

Химическая вестибулярная дерцепция — новая возможность в лечении выраженных форм экстрапирамидной симптоматики, связанной с приемом психотропных препаратов

Нарышкин А.Г.^{1,2}, Галанин И.В.¹

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ,

² ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН

Резюме. Рассмотрено современное состояние проблемы, связанной с возникновением выраженных форм экстрапирамидной симптоматики при приеме психотропных препаратов. Приведено теоретическое обоснование возможности применения транстимпанальной химической вестибулярной дерцепции в лечебных целях у больных страдающих поздней дискинезией. Описана методика проведения вестибулярной дерцепции. Лечение заключалось в применении транстимпанальной химической вестибулярной дерцепции. Курс лечения длился 3-4 недели. По окончании лечения у больных отмечался выраженный регресс экстрапирамидной симптоматики.

Ключевые слова: экстрапирамидная симптоматика, поздняя дискинезия, вестибулярный аппарат, вестибулярная дерцепция.

Chemical destruction of vestibular receptors — a new opportunity in the treatment of pronounced forms of extrapyramidal symptoms associated with taking psychotropic drugs

Naryshkin A.G.^{1,2}, Galanin I.V.¹

¹ Saint-Petersburg V.M.Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg, Russia

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences

Summary. The current state of the problems associated with the emergence of pronounced forms of extrapyramidal symptoms while taking psychotropic drugs is considered in the article. The theoretical justification of the possibility of using chemical transtympanal destruction vestibular receptors for therapeutic purposes in patients with tardive dyskinesia conducted. The methodology of the chemical transtympanal chemical destruction of the vestibular receptors described. The treatment consisted in the application of chemical transtympanal destruction of vestibular receptors. The course of treatment lasted 3-4 weeks and consisted of 4—5 procedures. After treatment, patients had regression of extrapyramidal symptoms.

Key words: extrapyramidal symptoms, tardive dyskinesia, the vestibular apparatus, destruction of vestibular receptors.

Проблема возникновения экстрапирамидной симптоматики (ЭПС), связанной с приемом психотропных препаратов, возникла одновременно с их применением. Согласно исследованиям последних лет (1). ЭПС возникает более чем в 60% случаев вследствие блокады дофаминергической передачи. Это связано с тем, что эффект терапии появляется при блокаде 60-80% дофаминергических рецепторов 2-го типа, однако уровень блокады более 80% приводит к возникновению ЭПС (2). Поздняя (тардивная) дискинезия (ПД) — одно из наиболее тяжелых осложнений, связанных с приемом антипсихотиков. Как правило, симптоматика ПД развивается на фоне длительного (многолетнего) приема нейролептических препаратов, но иногда она формируется намного быстрее (через несколько месяцев), а на фоне «обрыва» терапии и через несколько дней (5). Заболевание, чаще всего проявляется локальными, полиморфными экстрапирамидными расстройствами с непроизвольными, хореоподобными или атоидными сокращениями различных мышечных групп конечностей и туловища. Ино-

гда эти экстрапирамидные расстройства спонтанно ослабевают, но лишь на короткое время. В дополнение к этому, еще в 1969г И.Я. Гуревич описал стойкие изменения в психической сфере этих пациентов, в форме, так называемой психофармакотоксической энцефалопатии. Помимо повышенной психофизической истощаемости и аффективной неустойчивости, у больных возникала «истеризация» психики с тенденцией к демонстративному преувеличению имеющихся симптомов ПД. Формирование подобных экстрапирамидных расстройств описано не только на фоне приема нейролептиков, но также антидепрессантов, нормотимиков, противосудорожных препаратов, холинблокаторов, агонистов дофамина и препаратов L-допа (5, 8, 9). Исследования последних лет показывают, что после одного года приема типичных нейролептиков ПД развивается у молодых пациентов в 4% случаев, а у пожилых в 26%. После трех лет приема эти цифры увеличиваются соответственно возрастным группам до 11% и 60%. Таким образом, существенную роль в развитии ПД играет возраст. Показано, что ПД у пациен-

тов пожилого возраста возникают в 5 раз чаще, чем у молодых, причем наиболее часто она возникает у женщин (1). При применении антипсихотиков второго поколения общая частота возникновения экстрапирамидных расстройств наблюдается несколько ниже, в среднем на 30-50% что, скорее всего, связано с их большим сродством к серотониновым рецепторам 2А-типа по сравнению с D2-рецепторами (9,10).

