

Возможности терапии дистонических синдромов с использованием препарата акинетон

А.В. КАРАБАНОВ, С.Н. ИЛЛАРИОШКИН*

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Possibilities of treatment of dystonic syndromes with akineton

A.V. KARABANOV, S.N. ILLARIOSHKIN

Research Center of the Neurology Russian Academy of Medical Science, Moscow

Лечение дистонии представляет собой сложную проблему современной неврологии, что связано с этиологической и нейрохимической гетерогенностью данного клинического синдрома. Одной из наиболее эффективных групп лекарственных препаратов у пациентов с дистонией и дистоническим тремором являются центральные холинолитики. В статье представлен собственный опыт успешного применения биперидена (акинетона) — м-холинолитика центрального действия с дополнительным периферическим холино- и ганглиоблокирующим действием при цервикальной дистонии. Проанализированы сроки наступления и длительность достигаемого клинического эффекта, его возможные предикторы, рассмотрены перспективы применения холинолитиков в лечении различных форм дистонических гиперкинезов.

Ключевые слова: дистония, комплексное лечение, бипериден (акинетон).

Treatment of dystonia is a complex problem of current neurology due to the etiological and neurochemical heterogeneity of this clinical syndrome. Central cholinolytics is a most effective group of drugs for patients with dystonia and dystonic tremor. The authors present the results of the successful treatment with biperiden (akineton), a centrally active anticholinergic drug with additional peripheral choline- and ganglion-blocking effect in cervical dystonia. The time of response to treatment and duration of clinical effect, its possible predictors are analyzed. Perspectives of using cholinolytics in treatment of different forms of dystonic hyperkineses are discussed.

Key words: dystonia, complex treatment, biperiden (akineton).

Под термином «дистония» понимают инвалидизирующий клинический синдром, характеризующийся своеобразными по формуле, неритмичными, повторяющимися насильственными движениями в разных частях тела, динамическими изменениями мышечного тонуса и формированием патологических поз [3, 5]. Для дистонического гиперкинеза характерны усиление во время произвольных движений, зависимость от позы, состояния стресса, усталости или сна, наличие корригирующих жестов (ослабление гиперкинеза под действием тактильных либо проприоцептивных стимулов). По частоте встречаемости дистония занимает 3-е место среди всех форм двигательных расстройств. Согласно имеющимся оценкам, распространенность дистонии может составлять 3—11 случаев на 100 000 населения для генерализованных форм (начинающихся чаще всего на 1—2-м десятилетии жизни и нередко имеющих наследственную природу) и 30—60 случаев на 100 000 для фокальных форм, которые манифестируют обычно в более позднем возрасте [10, 14].

По распространенности и вовлеченности в гиперкинез различных частей тела дистонию принято классифицировать следующим образом: фокальная (с вовлечением

какой-либо одной части тела — блефароспазм, оромандибулярная дистония, спастическая кривошея, писчий спазм, дистония стопы); сегментарная (с вовлечением смежных областей тела, например комбинация блефароспазма и оромандибулярной дистонии — синдром Мейджа); мультифокальная (с вовлечением двух и более отдаленных областей тела, например блефароспазм и дистония стопы); гемидистония (с вовлечением мышц одной половины тела, что обычно четко указывает на вторичный характер синдрома и топикю патологического процесса в контралатеральном полушарии мозга); генерализованная (с вовлечением мышц ноги или ног, туловища и еще одной части тела). В зависимости от наличия или отсутствия семейного анамнеза дистонию подразделяют на наследственные и спорадические формы, причем последние чаще манифестируют в относительно позднем возрасте и проявляются, как правило, фокальными или сегментарными фенотипами [7].

