

УДК 615.214+615.065

З.А.Заялова, Э.И.Богданов

**ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ НАРУШЕНИЯ,
ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПРИЕМОМ НЕЙРОЛЕПТИКОВ***Казанский государственный медицинский университет*

Среди побочных действий приема нейролептиков ведущее место занимают экстрапирамидные синдромы (ЭС) — акатизия, острая и поздняя дискинезия, паркинсонизм, синдромы “пизанской башни”, “кролика”, острый нейролептический синдром. Концепция нейролептического порога предполагает одновременное развитие антипсихотического эффекта и возникновение экстрапирамидного синдрома. Доказано, что большинство нейролептиков имеют ограниченный коридор терапевтической дозы, а вызванный нейролептиками ЭС, снижающий качество жизни, встречается в 50—60% случаев и является главной причиной прекращения лечения этими препаратами [19].

ЭС проявляется двигательными и ментальными нарушениями, которые дополняют уже имеющиеся психические нарушения, существенно осложняя лечение. В то же время ЭС подчас неправильно истолковываются как проявления психоза. Например, двигательные и ментальные компоненты акатизии могут быть расценены как агитация, скованность при паркинсонизме, проявления депрессии, мимические дискинезии как признак маниакальной манерности.

Акатизия, острые дистонии и паркинсонизм, являясь ранними проявлениями экстрапирамидных нарушений при лечении нейролептиками, имеют больше сходства, чем различий. Это обратимые гиперкинезы, возникающие в начале приема нейролептиков, чувствительны к отмене вызвавшего их препарата и к антихолинергическим средствам и имеют сходные патофизиологические паттерны [5, 72]. Однако картина двигательных проявлений, время возникновения и длительность течения позволяют различать эти формы. Для каждого из этих вариантов острых дискинезий характерны свои ментальные проявления.

Акатизия — невозможность длительно пребывать в одном положении. Для акатизии характерны такие двигательные акты, как качание, перекрещивание ног, ерзанье при сидении, марш на месте, бесцельные двигательные акты и т.д. Наряду с типич-

ной для акатизии двигательной картиной отмечаются повышенный уровень беспокойства, неспособность расслабиться, чувство напряженности, снижение внимания [6, 17]. Данные компоненты акатизии не должны объясняться психотической агитацией. Увеличение дозы нейролептика может вызвать усиление акатизии и отсрочить начало соответствующего улучшения. Предотвращение или своевременное лечение акатизии клинически уместно, так как акатизия ассоциируется с высоким исходом в психозы и коррелирует с возникновением поздней дискинезии в будущем [17, 18, 49].

Острые дистонии проявляются как в виде генерализованных реакций с явлениями тортиколлиса, опистотонуса, хорей, так и в виде фокальных дистоний в форме окулогирных кризов, протрузии языка, тризма, ларингофарингеальных спазмов, причудливых положений конечностей. Острые дистонии также имеют ментальные эквиваленты. Для них характерно наличие беспричинных страхов, беспокойства, снижения контроля над произвольными движениями. Мерцание двигательных нарушений, возможность их частичного подавления в начале дистонических проявлений в сочетании с психическими составляющими могут быть расценены как кататонический синдром [17, 18].

Как лекарственный, так и идиопатический *паркинсонизм* имеют классическую сходную триаду симптомов — ригидность, тремор, брадикинезию. Психические эквиваленты двигательных феноменов паркинсонизма у психически больных выявить сложно. Сопутствующая брадифрения, познавательные нарушения, расстройства сознания и другие психические нарушения могут быть истолкованы как проявления депрессии. Есть мнение, что при рано развившемся лекарственном паркинсонизме в дальнейшем возникает поздняя дистония [21].

Таким образом, первичные “морбогенные” негативные симптомы шизофрении могут дополняться вторичными, фармакогенными психическими синдромами, сопутствующими акатизии, острой дискинезии и

лекарственному паркинсонизму в результате лечения традиционными нейролептическими средствами.

Синдром “кролика” — тремор периоральной мускулатуры — считается фокальной формой синдрома паркинсонизма по характеристике тремора и чувствительности к антипаркинсоническому лечению [14, 77].

Ранние экстрапирамидные нарушения развиваются в течение нескольких часов, дней, недель после приема первой дозы нейролептика и достаточно легко устраняются. Лечение заключается в отмене препарата, вызвавшего ЭС, во введении 50—100 мг дифенилгидрамина, 1—2 мг мезилата бензтропина или 10—50 мг хлорфенирамина. В дальнейшем целесообразно лечение антихолинергическими препаратами в течение нескольких дней, особенно если побочные экстрапирамидные проявления ранее имели место или лечение шизофрении проводилось нейролептическими препаратами в пролонгированных формах.