Патогенез ПД до настоящего времени остается неясным. Ставшая традиционной гипотеза о компенсаторном (в ответ на блокаду рецепторов дофамина нейролептиками) увеличении числа дофаминовых рецепторов и развитии их гиперчувствительности в структурах базальных ганглиев, в настоящее время подвергается критике. Согласно новым представлениям в патогенез ПД вовлечено несколько нейротрансмиттерных систем, куда входят дофаминергическая, норадренергическая, ГАМК-ергическая, холинергическая и пептидергическая системы. При этом центральная дофаминергическая и норадренергическая активность повышается, а ГАМК- и холинергическая снижается. Допускается, существование нескольких подтипов ПД, для каждого из которых возможен свой, индивидуальный спектр нейрохимических изменений. Активное внимание уделяется исследованию гипотезы о том, что одним из основных факторов формирования ПД является, так называемый окислительный стресс — резкое увеличение продуктов свободных радикалов и других активных форм кислорода, превышающих возможности антиоксидантной защиты организма. В результате блокады дофаминовых рецепторов возможно резкое увеличение выброса глутамата, который, в свою очередь, способен оказывать токсическое действие на ГАМК-ергические стриарные нейроны (4). Известно, что нейролептики обладают липофильностью и могут встраиваться в клеточные мембраны. При этом нарушается энергетический метаболизм клеток и запускается каскад структурных и функциональных изменений в нейронах, которые в рамках формирования негативной нейропластичности приводят к образованию новых «патологических» межнейронных связей. Подавляющее большинство исследований, посвященных вопросам лечения ПД солидарны в том, что в настоящее время не существует эффективных методов и четких алгоритмов лечения этого расстройства. Современные исследования не рекомендуют длительно применять антихолинергические средства, так как показано, что на фоне их отмену связывают с уменьшением симптомов ПД (7). В основном рекомендации сводятся к соблюдению профилактических мер и избеганию неоправданного и длительного применения антипсихотиков. Единственный препарат с резерпиноподобным действием, одобренный в англоязычных и европейских странах (тетрабеназин) для лечения ПД, не получил широкого распространения в связи с тем, что риск возможных негативных

последствий, превышает потенциальную пользу от его применения.

Цели и задачи. В связи с вышеизложенным, задачей нашего исследования явился поиск эффективных методов лечения ПД. С этой целью мы использовали транстимпанальную химическую вестибулярную деречепцию (ТТХВД), применяемую ранее при лечении самостоятельных нозологических форм экстрапирамидной патологии (спастическая кривошея, паркинсонизм, торсионная дистония). Материал и методы.

Методология и алгоритм проведения ТТХВД заключается в следующем. 1. Полость наружного слухового прохода обрабатывается турундой, смоченной 3% раствором перекиси водорода. Обработка проводится до тех пор, пока на турунде не остается следов ушной серы. 2. После этого полость наружного слухового прохода осушается сухой турундой, затем полость и прилежащие отделы ушной раковины дезинфицируется с помощью турунды, смоченной 70% раствором этилового спирта. 3. Игла 10 мл шприца вводится подкожно по заднему краю наружного слухового отверстия до надкостницы. После чего проводится подкожное введение 0,5 % раствора местного анестетика в количестве от 5 до 10 мл. При этом помимо анестезии происходит гидропрепаровка мягких тканей задней поверхности наружного слухового прохода, приводящая к значительному утолщению кожи, расположенной на его задней стенке, что в последующем позволяет завести иглу в полость среднего уха безболезненно по самому крайнему периметру барабанной перепонки, то есть, практически не травмируя ее. 4. Ориентиром продвижения иглы под кожей является ощущение ее скольжения по кости. На глубине 3—4 см возникает ощущение провала иглы в полость. После этого больному в полость среднего уха вводится новокаин. Критерием попадания иглы в полость среднего уха является ощущение беспрепятственного поступления раствора. У больного при этом, появляется ощущение затекания раствора в полость носоглотки и возникает системное головокружение, сопровождающееся развитием типичного вестибулярного нистагма. 5. Раствор стрептомицина готовится из расчета 1 г на 1 мл новокаина или физиологического раствора. После введения раствора игла извлекается, полость наружного слухового прохода высушивается с помощью сухой турунды и тампонируется турундой, смоченной перекисью водорода. 7. По результатам ежедневного контроля с проведением прицельной компьютерной томографии в течение 3 дней после введения антибиотика его нахождение в полости среднего уха определяется на протяжении 2 последующих дней. На третьи сутки антибиотик элиминируется из тимпанальной полости. По этой причине повторное введение антибиотика проводилось на второй, или на третий день.