Первичная (идиопатическая) дистония объединяет все формы, при которых данный синдром присутствует в качестве единственного симптома заболевания (возможно лишь сочетание с тремором); при этом отсутствуют ла-

бораторные изменения и какие-либо четкие признаки патологии при нейровизуализационных исследованиях (в стандартных режимах КТ и МРТ). Диагноз первичной дистонии предполагает также отсутствие анамнестических данных об известных патологических факторах, способных вызвать данный синдром. Вторичные дистонии включают чрезвычайно гетерогенную группу синдромов, в рамках которых выделяют лекарственно-индуцированные дистонии и дистонии, обусловленные приобретенными причинами и внешними факторами (травма центральной и периферической нервной системы, инсульт, нейроинфекции, демиелинизирующие и неопластические процессы и др.). При вторичных дистониях очаг поражения может локализоваться в различных отделах мозга — базальных ганглиях, таламусе, стволе мозга, теменной коре, мозжечке, что свидетельствует о множественности уровней ЦНС, вовлеченных в генез синдрома [15]. Выделяют также редкие синдромы — дистонию-плюс (сочетание дистонического феномена с миоклониями и паркинсонизмом) и дистонию в качестве проявления мультисистемных нейродегенеративных заболеваний с известной морфологической картиной (болезнь Вильсона, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Крейтцфельда—Якоба).

С клинико-патофизиологической и нейрохимической точек зрения можно выделить 3 группы дистонических синдромов: ДОФА-нечувствительная дистония, ДОФА-чувствительная дистония, пароксизмальные дистонические гиперкинезы [6, 12, 24]. Две последних группы встречаются редко и характеризуются особыми подходами к терапии (заместительная терапия небольшими дозами леводопы при ДОФА-чувствительной дистонии и эффект антиконвульсантов при пароксизмальных дистонических синдромах). Более серьезную проблему представляет собой лечение ДОФА-нечувствительной дистонии. У таких пациентов лекарственная терапия подбирается индивидуально и часто эмпирически [3, 6, 16]. В типичных случаях назначаются (в различной комбинации) антихолинергические средства, миорелаксанты, бензодиазепины и некоторые другие ГАМКергические препараты (габапентин, вальпроаты), агонисты дофаминовых рецепторов, антидофаминовые средства (нейролептики фенотиазинового и бутирофенонового ряда, тетрабеназин). При фокальных формах дистонии возможно применение внутримышечных инъекций ботулинического токсина, а в наиболее тяжелых случаях и при отсутствии противопоказаний — хирургическое стереотаксическое лечение (глубокая электростимуляция мозга, либо деструктивные вмешательства на подкорковых ганглиях).

Таким образом, потенциал фармакотерапии наиболее часто встречающегося ДОФА-нечувствительного варианта дистонии остается достаточно ограниченным, что требует поиска новых подходов и тестирования различных препаратов с центральными механизмами действия. Отдельная проблема — лечение дистонического тремора, который в ряде случаев может быть наиболее тяжелым и инвалидизирующим проявлением в рамках полиморфного дистонического синдрома [4].

Одной из групп лекарственных препаратов, имеющих терапевтический потенциал при дистонии и дистоническом треморе, являются центральные холинолитики. Рядом авторов наблюдался выраженный и длительный положительный эффект холинолитиков при разных формах

дистонических гиперкинезов, включая дистонический тремор [18, 23]. В отдельных случаях центральные холинолитики с успехом применялись при генерализованной [25] и фокальной (лингвальной, цервикальной) дистонии [28, 29], дистоническом варианте детского церебрального паралича [11, 26], X-сцепленной дистонии-паркинсонизме [17], нейродегенеративных синдромах дистонии-плюс [9]. Описан «драматический» положительный эффект центральных холинолитиков у пациентов с GCH1-ассоциированной ДОФА-чувствительной дистонией [19]. Нейрохимической основой такого эффекта могут служить изменения центральных нейротрансмиттерных систем, в частности снижение центральной дофаминергической и серотонинергической трансмиссии с одновременным повышением холинергической активности, причем соответствующие изменения наблюдаются и со стороны метаболизма циклических нуклеотидов (уменьшение активности цАМФ, связанного с дофаминергической системой, и повышение активности цГМФ) [1]. Показано, что при наиболее частой DYT1-форме идиопатической наследственной дистонии мутантный белок торсин А вызывает селективную дизрегуляцию стриатных холинергических интернейронов [27].