Несколько обособленно в ряду ранних осложнений приема нейролептиков стоит так называемый острый злокачественный нейролептический синдром. В донейролептической эре данный синдром наблюдался при злоупотреблении транквилизаторами и антиконвульсантами и назывался острой летальной кататонией или фатальной кататонией. Термин “злокачественный нейролептический синдром” был впервые введен Delay и Deniker в 1968 г.

Острый злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) — осложнение, которое может встречаться в начале лечения нейролептиками (чаще через 2—3 недели) или после резкой отмены допаминергических препаратов [16]. Он развивается редко (у 0,03—0,04% больных, леченных нейролептиками), однако при отсутствии лечения приводит к высокой летальности (около 20%). В 24,7% случаев из числа всех наблюдений ЗНС развились при приеме галоперидола с аминазином, в 21% — галоперидола, в 16% — аминазина, в 8,6% — мажептила, в 6,2% — трифлуперидола, в 4,9% — трифтазина, в 3,7% — модитена-депо, в 2,5% — пипотиазина. Не исключается возможность развития ЗНС даже при лечении такими мягкими нейролептиками, как соннапакс, эглонил, азалептин, оланзапин и рисперидон. Быстрое наращивание дозы препарата, сочетанное применение препаратов с высокой экстрапирамидной активностью, резкое прекращение лечения также увеличива-

ют вероятность развития ЗНС. Основными факторами риска считаются органические заболевания нервной системы, недостаточность диэнцефальных структур головного мозга, склонность к гиперергическим (аллергическим) реакциям, физическое истощение, дегидратация [2, 3, 74].

Клиническая манифестация данного синдрома включает экстрапирамидные проявления, качественные и количественные нарушения сознания и грубые соматические расстройства. Чаще всего среди соматических симптомов отмечаются гипертермия, вегетативная нестабильность, тахикардия, понижение артериального давления; при лабораторных исследованиях — гипернатриемия, гипоальбуминемия, повышение уровня креатинкиназы и лейкоцитов в крови. Определяется флюктуация сознания. Типичны иллюзорно-фантастические или онейроидные нарушения сознания, переходящие по мере нарастания тяжести состояния в аментивные и сопорозно-коматозные. Экстрапирамидные проявления весьма вариабельны и включают в себя дистонические движения в области лица, реже конечностей, тремор нижней челюсти, акинезию, ригидность, вплоть до опистотонуса [2, 3].

Лечение ЗНС заключается в отмене нейролептика, назначении глюкокортикоидов, бензодиазепинов и восполнении жидкости. Возобновить лечение нейролептиками следует не ранее четырехмесячного срока [60]. Предполагается генетическая предрасположенность к этому синдрому [39]. Сообщается также о клозапин- и рисперидон-индуцированных случаях злокачественного нейролептического синдрома [40, 78].

Парадоксальная гиперкинезия (поздняя дискинезия, персистирующая поздняя дискинезия, терминальная экстрапирамидная недостаточность) включает в себя стойкие, иногда необратимые, чаще орофациальные гиперкинезы, появляющиеся после длительного приема нейролептиков [15, 30]. Интересно, что парадоксальная гиперкинезия обычно возникает на фоне прекращения лечения или уменьшения дозы нейролептика. Некоторыми авторами это явление объясняется развитием гиперчувствительности дофаминовых рецепторов [51]. Однако позднее, с помощью позитронно-эмиссионной томографии, было доказано, что причиной развития поздних дискинезий является абсолютный рост числа дофаминовых рецепторов. Их плотность в полосатом теле увеличивается от 20 до 70% [7, 54, 63], при-

чем это относится к определенному типу допаминовых рецепторов [47].

Доказана прямая зависимость частоты возникновения поздней дискинезии от возраста [69]. Парадоксальная гиперкинезия зависит от фармакодинамики нейролептика [15, 30]. В то же время поздняя дискинезия не зависит от продолжительности лечения и дозы препарата [69]. Поздняя дискинезия схожа по клиническим проявлениям с острой дискинезией, но часто более стереотипна в двигательных паттернах и может сочетаться с акатизией. В 75% случаев наблюдаются дистонии, в 31% — акатизия, в 5% — тремор, в 3% — хорея, в 2% — миоклонии. Вид насильственных движений не связан с типом нейролептика или продолжительностью приема лекарства [6, 19]. Дистонии туловища чаще встречаются у молодых (в среднем в 45 лет), в то время как лицевые дискинезии характерны для пожилых (средний возраст — 71 год); мужчины болеют чаще женщин — 7:2 [15]. Поздние дистонии выявляются в среднем через 6 лет после начала приема нейролептика. Дистонии, как правило, изначально локализующиеся в области лица, шеи, проявляются в виде тортиколлиса, блефароспазма или оромандибулярных дистоний, но, в отличие от идиопатической торсионной дистонии, только в 7% случаев превращаются в дистонию нижних конечностей или генерализованную форму.