Стрептомицин разводится в 1мл раствора с целью заполнения всей барабанной полости. Из-

вестно, что ее поперечный размер составляет 5-6 мм, а вертикальный — до 10 мм. Следовательно, объем полости составляет не более 0,25 см³. Таким образом, при условии заполнения всей полости и истечения избытка раствора через слуховую трубу, действующая доза не превышает 0,25 г. Курсовое лечение состоит, как правило, из 1-5 процедур (в среднем — 4). Критерием получения результата и окончания лечения является возникновение признаков стойкой вестибулопатии, которая в дальнейшем купировалась приемом бетасерка. При катамнестическом обследовании, ни у одного больного не было выявлено снижение слуха, что подтверждалось результатами аудиометрии. С учетом новизны методики больным и их ближайшим родственникам разъяснялась ее сущность, подробно разъяснялись возможные побочные эффекты. Метод применялся исключительно с согласия пациента и его ближайших родственников, с обязательной фиксацией факта согласия в истории болезни.

Результаты и их обсуждение

ТТХВД использовалась нами в лечении ПД, которая была диагностирована у 7 больных в возрасте до 30 ($\pm 3,7$) лет. Длительность ПД колебалась от 2 до 4 лет (в среднем $2,7 \pm 0,62$ г.). Все больные были инвалидами 2—3 гр. У 4-х больных симптоматика была представлена преимущественно хореоатетодными гиперкинезами. Ещё у трех больных — паркинсоноподобным синдромом. Клиника этих состояний достаточно подробно описана ранее другими авторами (6). Все больные в течение, как минимум, двух лет постоянно с целью лечения ПД принимали разнообразную медикаментозную терапию без видимого эффекта. При поступлении в отделение больным проводилась постепенная отмена предшествующей терапии. ТТХВД проводилась слева, по аналогии с лечением больных паркинсонизмом, у которых при вмешательстве слева наблюдался двухсторонний клинический эффект. Редукция разнообразных проявлений ПД наблюдалась уже при проведении первых процедур ТТХВД. В дальнейшем этот эффект продолжал нарастать в течение всего последующего периода наблюдения, хотя длительность последнего пока не превышает 1 года. Несмотря на бурное развитие нейронаук, наши знания о работе головного мозга и о механизмах действия медикаментов на центральную нервную систему, остаются несовершенными. Назначая антипсихотики мы применяем целесообразную, с нашей точки зрения, стратегию компенсации патологического процесса. Чаще всего мы получаем желаемый лечебный эффект, но иногда этого не происходит. Возможно, медикаментозная терапия воспринимается мозгом, как некая химическая атака на чрезвычайно сложную саморегулирующуюся систему. Если это так, тогда становится понятным не только большое количество случаев резистентности к терапии, но и возникающие по-

бочные эффекты, к которым относится и ПД. В тоже время ТТХВД предполагает воздействие на вестибулярную систему, которая является базовой по отношению ко всем видам сенсорики и моторики, а все дальнейшие изменения происходят в порядке меняющейся самоорганизации деятельности ЦНС. Еще в 1986г. Б.И.Котляр отмечал, что «любая деафферентация приводит к реактивации нервного центра из других афферентных источников и формированию, по существу, его новой организации». Теоретическое обоснование ТТХВД заключается в том, что отолитовый аппарат, находящийся в области внутреннего уха, отвечает, в числе прочего, за восприятие гравитационной постоянной. Под влиянием этой, одной из базовых афферентаций происходит рост, формирование и функционирование всех мозговых структур и организма в целом. ТТХВД значительно уменьшает поток сигналов отвечающих за восприятие силы гравитации. Воздействие на этот мощный, диффузный, базовый поток афферентной информации приводит к существенной перестройке интегративных процессов в головном мозге, за счет актуализации других афферентных информационных потоков. Мозг, как полимодальная система, устанавливает и формирует новые ассоциативные функциональные связи, т.е. начинается процесс позитивной нейропластичности и в результате происходят изменения сложившейся патологической системы. Мы рассматривали проявления ПД, как разновидность вторичных экстрапирамидных расстройств. Одной из причин экстрапирамидной патологии, во всяком случае, в афферентном звене патологической системы, которая лежит в основе клинических проявлений ПД, является рассогласование между проприорецептивными и вестибулярными афферентными потоками при доминирующей роли вестибулярной афферентации. Таким образом, ТТХВД уменьшая вестибулярные, актуализирует проприорецептивные потоки (3). Вследствие этого процесса происходит кардинальная функциональная перестройка сложившейся патологической системы.

Особенности механизма действия вестибулярной дерцепции (ВД)

А) В отличие от других видов лечения (медикаментозное, ФТЛ и пр.), при вестибулярной дерцепции головной мозг «самостоятельно выбирает» стратегию компенсации — в зависимости от сложившихся патологических интрацеребральных взаимоотношений.

Б) Действие вестибулярной дерцепции с учетом внутримозговых связей вестибулярной системы является многоуровневым, затрагивая практически все структуры головного мозга, начиная со ствола и заканчивая корой головного мозга.