Признавая обоснованность назначения холинолитиков при дистонии, следует помнить, что их доза подбирается весьма медленно и осторожно. Основной проблемой является наличие у этих препаратов многочисленных побочных эффектов (сухость во рту, нарушения аккомодации, запоры) и прямых противопоказаний (глаукома, аденома предстательной железы, сердечные аритмии, снижение когнитивных функций и др.). У пожилых назначение холинолитиков нередко осложняется развитием возбуждения и/или психотических расстройств, которые обратимы после отмены вызвавшего их препарата. В то же время внезапное прекращение приема центральных холинолитиков при дистонии, болезни Паркинсона и других неврологических заболеваниях может сопровождаться выраженным «эффектом отдачи», что необходимо принимать во внимание при ведении больных.

Все вышесказанное, а также необходимость длительной многолетней терапии дистонических синдромов, заставляет очень внимательно относиться к выбору конкретного препарата-холинолитика. В настоящее время в числе наиболее эффективных и удобных для применения представителей данного класса соединений рассматривается акинетон (бипериден гидрохлорид). По своим биохимическим и фармакодинамическим свойствам бипериден является м-холиноблокатором центрального действия с умеренными периферическими холино- и ганглиоблокирующими эффектами [2]. Это обеспечивает, помимо основного механизма действия, связанного с угнетением активности холинергических стриатных интернейронов, дополнительные спазмолитические, миотропные и антигистаминные свойства препарата, позволяя эффективнее контролировать разнообразные формы болевого синдрома, гиперсаливацию и другие неврологические проявления [2, 22]. Несомненным достоинством акинетона является наличие различных лекарственных форм, а следовательно, и путей введения. При парентеральном пути введения быстрее достигаются максимальная концентрация препарата в крови и клинический эффект, что необходимо в случаях острой дистонии. Также у акинетона выявлены андидепрессивные свойства [8]. Препарат обычно не

вызывает лекарственной зависимости. Более благоприятная переносимость препарата по сравнению с другими холинолитиками в ряде случаев позволяет применять бипериден у пациентов с когнитивным снижением [2].

В настоящей статье мы представляем собственный опыт применения акинетона у пациентов с фокальной (спастическая кривошея) и сегментарной формами первичной дистонии.

Материал и методы

Под наблюдением находились 7 пациентов, 2 мужчин и 5 женщин, из них 6 — с изолированной цервикальной дистонией (спастической кривошеей) и 1 — с сегментарной дистонией, вовлекающей, помимо мускулатуры шеи, мышцы орбиты, лица и глотки (синдром Мейджа). Возраст больных варьировал от 28 до 64 лет, длительность заболевания — от 1 до 8 лет. Во всех случаях на предварительном диагностическом этапе на основании анамнестических данных и результатов соответствующих лабораторно-инструментальных методов исследования были исключены болезнь Вильсона, сосудистые и посттравматические поражения ЦНС, токсическая (в первую очередь, марганцевая) энцефалопатия, нейроинфекции и рассеянный склероз. Для оценки тяжести проявлений дистонии у пациентов с изолированной кривошеей использовалась стандартизированная балльная шкала TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) [13].

Результаты

Клиническая характеристика обследованных пациентов и обобщенные результаты лечения представлены в **таблице**. Видно, что у всех больных появлению симптомов цервикальной дистонии предшествовали провоцирующие факторы: 5 пациентов были вынуждены длительно работать за компьютером и в середине дня отмечали напряжение мышц шеи; в 6 случаях заболевание манифестировало на фоне переохлаждения и шейного миозита; 3 пациента отмечали определенную связь дебюта клинической симптоматики с «дискомфортом» в шейном отделе позвоночника при вождении автомобиля (все трое ранее попадали в автоаварии). Частыми провоцирующими факторами были также длительное ношение на плече спортивной сумки, психоэмоциональный стресс.

У 4 больных был левосторонний тортиколлис, у 2 — правосторонний, а у 1 пациента с сегментарной дистонией имел место симметричный ретроколлис с запрокидываемой головой. Распределение дистонических гиперкинезов на тонические и клонико-тонические (смешанные) формы было примерно одинаковым — 4 и 3 случая соответственно. У всех больных отмечались типичные для цервикальной дистонии корригирующие жесты, существенно облегчавшие выраженность гиперкинеза — прикосновение к щеке или затылку, выпячивание языка сквозь щеку. Феномен «позиционного облегчения» в положении лежа отмечался у 6 пациентов, но его выраженность (т.е. степень уменьшения симптомов дистонии) варьировала в широких пределах — от минимальной (2 больных) до полного исчезновения цервикальной дистонии при расслаблении мышц в положении лежа на спине.