Обычно поздняя дискинезия прогрессирует от нескольких месяцев до нескольких лет, а затем стабилизируется. Прекращение приема нейролептика вызывает ремиссию, за которой следует значительное ухудшение. У некоторых больных отмечается улучшение ЭС на протяжении лечения нейролептиком в той же дозировке или при более высокой дозе, но затем также следует прогрессирование экстрапирамидных нарушений.

Около 40—50% больных с поздней дискинезией чувствительны к блокаторам дофамина и антихолинергическим препаратам. Рекомендуют назначать резерпин начиная с 0,1 мг в день, затем увеличивая дозу на 0,1 мг ежедневно, довести до 2 мг в день максимально, ориентируясь на возможные побочные проявления в форме симптомов паркинсонизма, депрессии и ортостатической гипотензии [15, 30, 69].

Для больных с шизофренией идентифицированы структурные изменения в мозге: 1) увеличение размеров желудочков [39, 64, 80]; 2) уменьшение кортикальной массы и

размеров мозга [10, 36, 43, 62]; 3) уменьшение асимметрии мозга [8, 23, 24, 81]. Между этими морфологическими изменениями существует взаимосвязь. Так, увеличение размеров желудочков связано с увеличением складчатости коры [61]. Сглаженность асимметрии приводит к задержке развития головного мозга на поздних стадиях онтогенеза. У больных шизофренией подтверждением тому являются частые случаи дислексии и отсутствие или ослабление латерализации функций [22, 41, 59].

Допамин (ДА) — ведущий нейротрансмиттер экстрапирамидной и лимбической систем. Стриатум объединяет в себе обе эти системы: вентральный входит в лимбическую систему (*nucleus accumbens, tuberculum olfactorium*), дорсальный включает экстрапирамидные ядра (*caudate-putamen*). Две части стриатума обеспечивают различные функции: лимбический ДА играет активную роль в мотивациях поведения, а экстрапирамидный ДА обеспечивает моторные программы [17, 18, 26]. Открытие, что шизофренические симптомы поддаются лечению нейролептиками, воздействующими на допаминовые рецепторы, является косвенным доказательством вовлечения допаминовой системы при шизофрении [17, 18, 35].

Стриарный комплекс, включающий в себя дорсальный и вентральный *striatum* и соответствующие дорсальную и вентральную части *pallidum*, оказывают ингибирующие влияния на таламус, ведущее к уменьшению трансмиссии афферентного потока в кору головного мозга. Эта цепь контролируется ретикулярной формацией. Считается, что ДА — ингибитор стриарных нейронов — уменьшает тормозящее влияние таламуса на головной мозг и, следовательно, увеличивает афферентную информацию в кору. Если передача становится чрезмерной, интегративная способность коры истощается и возникают качественные нарушения сознания или психоз.

Дорсальный стриатум вовлечен в двигательную сферу, в то время как вентральный стриатум, скорее, контролирует ментальные функции, однако это деление нечеткое. Например, ростральная часть дорсального стриатума играет важную роль в познании. Имеется четкая связь стриатума с лобной корой. Важными в этом контексте могут оказаться и префронтальные зоны, гиппокамп, *gyrus cinguli* [23, 24]. Хвостатое ядро располагает морфофункциональными связями с такими лимбическими структу-

рами, как гиппокамп, гипоталамус, поясная извилина, миндалина. Среди эмоциональных реакций от функционального состояния хвостатого ядра зависит агрессия. Каудатэктомия животных приводит к повышенной агрессивности на фоне общей гиперактивности [1, 4].

Таким образом, стриатум участвует в моторных и ментальных функциях. Лимбическую и экстрапирамидную систему связывает и основной нейротрансмиттер — дофамин.

Совокупность биохимических, нейрофизиологических, радиолигандных методов, позитронно-эмиссионной томографии позволила выявить неоднородность допаминовых рецепторов. Рецепторы первого типа (D_1) представлены допаминзависимой аденилатциклазой, тогда как D_2 -рецепторы не связаны с аденилатциклазой. В то же время выделяют по меньшей мере 3 подтипа D_2 -рецепторов: D_2 , D_3 , D_4 [35, 66, 67, 68]. Отличия в действии нейролептиков объясняются главным образом существованием различных популяций стриарных допаминовых рецепторов.

Блокада допаминовых рецепторов — основное звено в патофизиологическом механизме ЭС. Непременный атрибут всех антипсихотических лекарств — блокада D_2 -рецепторов и, как следствие, развитие деполаризующей инактивации мезолимбических и мезокортикальных допаминовых нейронов. Типичные нейролептики оккупируют только данный подтип допаминовых рецепторов. Атипичные нейролептики — большая группа лекарств, отличающихся от типичных по взаимодействию с ДА и другими рецепторами: соотношением D_1/D_2 оккупации, отношением к D_3 -, D_4 -подтипам, к серотонину, глутамату и т.д. Парциальные или селективные ДА-эргические антагонисты могут модулировать ДА нейротрансмиссию более адекватно, чем полные, тем самым позволяя избегать побочные эффекты [9, 32].

