

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО НАЗНАЧЕНИЯ БИПЕРИДЕНА ПРИ ОСТРОЙ АКАТИЗИИ<sup>1</sup>

## Расширенный реферат статьи с комментариями

Б. Б. Фурсов, Л. Г. Мовина

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии*

Лекарственная акатизия – экстрапирамидный гиперкинетический синдром – быстро развивающийся побочный эффект с распространенностью от 8% до 75% [12], как правило, связанный с назначением типичных антипсихотиков [1], но иногда отмечающийся при применении препаратов атипичного ряда [4, 7, 11] и некоторых антидепрессантов [2, 9]. Клиническое значение этого синдрома связано не только с дискомфортом, испытываемым пациентом, но также с частым прогностически неблагоприятным сочетанием с дисфорией, депрессией, суицидальным риском [1], агрессией и ажитацией [6], экзаксацией психопатологической симптоматики и снижением комплаенса в отношении антипсихотической терапии. Несмотря на очевидную значимость, в повседневной практике акатизия часто недооценивается или упускается из виду.

Учитывая нейрохимическую природу этого феномена, вызванного усилением активности дофаминергической системы и/или нарушением активности ГАМК-ергической и холинергической систем, первый шаг при лечении акатизии заключается в снижении дозы антипсихотика или замене на препарат с менее выраженными дофаминоблокирующими свойствами. Если клинический статус не позволяет снизить дозировку или осуществить смену антипсихотической терапии, то необходимо рассмотреть другие возможности решения возникшей проблемы. В различных исследованиях продемонстрирована эффективность холинолитиков, транквилизаторов,  $\beta$ -адреноблокаторов и других препаратов. Кроме того, нельзя недооценивать значимость психологических и психотерапевтических факторов, сопутствующих лечению, интенсивному контакту

между врачом и пациентом, а также окружающую обстановку, особенности личности пациента [3, 10].

Антихолинергические препараты относятся к препаратам первой линии при лечении акатизии, в особенности, когда акатизия сочетается с другими экстрапирамидными нарушениями. Однако в литературе практически отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования этой группы препаратов, что затрудняет обоснованные рекомендации для их назначения при острой акатизии, вызванной применением нейролептиков [8].

В данной статье представлены результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования холинолитика центрального действия биперидена (в Российской Федерации зарегистрирован под торговой маркой акинетон) при внутримышечном назначении для лечения острой акатизии. Единственным критерием для включения было подтверждение диагноза нейролептической акатизии по DSM-IV. Критерии исключения заключались в отсутствии подтвержденных сведений о терапии на протяжении предшествующих 4 недель, гиперсенситизации или противопоказаниях к применению биперидена, наличии тяжелых соматических заболеваний, умственной отсталости, беременности, лактации, а также текущем использовании любой терапии для лечения акатизии ( $\beta$ -адреноблокаторы, бензодиазепины или другие холинолитики).

Всего было скринировано 450 пациентов, из которых 95 имели симптомы акатизии. После тщательного обследования и выявления критериев исключения был рандомизирован 31 пациент. В дальнейшем 1 пациент выбыл в связи с развитием аллергической кожной реакции. Пациенты были случайным образом распределены в группы биперидена ( $n=15$ ) или плацебо ( $n=15$ ). Между группами не было значимых отличий по возрасту ( $30,3\pm 11,5$  лет для группы биперидена и  $36,0\pm 10,2$  лет для группы плацебо) и полу (8 муж. и 7 жен. в первой группе, 6 муж. и 9 жен. во второй). Диагнозы основно-

<sup>1</sup> Baskak B., Atbasoglu C., Ozguven H.D., Saka M.C., Gogus A.K. The effectiveness of intramuscular Biperiden in Acute Akathisia. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study // J. Clin. Psychopharmacol. 2007. Vol. 27. P. 289–294.

го заболевания по DSM-IV в группе плацебо включали шизофрению (n=11), биполярное расстройство (n=2), обсессивно-компульсивное расстройство (n=1) и не классифицируемое психотическое расстройство (n=1). В группе биперидена диагностическое распределение было представлено следующим образом: шизофрения (n=10), биполярное расстройство (n=2), шизоаффективное расстройство (n=1), обсессивно-компульсивное расстройство (n=1) и не классифицируемое тревожное расстройство (n=1). Двенадцать из тридцати пациентов получали терапию атипичными антипсихотиками.