Важной составной частью клинической картины у обследованных пациентов был болевой синдром. При осмо-

тре у всех больных выявлялись болезненные мышечные уплотнения и триггерные точки в мышцах шеи (преимущественно в грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной), а в 5 случаях болевой синдром носил постоянный характер и был непосредственно ассоциирован с дистоническим гиперкинезом, усиливаясь при попытке совершения активных движений против дистонической тяги. Болевой синдром заметно влиял на качество жизни пациентов и, согласно нашему опыту, мог считаться одной из основных «мишеней» при подборе терапевтической схемы у конкретных больных.

На момент осмотра 6 пациентов получали то или иное консервативное лечение — клоназепам, тизанидин (сирдалуд), финлепсин или тиоприд, причем симптоматический эффект оценивался как недостаточный; в 1 случае лечение было начато только после первичного обращения в Научный центр неврологии РАМН. После коррекции дозировок и комбинаций лекарственных препаратов (**см. таблицу**) в схему лечения был введен акинетон (бипериден гидрохлорид) перорально в дозе от 4 до 6 мг в сутки (в 2 или 3 приема соответственно), в том числе у 1 пациента — в режиме монотерапии. На этом фоне отчетливое клиническое улучшение было достигнуто у 4 больных из 7, умеренное либо минимальное улучшение — в 3 случаях (включая пациента с сегментарной дистонией). Как видно из **таблицы**, выраженность улучшения по части I шкалы TWSTRS (оценка степени выраженности спастической кривошеи) составила от 10 до 18 баллов, а по части II (оценка ограничения жизнедеятельности) — от 1 до 8 баллов.

Важно отметить, что акинетон оказался весьма эффективным с точки зрения воздействия на болевой дистонический синдром. Так, у пациентов с болью в шейных мышцах и шейно-грудном отделе позвоночника (включая болевой дебют цервикальной дистонии), получавших ранее по этому поводу миорелаксанты, добавление к схеме лечения акинетона позволило значительно уменьшить выраженность алгических проявлений (**см. таблицу**).

В наших наблюдениях сроки наступления улучшения в состоянии больных на фоне приема акинетона варьировали от 2-й до 4-й недели (чаще улучшение наблюдалось на 3-й неделе после начала лечения). Достигнутый положительный эффект обычно сохранялся на протяжении 3—18 мес непрерывного наблюдения (кроме 1 пациента), причем в 2 случаях удалось добиться полной редукции дистонической симптоматики. На протяжении всего периода наблюдения каких-либо серьезных побочных эффектов, связанных с приемом акинетона в указанных дозировках, у наблюдаемых пациентов отмечено не было.

Приводим краткую выписку из истории болезни одной из наших пациенток.

Больная Н., 39 лет, поступила с жалобами на насильственный поворот головы в левую сторону, а также почти постоянные тянущие боли в мышцах шеи и в области плечевого пояса справа.

Считает себя больной в течение 1 года, когда после перенесенного стресса появилось изменение позы установки головы в вертикальном положении и тенденция к ее насильственному повороту влево; при попытках сопротивления этому движению периодически возникали «подергивания» головы, мышцы шеи быстро уставали, появились боли в шее и мускулатуре плечевого пояса (преимущественно справа). В поликлинике по месту житель-