Классические, типичные антипсихотики — это производные фенотиазина, тиоксантены, бутирофеноны, дегидроиндонолы, дибензоназепины [3, 76].

Согласно одной из классификаций, атипичные антипсихотические препараты делятся на 3 категории: чистые допаминовые антагонисты (D_2) — сульпирид, амосульпирид; допаминовые-серотониновые (5-НТ2) антагонисты — рисперидон, зипразидон, сертиндол; мультирецепторные антагонисты — клозапин, оланзапин, сероквел [34].

Согласно другой классификации, выделяется 4 принципиальных класса новых антипсихотических лекарств: 1) антипсихотики, блокирующие D_2/D_3 подтипы допаминовых рецепторов (сульпирид, ремоксиприд); 2) D_2 -агонисты, не относящиеся к типичным (мало изучены); 3) недопаминовые препараты: серотониновые 5НТ1-агонисты, 5НТ2-антагонисты, 5НТ3-антагонисты, агонисты бензодиазепаина и глутамата; 4) антипсихотики, эффективные в отношении D_2/D_3 , D_1 , 5НТ-рецепторов (клозапин, рисперидон) [28].

Представленные классификации основаны на принципе воздействия антипсихотиков на тот или иной вид рецепторов и соответствующих клинических и побочных проявлениях их применения. Однако постоянное обновление сведений о сродстве антипсихотиков к тем или иным рецепторам вносят свои коррективы в классификацию. Исследователи сходятся на том, что нейролептики в основном блокируют D_2 -рецепторы в базальных ганглиях и что данный антагонизм — решающий в возникновении ЭС. Но эта гипотеза не может объяснить непостоянный характер ЭС и его различные проявления. Например, такие производные бензамида, как сульпирид и ремоксиприд (высокоактивные D_2 -антагонисты), имеют неожиданно низкий уровень экстрапирамидных расстройств [48], что дает возможность предположить избирательность некоторых D_2 -антагонистов в угнетении допаминовых рецепторов в отдельных зонах головного мозга, кроме базальных ганглий. Кроме того, различные ЭС развиваются в разное время от начала приема нейролептиков. Так, акатизия может проявиться вскоре после начала лечения, в то время как паркинсонизм формируется только через несколько дней, неделю с момента назначения антипсихотического лечения [19, 29, 46].

Имеются также сообщения о развитии классических ЭС при лечении чистыми D_1 -антагонистами, носящих кратковременный характер [13, 29, 31, 53].

На формирование ЭС влияет не только абсолютное сродство к тем или иным подтипам дофамина рецепторов. Важную роль в патофизиологии играет сочетанное воздействие на несколько групп рецепторов и степень блокады. Так, клозапин, который практически не обладает побочным экстрапирамидным действием [19], взаимодействует с D_1 -, D_2 - и D_4 -рецепторами [34], оказывая влияние на психическую сферу, не

вызывает ЭС при оккупации 35—65% рецепторов. По другим данным, клозапин в терапевтических дозах блокирует как D_2 -, так и D_1 -рецепторы на 40—50%. Существует мнение, что клозапин не блокирует ДА-рецепторы, локализованные в базальных ганглиях [31, 33].

Напротив, традиционные нейролептики, часто вызывающие острые ЭС, оказывают положительный эффект на психическую сферу при блокаде D_2 -рецепторов до 80% [34]. Воздействие нейролептиков на другие нейротрансмиттерные системы также может влиять на выраженность желаемого и побочных эффектов.

Имеет значение взаимодействие нейролептиков с ацетилхолин-, серотонин-, глутаматергическими рецепторами [12, 34]. Антихолинергическое действие некоторых препаратов объясняет антипаркинсонический эффект, тем не менее это простое объяснение недостаточно. Так, изоклозапин — мощный антихолинергический препарат — вызывает каталепсию у животных.

В литературе широко обсуждается способность ряда антипсихотиков блокировать серотониновые 5HT₂-рецепторы [15, 50, 52]. Взаимодействие с серотониновыми рецепторами не связано с основным антипсихотическим действием лекарства. Так, галоперидол, перфеназин, флупентиксол и другие препараты, не взаимодействуя с серотониновыми рецепторами в терапевтических дозах, оказывают мощное действие на психическую сферу. Хлорпромазин блокирует серотониновые 5HT₂-рецепторы в концентрациях более низких, чем требуется для блокады D_2 -рецепторов. Блокируя полностью D_2 -рецепторы, хлорпромазин имеет антипсихотическое действие, но часто вызывает паркинсонизм. Хлорпромазин также блокирует мускарин- и альфа₁-адренорецепторы, обуславливая антихолинергическое действие и ортостатическую гипотензию [27, 34].

Рisperидон в равной мере взаимодействует с 5HT₂- и D_2 -рецепторами и редко вызывает паркинсонизм. Он обладает антиадренергическим побочным эффектом, проявляющимся седацией, ортостатической гипотензией и кардиоваскулярными осложнениями [27, 38, 44, 56, 57].