На этапе включения проводился физикальный осмотр, контроль параметров жизненно важных функций и социо-демографических показателей, сбор данных о лечении, получаемом на протяжении последних 4 недель. Тяжесть акатизии и других нейролептических симптомов оценивалась при помощи шкалы акатизии Barnes (Barnes Akathisia Rating Scale – BARS), унифицированной рейтинговой шкалы паркинсонизма – исследование двигательной функции (Unified Parkinsonism Rating Scale – Motor Examination: UPRS-ME) и шкалы патологических насильственных движений (Abnormal Involuntary Movements Scale – AIMS). Тяжесть психопатологической симптоматики оценивалась по краткой психиатрической рейтинговой шкале (Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS), а тревоги – по опроснику для оценки тревоги Бека (Beck Anxiety Inventory – BAI). Для оценки побочных эффектов терапии с момента включения использовалась шкала UKU (UKU Side-Effect Rating Scale).

После оценки состояния на этапе включения пациенты начинали получать внутримышечные инъекции 2,5 мг биперидена (1 мл) или 1 мл физиологического раствора. Инъекции по 2,5 мг осуществлялись еще 3 раза через каждые 2 часа (за исключением случаев более раннего достижения 0 баллов по BARS), после чего проводился подробный физикальный осмотр.

Определялись два главных критерия результатов.

1. Количество пациентов, отреагировавших на лечение. При этом «реакция» была определена как снижение, по меньшей мере, на 2 пункта по шкале BARS.

2. Динамика показателей по BARS, которые включают в себя объективно наблюдаемую акатизию, субъективную акатизию (осознание наличия акатизии, дискомфорт, связанный с ней) и общую оценку. В связи с тем, что индивидуальные компоненты акатизии могут по-разному реагировать на лечение, исследователи отдельно оценивали их динамику.

При оценке на этапе включения в исследование не было обнаружено статистически значимых различий между группой биперидена и плацебо по BARS (3,33±0,62 и 3,67±0,82 соответственно), унифицированной рейтинговой шкале пар-

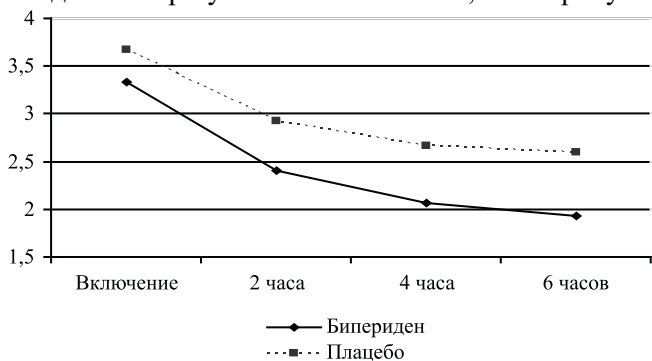
кинсонизма (19,0±16,7 и 15,0±10,5 соответственно), AIMS (1,6±3,5 и 4,5±6,6 соответственно), BPRS (62,7±14,1 и 65,7±11,7 соответственно), опроснику Бека (22,0±13,4 и 20,2±12,5 соответственно).

Из 30 участников на лечение отреагировало 7 пациентов, получавших бипериден, и 5 пациентов, получавших плацебо, то есть 46,7% и 33,3% больных в каждой группе соответственно. При имеющемся количестве наблюдений данные различия не достигают статистической значимости, в том числе при более строгих (как минимум, 3 пункта при общей оценке акатизии) и мягких критериях эффективности (1 пункт при общей оценке акатизии). Однако очевидно, что обследованная выборка крайне мала (по 15 человек в каждой группе) и явно недостаточна для проведения адекватного статистического анализа. Несложные расчеты позволяют продемонстрировать, что при увеличении выборки до 100 человек в каждой группе и сохранении имеющегося уровня различий, они становятся статистически значимыми.

Приведенные расчеты являются справедливыми и при оценке выраженности редукции симптоматики. Как видно из полученных данных (табл. 1, рисунок), при назначении биперидена отмечалось заметное уменьшение тяжести симптоматики практически по всем используемым шкалам, что, очевидно, отличалось от ситуации при использовании плацебо. Увеличение количества наблюдений до указанного выше уровня делает эти различия статистически значимыми. Отсутствие улучшения по шкале AIMS связано с тем, что этот инструмент направлен на оценку акинето-ригидных форм экстрапирамидных нарушений и поэтому, в данном случае, и не должен отражать результатов.

Авторами отмечена хорошая переносимость терапии бипериденом: уровень побочных эффектов практически не отличался от плацебо (табл. 2). У одного пациента в группе биперидена отмечалась кожная аллергическая реакция, и он был исключен из исследования. В остальных случаях отмеченные расстройства были минимальной степени выраженности.