Клиническая характеристика и результаты лечения обследованных пациентов

№	Пол	Возраст, годы	Длительность болезни, годы	Провоцирующие факторы	Форма дистонии	Проводимая терапия (итоговая схема)	Срок улучшения	Шкала TWSTRS, баллы						
								часть I, до начала приема акинетона	часть I, после добавления акинетона	часть II, до начала приема акинетона	часть II, после добавления акинетона	подшкала оценки выраженности боли до начала приема акинетона	подшкала оценки выраженности боли после добавления акинетона	
1	жен	50	1	М	Тн	А — 6 мг в сутки	3-я неделя	17	1	8	0	0	0	0
2	жен	60	7	М; ДС	Кл/тн	А — 6 мг в сутки С — 2 мг в сутки К — 2 мг в сутки	3-я неделя	20	4	8	2	1	0	0
3	жен	64	8	М; ДС	Кл/тн	А — 6 мг в сутки К — 3 мг в сутки	3-я неделя	21	3	8	2	3	0	0
4	жен	42	1	М; ДС; Мг	Тн	А — 6 мг в сутки С — 2 мг в сутки	3-я неделя	16	5	3	2	1	0	0
5	жен	39	1	М; ДС; Мг	Тн	А — 6 мг в сутки С — 2 мг в сутки	4-я неделя	16	6	3	0	1	0	0
6	муж	36	1	М	Тн	А — 6 мг в сутки С — 2 мг в сутки	4-я неделя	26	16	8	5	4	2	2
7	муж	28	2	ДС; Мг	Кл/тн	А — 4 мг в сутки Т — 300 мг в сутки К — 3 мг в сутки	2-я неделя	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. Провоцирующие факторы: М — миозит, ДС — длительные статические позы нагрузки, Мг — микроτραвмы мышц шейного отдела при вождении автотранспорта. Формы первичальной дистонии: Тн — тоническая, Кл/тн — клонико-тоническая. Препараты: А — акинетон, К — клоназепам, С — сирдалуд, Т — тиаприд. Шкала TWSTRS: часть I — подшкала оценки степени выраженности спастической кривошеи; часть II — подшкала оценки ограничения жизнедеятельности.

ства был поставлен диагноз «остеохондроз шейного отдела позвоночника», на фоне проведенного лечения (нестероидные противовоспалительные средства, сирдалуд) пациентка почувствовала незначительное улучшение. Было рекомендовано лечение ботулотоксином, от которого больная отказалась. В ноябре 2010 г. в Научном центре неврологии РАМН был поставлен диагноз «цервикальная дистония, тоническая форма», в дополнение к сирдалуду назначен акинетон по 1 мг 3 раза в день. Положительная динамика появилась на 3-й неделе приема препарата: практически исчез насильственный поворот головы, уменьшилось напряжение мышц шеи. Через 2 мес после начала лечения акинетоном больная самостоятельно прекратила прием препарата, так как после исчезновения всех вышеуказанных жалоб посчитала себя полностью здоровой. Однако осенью 2011 г. после стрессовой ситуации и переохлаждения снова возникли боли и напряжение в мышцах шеи, развился насильственный поворот головы влево. Пациентка повторно обратилась в Центр для определения тактики лечения.

Объективно при поступлении: общее состояние удовлетворительное, со стороны внутренних органов — без существенной патологии. Сердечные тоны ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 68 ударов в 1 мин, артериальное давление 110/80 мм рт. ст.

Неврологический статус: больная контактна, адекватна, несколько невротизирована. Глазные щели и зрачки равные, движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Лицо симметрично. Глотание и фонация не нарушены. Язык при выведении из полости рта по средней линии. Отмечается насильственный поворот головы влево, с элементами запрокидывания назад. Заметно повышен тонус в мышцах шеи (грудино-ключично-сосцевидная мышца справа, задние мышцы шеи), при пальпации фиксируются болезненные уплотнения в правой грудино-ключично-сосцевидной и обеих трапециевидных мышцах. Может удерживать голову в прямом положении лишь в течение нескольких секунд, активный поворот головы вправо почти невозможен, при этом резко усиливается мышечно-тонический болевой синдром. Объем активных движений и сила мышц в конечностях достаточные, мышечный тонус в них не изменен. Сухожильные и надкостничные рефлексы с рук и с ног симметрично оживлены, патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно с обеих сторон. В пробе Ромберга устойчива, походка не изменена (имеются лишь функциональные затруднения при поворотах туловища из-за кривошеи). Чувствительность, тазовые функции — сохранены.

По данным стандартных лабораторно-инструментальных исследований каких-либо отклонений со стороны внутренних органов или головного мозга не выявлено.

Назначено лечение: акинетон по 1 мг 3 раза в день с постепенным увеличением дозы препарата до 6 мг в сутки

(в 3 приема), сирдалуд 1 мг 2 раза в день. Постепенно на протяжении 3 мес явления цервикальной дистонии у пациентки регрессировали. Продолжает лечение по указанной схеме.