Зипразидон близок по характеристикам к рisperидону (высокое сродство к 5HT₂, допамину, НА, альфа₁) [82], а также имеет некоторое отношение к 5HT₁- и D_1 -рецепторам. Зипразидон вызывает ЭС из-за выраженной блокады D_2 -рецепторов (76%) [7].

Побочные эффекты — седативный, агитация и ортостатическая гипотензия.

Сертиндол также имеет комбинированный антагонизм к D_2 и 5HT₂, альфа₁-адренорецепторам, но допаминовый антагонизм выражен значительно, хотя сертиндол не обладает каталептогенной активностью. Иногда сертиндол вызывает головную боль (26%), патологию эйякуляции (17%) и инсомнию (17%). Сертиндол может привести к развитию экстрапирамидных расстройств. Но при постепенном увеличении дозы экстрапирамидные проявления сводятся к минимуму, побочные эффекты, связанные с блокадой альфа₁-рецепторов, отнюдь не редки, что может ограничивать клиническое применение [52, 73].

В связи с высоким терапевтическим эффектом, низким уровнем ЭС и незначительной оккупацией D_1 -, D_2 -рецепторов (40—60%) в клинически эффективных дозах одним из лучших атипичных нейролептиков является клозапин [29]. Однако блокада других видов рецепторов вызывает побочные действия, которые могут стать серьезной проблемой. Клозапин имеет сродство к серотониновым рецепторам, антигистаминный, антихолинергический, альфа-адренергический антагонистический эффекты [70]. Антихолинергическое действие проявляется в форме гиперсаливации, ортостатической гипотензии, запоров [67]. Исследования показывают, что клозапин оказывает равное или даже лучшее антипсихотическое воздействие, чем традиционные антагонисты D_2 -рецепторов (галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин) [33, 63]. Но риск развития агранулоцитоза ограничивает использование клозапина [61].

Клозапин назначают при резистентных к терапии психотических состояниях, неэффективности лечения двумя и более типичными антипсихотиками, и пациентам с некорректирующимися экстрапирамидными нарушениями, такими, как поздняя дискинезия. Он эффективен в 30—50% случаев, устойчивых к терапии типичными нейролептиками [19]. Острые и хронические экстрапирамидные расстройства обнаруживаются в среднем от 0 до 20% при лечении клозапином. Он меньше вызывает ЭС, в особенности акатизию, которая встречается в 7% случаев, в то время как классические нейролептики — в 29% [63].

У клозапина минимален риск возникновения поздней дискинезии (14% и 41% соответственно при лечении клозапином и ти-

пичными нейролептиками), но с течением нескольких лет достоверных различий в уровне дискинезии не наблюдается [19, 50]. Не вызывает он и явлений паркинсонизма [33]. Однако наличие других побочных эффектов является в ряде случаев причиной отмены этого препарата. С большим вниманием исследуется риск возникновения гранулоцитопении и агранулоцитоза [61]. Гиперсаливация, преимущественно в ночное время, обнаруживается более чем у 70% больных, ортостатическая гипотензия — у 28%, запоры — у 30% [63].

Оланзапин близок по сродству к рецепторам с клозапином, но имеет более выраженное действие на альфа₁-рецепторы [56]. Так, высокие дозы оланзапина могут вызвать катаlepsию у грызунов, но 50%-я доза от каталептогенной приводит к антипсихотическому эффекту [57]. Оланзапин, изучавшийся рядом методов (двойной-слепой контроль, плацебо, подбора дозы), значительно реже вызывает острые ЭС по сравнению с галоперидолом [75]. В то же время оланзапин имеет выраженный антихолинергический побочный эффект — головокружение, сухость во рту и ментальные проявления в виде сомноленции, ажитации, астении. Эффективность оланзапина находится в прямой зависимости от уровня печеночных трансаминаз.

Таким образом, оланзапин занимает промежуточное положение между клозапином и традиционными нейролептиками по представленности побочных эффектов, и в частности ЭС.

Сероквел — выраженный блокатор альфа₁-рецепторов с умеренным антигистаминным эффектом, слабым D₂- и серотонин-5HT₂-антагонизмом и очень незначительным антагонизмом к D₁-рецепторам [56, 65]. Он имеет слабый каталептогенный эффект у грызунов в значительно больших дозах, чем галоперидол [55]. Отмечается его хороший антипсихотический эффект в лечении как позитивных, так и негативных симптомов без побочных экстрапирамидных явлений [28, 72, 79].

При сравнении сероквела с хлорпромазидом оказалось, что оба имеют примерно одну и ту же антипсихотическую дозу. Нет различий и в появлении ЭС. Для них характерны одинаковые побочные эффекты — сомноленция, инсомния, постуральная гипотензия и сухость во рту [28, 37, 56, 65].