Таким образом, анализ полученных в данном исследовании результатов показывает, что при уве-



Изменение показателей общей акатизии в группах биперидена и плацебо  
Примечания: рисунок адаптирован из реферируемой статьи.

Динамика тяжести акатизии при применении биперидена и плацебо

| Шкала                                    | Группа               | Базовый уровень                | Через 2 часа                   | Через 4 часа                   | Через 6 часов                 | Процент редукции |
|--|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------|
| BARS (объективная субшкала)              | Бипериден<br>Плацебо | 1,53 (0,83)<br>2,20 (0,56)     | 1,27 (0,96)<br>1,93 (0,96)     | 1 (0,92)<br>1,53 (1,12)        | 0,93 (0,88)<br>1,67 (1,17)    | 39,3%<br>24,1%   |
| BARS (субъективная субшкала: осознание)  | Бипериден<br>Плацебо | 2,67 (0,49)<br>2,4 (0,63)      | 1,73 (1,03)<br>1,93 (0,88)     | 1,53 (0,91)<br>1,87 (0,83)     | 1,53 (0,83)<br>1,93 (0,96)    | 42,7%<br>19,6%   |
| BARS (субъективная субшкала: дискомфорт) | Бипериден<br>Плацебо | 2,33 (0,62)<br>2,47 (0,64)     | 1,20 (1,08)<br>1,67 (0,97)     | 1,13 (1,06)<br>1,80 (1,08)     | 1,07 (0,88)<br>1,73 (0,96)    | 54,1%<br>30,0%   |
| BARS (общая субшкала)                    | Бипериден<br>Плацебо | 3,33 (0,62)<br>3,67 (0,82)     | 2,40 (1,29)<br>2,93 (1,16)     | 2,07 (1,33)<br>2,67 (1,54)     | 1,93 (1,22)<br>2,60 (1,63)    | 42,1%<br>29,2%   |
| BAI                                      | Бипериден<br>Плацебо | 22,0 (13,37)<br>20,27 (12,53)  | 11,87 (8,4)<br>15,67 (13,94)   | 11,73 (7,49)<br>9,60 (8,69)    | 10,27 (7,3)<br>9,33 (5,97)    | 53,3%<br>54,0%   |
| BPRS                                     | Бипериден<br>Плацебо | 62,73 (14,09)<br>65,73 (11,71) | 56,53 (11,50)<br>61,20 (12,10) | 54,60 (10,86)<br>59,07 (11,49) | 54,87 (9,76)<br>58,93 (11,25) | 12,6%<br>10,3%   |
| UPRS-ME                                  | Бипериден<br>Плацебо | 19,0 (16,7)<br>15,0 (10,49)    | 13,9 (14,3)<br>12,47 (9,47)    | 12,07 (14,25)<br>12,40 (9,17)  | 11,33 (13,96)<br>11,87 (8,15) | 40,4%<br>20,9%   |

Примечания: Таблица адаптирована из реферируемой статьи. В скобках указан доверительный интервал

Таблица 2

#### Безопасность и переносимость лечения бипериденом по сравнению с плацебо

| Побочные эффекты и осложнения      | Количество больных |         |
|------------------------------------|--------------------|---------|
|                                    | Бипериден          | Плацебо |
| Кожная аллергическая реакция       | 1                  | 0       |
| Седация                            | 3                  | 2       |
| Снижение слюноотделения            | 3                  | 2       |
| Ортостатическое головокружение     | 2                  | 2       |
| Нарушение аккомодации              | 2                  | 2       |
| Тошнота–рвота                      | 1                  | 2       |
| Слабость                           | 1                  | 2       |
| Гипокинезия                        | 2                  | 1       |
| Трудности концентрации             | 1                  | 1       |
| Увеличение слюноотделения          | 1                  | 1       |
| Головная боль                      | 1                  | 0       |
| Напряжение–внутреннее беспокойство | 1                  | 0       |
| Дрожь                              | 0                  | 1       |
| Увеличение сексуального влечения   | 0                  | 1       |