В) Механизм ВД является многоплановым, так как согласно закону денервационной гиперчувствительности Кеннона-Розенблюта (1948) у денервированных нейронов повышается чувстви-

тельность как к возбуждающим, так и тормозным электрическим и химическим влияниям.

Г) Действие ВД в отличие от других известных видов модуляции сенсорных процессов имеет постоянный характер и обладает значительным временным потенциалом, являясь базисом устойчивости протекания процесса компенсаторных перестроек.

Д) С учетом неполного выключения вестибулярного аппарата не только после первого, но и после нескольких курсов лечения, вестибулярная дерцепция имеет ресурс терапевтического потенциала, так как в случае недостаточного клинического эффекта курс лечения может быть повторен, что сопровождается дальнейшим углублением вестибулярной деафферентации и нарастанием клинического эффекта.

Выводы

1. До настоящего времени ПД является практически неизлечимым осложнением психотропной терапии.
2. На небольшом количестве больных показана высокая эффективность метода транстимпанальной химической вестибулярной дерцепции.

3. Полученные результаты дают основание считать предлагаемый метод высоко перспективным.

Заключение

Возможно, полученный положительный результат можно объяснить относительно небольшим количеством пролеченных больных. Однако вероятнее всего, предлагаемый метод является наиболее высоко перспективным по сравнению с имеющимися. Помимо этого, по сравнению с широко внедряющимися современными, дорогостоящими методами воздействия на ЦНС (глубокая стимуляция головного мозга, транскраниальная магнитная стимуляция и т.п.) предлагаемый способ лечения прост в применении, не требует специального оборудования и не является дорогостоящим. В силу своей простоты может применяться даже в амбулаторных условиях. Это направление нуждается в дальнейшем развитии с более глубоким изучением эффективности ТТХВД при ПД с привлечением электроэнцефалографических и электронейромиографических методик.

Литература

1. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. — М.: «Бином». — 2005. — 415 с.
2. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. — М.: «Бином». — 2004. — С. 14-49.
3. Нарышкин А.Г., Горелик А.Л., Второв А.В. Клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности метода транстимпанальной химической вестибулярной дерцепции у больных цервикальной дистонией. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. — 2004. — №1. — С. 107-112.
4. Плотникова Е.В. Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства при шизофрении, // Таврический медико-биологический вестник. — 2009. — Т. 12, — С. 192-199.
5. Шток В.Н., Иванов-Смоленский И.А., Левина О.С. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению.
6. Ястребов Д.В. Экстрапирамидные расстройства, осложняющие проведение терапии ан-

- типсихотическими препаратами (современное понимание вопросов клиники, патогенеза и коррекции). // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2013. — Т. 125. — С. 36-44.
7. Desmarais J.E., Beauclair L., Margolese H.C., Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment// J.Psychopharmacol. — 2012. — № 26. — P. 1167-1174.
 8. Dubovsky S.I., Thomas M. Tardive dyskinesia associated with fluoxetine // Psychiatr Serv. — 1996. — Vol. 47. — P. 991-993.
 9. Leucht S., Wahlbeck K., et.al. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics a systematic review and meta-analysis // Lancet. — 2003. — V.361. — P. 1581-1589.
 10. Meltzer H.Y. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs / Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress / Ed. K.L. Davis, D. Charney., J.T. Coyle., C. Bemeroff. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. — 2002. — P. 819-833.

References

1. Arana, D., Rosenbaum D. Pharmacotherapy of mental disorders. — M.: «Binom». — 2005. — 415 p.
2. Carlson, A., I. Latrobe. Dopamine theory of the pathogenesis of schizophrenia.. — M: "Binom". — 2004. — P. 14-49.
3. Naryshkin A.G., Gorelik A.L., Vtorov A.V. Clinical and neurophysiological assessment of the ef-

- fectiveness of the method chemical transtympanal destruction of vestibular receptors in patients with cervical dystonia. — 2004. — №1. — P. 107-112
4. Plotnikova E.V. Drug-induced movement disorders in schizophrenia. — Tauride medical and biological Bulletin. — 2009. — V. 12 — P. 192-199.

5. Stock V.N., Ivanov-Smolenskiy, I.A., Levina O. *Extrapyramidal disorders: diagnosis and treatment guide.* — М. — 2002. — 608 p.
6. Yastrebov D.V. *Extrapyramidal disorders, complicating the conduct of therapy with antipsychotic drugs (the modern understanding of clinical issues, pathogenesis and correction).* — *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* — 2013. — V. 125. — P. 36-44.

Сведения об авторах

Нарышкин Александр Геннадьевич — профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник, НИПНИ им. В.М.Бехтерева. E-mail: naryshkin56@mail.ru

Галанин Игорь Вениаминович — к.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ НИПНИ им. В.М.Бехтерева. E-mail: garik.galanin@yandex.ru