Изучение новых и новейших нейролептических препаратов развивается стреми-

тельно. Каждый день открываются различные грани их применения. Во всем мире на сегодняшний день в лечении шизофрении отдается предпочтение новым и новейшим нейролептическим препаратам. Считается, что такие антипсихотики, как сертиндол, сероквил, оланзапин, имеют низкий экстрапирамидный профиль в ранних клинических наблюдениях, хотя наличие или отсутствие ЭС не всегда является определяющим в выборе нейролептика. В первую очередь учитываются степень и направленность антипсихотического воздействия. Важным, а иногда и определяющим в ряде случаев становятся другие побочные эффекты, связанные с гематологическими изменениями, антиадренергическими, антихолинергическими, антигистаминными, седативными проявлениями.

В представленном обзоре мы пытались проанализировать накопленный опыт изучения нейролептических препаратов. Безусловно, достижением в их применении являются возможность управления психозами, а также преодоление побочных эффектов.

Рассмотренные гипотезы патофизиологии экстрапирамидных нарушений, включающие в себя селективное воздействие на подтипы рецепторов, особые соотношения антагонизма и избирательность тропности к отдельным структурам мозга должны учитываться при выборе тактики лечения основного психопатологического и побочного неврологического синдромов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б., Столяров Г.В. Хвостатое ядро и психопатология // Журн. невропатол. и психиатр.—1977.—Вып. 2.—Т. 77.—С.284—290.
2. Малин Д.И., Костицын Н.В. Клиника и терапия эндогенных психозов, осложненных злокачественным нейролептическим синдромом.—М., 1996.
3. Мосолов С.Н. Основы психофармакологии.—М., 1996.
4. Отеллин В.А., Арушанян Э.Б. Нигро-стрионигральная система.—М., 1989.
5. Ayd F.G. // J. Am. Med. Assoc.—1961.—Vol. 175.—P.1054—1060.
6. Barnes T.R.E., Braude W.M. // Arc. of General Psychiatry.—1985.—Vol. 42.—P.874—878.
7. Bench C.J., Lammertsma A.A., Grasby P.M. et al. Time course of occupancy of striatal dopamine D₂-receptors by the neuroleptic Ziprasidone determined by PET // Psychopharmacology in press.—1995.
8. Bilder R.M., Wu H., Bogerts B. et al. // Am. J. Psychiatry.—1994.—Vol. 151.—P.1437—1447.