личении числа наблюдений до адекватного уровня, имеющиеся преимущества эффективности биперидена достигнут статистически значимого уровня, что еще раз подтвердит (кроме того, с учетом его хорошей переносимости) рекомендации о его применении как препарата выбора при лечении острой акатизии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Atbasoglu E.C., Schultz S.K., Andreasen N.C. The relationship of akathisia with suicidality and depersonalization among patients with schizophrenia // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2001. Vol. 13, N 3. P. 1–6.
- Birthing P., Walters C., Karandikar N. A rare case of tardive dyskinesia and akathisia induced by citalopram // *Psychiatr. Danub.* 2011. Vol. 23, N 1. P. 108–110.
- Brody H. The placebo response. Recent research and implications for family medicine // *J. Fam. Pract.* 2000. Vol. 49, N 7. P. 649–654.
- Catalano G., Grace J.W., Catalano M.C. et al. Acute akathisia associated with quetiapine use // *Psychosomatics.* 2005. Vol. 46, N 4. P. 291–301.
- Chung W.S.D., Chiu H.F.K. Drug induced akathisia revisited // *Br. J. Clin. Pract.* 1996. Vol. 50. P. 270–278.
- Crowner M.L., Douyon R., Convit A. Akathisia and violence // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1990. Vol. 180. P. 339.
- Ersche K.D., Cumming P., Craig K.J. et al. Amisulpride-induced acute akathisia in OCD: an example of dysfunctional dopamine-serotonin interactions? // *Ann. Clin. Psychiatry.* 2010. Vol. 22, N 3. P. 148–156.
- Lima A.R., Weiser K.W., Bacaltchuk J. et al. Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia // *Coch. Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 1. CD003727.
- Madhusoodanan S., Alexeenko L., Sanders R., Brenner R. Extrapyramidal symptoms associated with antidepressants – a review of the literature and an analysis of spontaneous reports // *PMR.* 2010. Vol. 2, N 10. P. 973–975.
- Miller F.G., Brody H. Understanding and harnessing placebo effects: clearing away the underbrush // *J. Med. Philos.* 2011. Vol. 36, N 1. P. 69–78.
- Padder T., Skodnek K., Hashmi S. et al. Acute akathisia with suicidal ideation associated with low dose aripiprazole // *Psychiatry (Edgmont).* 2006. Vol. 3, N 4. P. 40–43.
- Sachdev P., Kruk J. Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug induced akathisia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1994. Vol. 51. P. 963–974.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО НАЗНАЧЕНИЯ БИПЕРИДЕНА ПРИ ОСТРОЙ АКАТИЗИИ. РАСШИРЕННЫЙ РЕФЕРАТ СТАТЬИ С КОММЕНТАРИЯМИ

Б. Б. Фурсов, Л. Г. Мовина

Представлен реферат статьи, посвященной результатам проведенного двойного-слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования эффективности биперидена при внутримышечном назначении по поводу острой нейролептической акатизии. При назначении биперидена отмечалось заметное уменьшение тяжести симптоматики практически по всем используемым шкалам, что, очевидно, отличалось от ситуации при использовании плацебо. Результаты исследования не достигли статистической значимости по причине небольшой выборки (по 15 пациентов в группе биперидена и плацебо). Увеличение количества наблюдений до уровня 100 пациен-

тов в каждой группе делает эти различия статистически значимыми. Авторами отмечена хорошая переносимость терапии бипериденом – уровень побочных эффектов практически не отличался от плацебо. Анализ полученных в данном исследовании результатов показывает, что при увеличении числа наблюдений до адекватного уровня, имеющиеся преимущества эффективности биперидена достигнут статистически значимого уровня, что еще раз подтвердит рекомендации о его применении как препарата выбора при лечении острой акатизии.

**Ключевые слова:** острая акатизия, бипериден, эффективность, переносимость.

## THE EFFECTIVENESS OF INTRAMUSCULAR BIPERIDEN IN ACUTE AKATHISIA: EXTENDED SUMMARY OF AN ARTICLE, WITH COMMENTS

B. B. Foursov, L. G. Movina

This is a summary of an article reporting the results of a double-blind randomized placebo-controlled investigation of intramuscular biperiden use in acute neuroleptic-induced akathisia. Biperiden prescription seemed to correlate with noticeable improvements on the assessment scales that measured the severity of symptoms while the patients receiving placebo did not show such improvements. The results of this investigation are not significant statistically, because of the small sample (15 patients in each group: biperiden and placebo). Raising the number of patients in each group

to 100 would make the differences significant. The authors emphasize that biperiden is well tolerated, and the level of side effects on this medication hardly differs from that on placebo. Analysis of data obtained in this investigation shows that by increasing the number of observations to adequate level, the demonstrated positive effect of biperiden could become significant, thus confirming the recommendation to use it as medication of choice in the treatment of acute akathisia.

**Key words:** acute akathisia, biperiden, effectiveness, tolerability.

---

**Фурсов Борис Борисович** – врач-психиатр отделения психосоциальной реабилитации ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: fursovbb@gmail.com

**Мовина Лариса Георгиевна** – старший научный сотрудник отделения внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: movina\_larisa@bk.ru