,000

Данный факт необходимо учитывать при назначении комбинированной терапии. В более ранних исследованиях было показано, что оба изучаемых холинолитика одинаково эффективны в отношении нейролептической симптоматики [1], в то время, как одни авторы указывают на более «мягкий» профиль переносимости биперидена [4], другие не находят существенных различий с тригексифенидилом [14]. В то же время, необходимо отметить, что только единичные пациенты – 2 человека (11%) в группе биперидена и 1 (6%) – в группе тригексифенидила заявили о плохой переносимости холинолитика. Возможно, это связано с особенностями фармакокинетики биперидена [11]. В целом, относительно небольшое количество выявленных побочных эффектов также может быть обусловлено правильно подобранными дозами и отсутствием в данной выборке пациентов, принимающих высокие дозы холинолитиков в неудачных комбинациях.

Таким образом, корректоры нейролептической терапии бипериден и тригексифенидил, назначаемые в повседневной практике амбулаторным пациентам, имеют схожий профиль эффективности в отношении экстрапирамидных побочных эффектов. Однако при назначении в средних терапевтических дозировках бипериден обладает лучшей переносимостью, реже

является причиной недовольства пациентами терапией, что важно для сохранения комплаентности к лечению.

Биперидена гидрохлорид, н-, м-холиноблокатор центрального действия, обладает также умеренными периферическими холино- и ганглиоблокирующими эффектами [3]. Это обуславливает дополнительные спазмолитические, миотропные и антигистаминные свойства препарата. В частности, показано, что бипериден может быть эффективен в отношении гиперсаливации, вызванной клозапином [7,18]. Кроме того, у препарата отсутствует седативный компонент [1]. Злоупотребление акинетоном возникает реже, чем циклодолом, что является крайне важной особенностью препарата [9]. Наличие инъекционной формы расширяет возможности применения биперидена, в том числе для купирования остро возникших осложнений нейролептической терапии.

Ограничения: данное исследование является кросс-секционным нерандомизированным исследованием и не охватывает стационарный контингент пациентов и пациентов, получающих высокие дозы корректоров. В дальнейшем считаем актуальным проведение более широких сравнительных исследований с присоединением оценки влияния холинолитиков на когнитивные функции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Бородин В.И., Чахова В.О. Акинетон или циклодол? Научно-обоснованный терапевтический выбор // Психофармакология. 1998. № 2.
2. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. М.: Медицина, 1974. 470 с.
3. Богдан А.П. Возвращение акинетона (краткий обзор). Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. Т. 13. С. 53–55.
4. 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.
5. Малин Д.И. Побочные действия психотропных средств. М.: Вузовская книга, 2000.
6. Мосолов С.Н. (Ред.) Психофармакологические и противоэпилептические препараты, разрешенные к применению в России. М., 2004. 301 с.
7. Папсуев О.О. Бипериден (акинетон) – корректор экстрапирамидных расстройств, эффективный в отношении сialорей // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 1. С. 55–58.

8. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (Ред.). Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
9. Barnes T.R. A rating scale for drug-induced akathisia // Br. J. Psychiatry. 1989. Vol. 14. P. 672–676.
10. Bezchlibnyk K.Z., Remington G.J. Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: an overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective // Can. J. Psychiatry. 1994. Vol. 39. P. 74–82.
11. Brocks D.R. Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: an overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 1999. Vol. 2. P. 39–46.
12. Delay J., Deniker P. Methodes chimiotherapeutiques en Psychiatrie. Paris: Masson, 1961. 496 p.
13. Fahn S., Jankovic J. Principles and practice of movement disorders. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2007.
14. 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.
15. Guy W. ECDEU Assessment for Psychopharmacology, Revised Edition. Rockville, MD: NIMH Publication, 1976.
16. Kane J.M., Fleischhacker W.W., Hansen L. et al. Akathisia: an updated review focusing on second-generation antipsychotics // J. Clin. Psychiatry. 2009. Vol. 70. P. 627–643.
17. Leucht S., Kissling W., Davis J.M. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? // Psychol. Med. 2009. Vol. 39, N 10. P. 1591–1602.
18. 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.
19. Simpson G.M., Angus J.W. A rating scale for extrapyramidal side effects // Acta Psychiatr. Scand. 1970. Vol. 212 (Suppl). P. 11–19.

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ КОРРЕКТОРОВ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БИПЕРИДЕНА И ТРИГЕКСИФЕНИДИЛА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**О.О. Папсуев, О.В. Буковская, А.С. Никольская, Л.Г. Мовина, Л.И. Сальникова, Е.М. Кирьянова**

Биперидена гидрохлорид и тригексифенидил являются наиболее часто используемыми корректорами нейролептической терапии. С целью сопоставления эффективности и переносимости данных препаратов было проведено кроссекционное сравнительное исследование. Группа пациентов, получающих центральные холинолитики, была обследована при помощи набора шкал и опросников. Были сопоставлены результаты эффективности препаратов в отношении нейро-

лептически обусловленных экстрапирамидных явлений, дистонии и акатизии, а также ряд выявленных побочных эффектов. Полученные результаты позволяют говорить о лучшей переносимости биперидена в средних терапевтических дозах при схожей эффективности с тригексифенидилом.

**Ключевые слова:** бипериден, тригексифенидил, корректоры нейролептического паркинсонизма.

## COMPARATIVE STUDY OF EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF ANTICHOLINERGIC CORRECTORS BIPERIDEN AND TRIHEXYPHENIDYL IN CLINICAL PRACTICE

**O.O. Papsuev, O.V. Bukovskaya, A.S. Nikolskaya, L.G. Movina, L.I. Salnikova, E.M. Kiryanova**

Biperiden hydrochloride and trihexyphenidyl are the most frequently used neuroleptic therapy correctors. A cross-sectional comparative study was carried out to assess their effectiveness and tolerability. The group of patients receiving central cholinolytics was assessed using scales and questionnaires. The total scores on the drugs effectiveness in treating the neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms, dystonia and akathisia were

compared, as well as the other revealed side-effects. The results of the study demonstrate a better tolerability of biperiden in the average doses, while the effectiveness of both drugs did not significantly differ.

**Key words:** biperiden, trihexyphenidyl, correctors of neuroleptic-induced parkinsonism.

**Папсуев Олег Олегович** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: oleg.papsuev@gmail.com

**Буковская Оксана Владимировна** – аспирант отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: boukovskaya@mail.ru

**Никольская Алла Сергеевна** – ординатор отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nikolskaya1@gmail.com

**Мовина Лариса Георгиевна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: movina\_larisa@bk.ru

**Сальникова Людмила Ивановна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lsalnikova@gmail.com

**Кирьянова Елена Михайловна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lenakiryanova@yandex.ru