9. Bondarenko E.S., Malyshev Iu.I., Blagosklovov A.V. //Sov. Med.—1991.—Vol. 12.—P.21—24.
10. Brown R., Colter N., Corsellis J.A.N. et al. //Arc. General Psychiatry.—1986.—Vol. 43.—P.36—42.
11. Burt D.R., Greese I., Snyder S.H. //Science.—1977.—Vol. 196.—P.326.
12. Carlsson A. //Intern. Clin. Psychopharmacology.—1995.—Vol. 10.—P.21—28.
13. Casey D.A. //Psychopharmacology.—1992.—Vol. 107.—P.18—22.
14. Casey D.E. //Drug-Induced Movement Disorders.—1992.—P.21—40, Futura, Mount Kisko.
15. Casey D.E. Paradoxical tardive dyskinesia //Disorders of Movement in Psychiatry and Neurology.—1992.—P.67—69. Dlackwell, Cambridge.
16. Casey D.E. //Psychiatr. Clin. North. Am.—1993.—Vol. 16.—P.589—6101.
17. Casey D.E. //Acta Psych. Scand. Suppl.—1994.—Vol. 380.—P.14—20.
18. Casey D.E. //Intern. Clin. Psychopharmacology.—1995.—Vol. 10.—P.105—113.
19. Casey D.E., Keepers G.A. //Psychopharmacology.—1988.—P.74—93.
20. Cools A.R., Rossum J.M. //Life Sci.—1980.—Vol. 27.—P.1237.
21. Crane G.E. //Arch. Neurol.—1972.—Vol. 27.—P.426—430.
22. Creen M.F., Satz P., Smith C., Nelson L.D. //J. Abnormal Psychology.—1989.—Vol. 98.—P.57—61.
23. Crow T.J., Ball J., Bloom S.R. et al. //Arch. General Psychiatry.—1989.—Vol. 46.—P.1145—1150.
24. Crow T.J., Colter N., Frith C.D., Johnstone E.C., Owens D.G.C. //Psychiarty Research.—1989.—Vol. 29.—P.247—253.
25. Deniker P. Introduction of neuroleptic chemotherapy into psychiatry. In: Discoveries in Biological Psychiatry.—1984.—P.155—164.
26. Di Chiara G., Morelli M., Acquas E., Carboni E. Functions of dopamine in the extrapyramidal and limbic systems. Clues for the mechanism of drug actions. University of Cagliari, Department of Toxicology, Italy. Arzneimittelforschung, 1992.—Vol. 42.—P.231—237.
27. Dilsaver S.C. Antipsychotic agents: a review. Harris County Psychiatric Center, University of Texas Medical School, Houston //Am. Fam. Physician.—1993.—Vol. 47.—P.199—204.
28. Fabre L., Slotnick V., Jones V., Murray G., Matic J. ICI 204, 636, a novel atypical antipsychotic: early indication for safwrty and efficacy in man. Abstracts of the 17th Congress of the Collegium //Intern. neuropsychopharmacologicum.—Kyoto, 1990.—Vol. II.—P.223.
29. Farde L. //Psychopharmacology.—1992.—Vol. 107.—P.23—29.
30. Gerlach J., Reisby N., Randrup A. //Psychopharmacology.—1974.—Vol. 34.—P.21—35.
31. Gerlach J., Casey D.E., Kistrup K. et al. //Neurology and Neurobiology.—1988.—Vol. 42.—P.1—4.
32. Gerlach J. New antipsychotics: classification, efficacy and adverse effects.—Schizofr-Buli, 1991.—Vol. 17.—P.289—309.
33. Gerlach J., Hansen L. Clozapine and D₁/D₂ antagonism in extrapyramidal functions. St. Hans Hospital, Department P, Roskilde, Denmark. Br. //J. Psych.—1992.—P.34—37.
34. Gerlach J., Peacock L. //Intern. Clin. Psychopharmacology.—1995.—Vol. 10.—P.39—48.
35. Hartman D.S., Civelli O. //Ann. Med.—1996.—Vol. 28.—P.211—219.
36. Harvey I., Ron M.A., Du Boulay S., Wicks D., Lewis S.W., Murray R.M. //Psychol. Med.—1993.—Vol. 23.—P.591—604.
37. Hirsch S.R. //Neuropsychopharmacology.—1994.—Vol. 10.—P.371.
38. Hoberg O.J., Fensbo C., Remvig J., Lingjaerde O., Sloth-Nielsen M., Salvesen I. //Acta Psychiatr. Scand.—1993.—Vol. 88.—P.395—402.
39. Holemans S., Javoy F., Agid Y., Laterre E.C., Maloteaux J.M. //Brain. Res.—1991.—Vol. 565.—P.154—157.
40. Inagaki T., Ishino H., Iijima M., Seno H., Kikumoto O., Yoshinaga J., Matsuura H., Tachiyama Y. //No-To-Shinkei.—1996.—Vol. 48.—P.1037—1045.
41. Jaynes J. The origins of Consciousness in the Breakdown of the Bicameral Mind.—Houghton Mifflin, Boston, 1990.
42. Johnstone E.C., Crow T.J., Husband J., Kreef L. //Lancet.—1976.—P.924—926.
43. Johnstone E.C., Owens D.G., Bydder et al. //Psychol. Med.—1989.—Vol. 19.—P.91—103.
44. Kapur S., Remington G., Zipursky R.B., Wilson A.A. //Life Sci.—1995.—Vol. 57.—P.103—107.
45. Kebabian J.W., Calne D.B. //Nature.—1979.—Vol. 277.—P.93.
46. Keepers G.A., Clappison V.J., Casey D.E. //Arch. Gen. Psychiatry.—1983.—Vol. 40.—P.1113—1117.
47. Klawans H.L., Weiner W.J. //Progr. Neurobiol.—1976.—Vol. 6.—P.49.
48. Levander T., Westerbergh S., Morrison D. //Acta Psych. Scand. Suppl.—1990.—Vol. 358.—P.92—98.
49. Levinson D.F., Simpson G.M., Singht H. et al. //Arch. Gen. Psych.—1990.—Vol. 47.—P.761—768.
50. Lieberman J.A., Salts B.L., Johns C.A., Pollock S., Borenstein M., Kane J. //British J. Psych.—1991.—Vol. 158.—P.503—510.
51. Marsden C.D., Tarsy D., Baldessarini R.J. In: Psychiatric Aspects of Neurologic Diseases.—1975.—219. N.-Y.
52. Martin P.T., Grebb J.A., Johns C.A. et al. Efficacy and safety of sertindole in two boudle-blind, placebo-controlled trials of schizophrenic patients. Poster presented at Biennial Winter Workshop on Schizophrenia Research.—Les Diablats, Switzerland, 1994.
53. McHugh D., Coffin V. //Am. J. Psych.—1994.—Vol. 202.—P.133—134.
54. Meltzer H.Y., Gudelsky G.A. //Arzneimittelforschung, 1992.—Vol. 42.—P.268—272.
55. Migler B.M., Warawa E.J., Malick J.B. //Psychopharmacology.—1993.—Vol. 112.—P.299—307.
56. Moor N.A., Calligaro D.O., Wong D.T., Bymaster F., Tye N.C. //Psychopharmacology.—1993.—Vol. 112.—P.299—307.
57. Moor N.A., Tupper D.E., Hotten T.M. //Olanzapint. Drugs of the Future 19.—1994.—P.114—117.
58. Muller P., Seemen P. //Life Sci.—1977.—Vol. 21.—P.1751.

59. *Nasrallah H.A.* //Comprehensive Psychiatry.—1985.—Vol. 26.—P.273—282.
60. *Nyquist O.G.* //Tidsskr. Nor. Laegeforen.—1996.—Vol. 116.—P.2879—2882.
61. *Owens D.G.* //Drugs.—1996.—Vol. 51.—P.895—930.
62. *Pakkenberg B.* //Brit. J. Psychiatry.—1987.—Vol. 151.—P.744—752.
63. *Peacock L., Solgaard T., Lublin H., Gerlach J.* //Psychopharmacology.—1995.
64. *Pearlson G.D., Kim W.S., Kubos K.L. et al.* //Arch. Gen. Psychiatry.—1989.—Vol. 46.—P.690—697.
65. *Saller G.F., Salama A.I.* //Psychopharmacology.—1993.—Vol. 112.—P.285—292.
66. *Schwartz J.C., Griffon N.J., Diaz et al.* //Intern. Clin. Psychopharmacology.—1995.—Vol. 10.—P.15—20.
67. *Seeman F.* //Pharmacology Review.—1980.—Vol. 32.—P.229.
68. Seeman 1975b 1976, Greese 1976, TI: Molecular attributes of dopamine receptors: new potential for antipsychotic drug development.
69. *Smith J., Baldessarini R.* //Arch. Gen. Psychiat.—1980.—Vol.37.—P.1368—1375.
70. *Stevens R.F.* //Eur. J. Cancer.—1991.—Vol. 27.—P.20—22.
71. *Swett C.* //Am. J. Psychiat.—1975.—Vol. 132.—P.532—534.
72. *Szegedi A., Wiesner J., Hillert A., Hammes E., Wetzel H., Benkert O.* //Psychopharmacology.—1993.—Vol. 26.—P.197.
73. *Tamminga C.A.* A new antipsychotic drug, sertindole: clinical effects and perspectives. Presented at a symposium on drug treatment of schizophrenia: from molecular biology to patients' subjective experience.—1995.—June 9—10. Lundbeck, Copenhagen.
74. *Tartaglione S., Iorio N., Pontarelli E.* //Minerva. Psichiatr.—1992.—Vol. 33.—P.45—50.
75. *Tran P.V., Beasley C.M., Toffelsen G.D., Sanger T., Satterlee W.G.* Clinical efficacy and safety of olanzapine, new atypical antipsychotic agent. Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association.—Philadelphia, 1994.
76. *Vernon G.M.* //J. Neurosci. Nurs.—1991.—Vol. 23.—P.183—187.
77. *Villeneuve A.* //Can. Psych. Ass. J.—1972.—Vol. 17.—P.69—72.
78. *Weller M., Komhuber J.* //Fortschr. Neurol. Psychiatr.—1993.—Vol. 61.—P.217—222.
79. *Wetzel H., Szegedi A., Hain C., Wiesner J., Schlegel S., Benkert O.* //Psychopharmacology.—1995.—Vol. 119.—P.231—238.
80. *Wienberger D.R., Torrey E.F., Neophytides A.N., Wyatt R.T.* //Arch. Gen. Psych.—1979.—Vol. 36.—P.735—739.
81. *Zipursky R.B., Lim K.O., Sullivan E.V. et al.* //Arch. Gen. Psych.—1992.—Vol. 49.—P.195—205.
82. *Zorn S.H., Morrone J.M., Seeger T.F. et al.* //Society of Neuroscience Abstract.—1993.—Vol. 19.—P.599.

УДК 616.379—008.64—06+616.8

Э.И.Богданов, В.В.Талантов, Р.З.Мухамедзянов

ДИАБЕТИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ

Казанский государственный медицинский университет,
 Диабетологический центр Республиканской клинической больницы МЗ РТ (г. Казань)

Диабетические нейропатии (ДН) относятся к одним из наиболее частых и серьезных осложнений диабета [5—7, 9]. Выявляемость ДН у больных диабетом сильно варьирует в зависимости от их вида, выбранных клинических и инструментальных критериев диагностики и составляет, по данным разных исследователей, от 10 до 90% [16, 33]. В то же время 1/3 полинейропатий, среди распознанных в неврологической клинике, являются диабетическими. Примерно в 10% случаев нейропатическая симптоматика оказывается ключевой в по-

становке диагноза диабета [25]. ДН имеет не только тяжелые субъективные проявления и выраженные объективно выявляемые при них нарушения, но и ведет к развитию синдрома диабетической стопы — причины 50—70% случаев всех нетравматических ампутаций ног [3]. Кроме того, у больных с диабетической висцеральной вегетативной нейропатией значительно чаще встречается синдром “внезапной смерти”, высока частота безболевых инфарктов миокарда и ишемических инсультов. Клинические варианты ДН часто являются основными причинами сни-