Обсуждение

Полученный опыт показывает, что акинетон может быть эффективен при лечении цервикальной дистонии и, по-видимому, также других фокальных форм заболевания. Препарат целесообразно назначать при первых симптомах дистонии, что может отсрочить назначение ботулинотерапии.

В зарубежных исследованиях были получены сходные данные. А. Lang и соавт. [21] примерно в половине случаев фокальных (в том числе цервикальных) дистоний взрослого возраста наблюдали положительный эффект центральных холинолитиков. По мнению этих авторов, попытку терапии холинолитиками целесообразно предпринимать в любых случаях фокальных дистонических синдромов. Предполагается, что неоднородность клинического эффекта холинолитиков при цервикальной дистонии связана с гетерогенностью данной группы, поэтому у каждого пациента следует стремиться к предварительному определению «нейротрансмиттерного профиля» путем изучения ответа на тестовые дозы препаратов, воздействующих на холинергические, дофаминергические, серотонинергические и ГАМКергические системы [20]. Согласно нашим наблюдениям, наличие феномена «позиционного облегчения» (свидетельствующего о сравнительно ранней стадии болезни) может служить одним из предикторов возможного благоприятного эффекта акинетона: в обследованной серии случаев у 3 больных «позиционное облегчение» было минимальным либо отсутствовало, и терапия холинолитиками у них не приводила к выраженному и/или стойкому эффекту. Можно заключить, что потенциал холинолитиков наиболее высок на начальных стадиях болезни (с них можно начинать лечение в дебюте клинической симптоматики) и снижается по мере прогрессирования процесса. Акинетон и близкие препараты имеют определенные перспективы и при других формах дистонии. Так, мы располагаем опытом успешного применения акинетона в отдельных случаях генерализованной дистонии, вторичной гемидистонии и синдрома Сегавы, что соответствует наблюдениям других авторов [11, 19, 25, 26].

Таким образом, с того момента, когда 100 лет назад впервые был применен атропин для облегчения симптомов дистонии, центральные холинолитики не только сохранили свое значение у этих пациентов, но и обрели новую жизнь благодаря появлению более совершенных препаратов и их интенсивному изучению в ведущих клинических центрах. Это позволяет рассчитывать на разработку и внедрение в широкую практику четких алгоритмов назначения холинолитиков при различных формах дистонических гиперкинезов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. М: Медицина 1988.
2. Богдан А.П. Возвращение акинетона (краткий обзор). Психиатрия и психофармакотерапия 2011; 13: 53—55.
3. Голубев В.Л. Мышечные дистонии (клиника, лечение). Журн невропатол и психиатр 1990; 6: 35—38.
4. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. М: Атмосфера 2011.

5. *Костич В.С.* Дистонические синдромы: современное состояние проблемы. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей.* Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно М 2008; 213—216.
6. *Маркова Е.Д.* Особенности клиники, патогенеза и лечения торсионной дистонии в детском возрасте. *Клин мед* 1989; 8: 32—35.
7. *Маркова Е.Д.* Дистонические гиперкинезы: феноменология, классификация, генерализованные формы. В кн.: *Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению.* Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М: МЕД-пресс-информ 2002; 282-290.
8. *Мосолов С.Н.* Основы психофармакотерапии. М: Медицина 1996.
9. *Albanese A., Barnes M.P., Bhatia K.P. et al.* A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 433-444.
10. *Asgeirsson H., Jakobsson F., Hjaltason H. et al.* Prevalence study of primary dystonia in Iceland. *Mov Disord* 2006; 21: 293—298.
11. *Ben-Pazi H.* Trihexyphenidyl improves motor function in children with dystonic cerebral palsy: a retrospective analysis. *J Child Neurol* 2011; 26: 810—816.
12. *Breakefield X.O., Blood A.J., Li Y. et al.* The pathophysiological basis of dystonias. *Nature Rev. Neurosci* 2008; 9: 222—234.
13. *Consky E.S., Lang A.E.* Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In: *Therapy with Botulinum Toxin.* Eds. J. Jankovic, M. Hallett. NY: Marcel Dekker 1994; 211—237.
14. *Defazio G., Abbruzzese G., Livrea P., Berardelli A.* Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol* 2004; 3: 673—678.
15. *Geyer L.H., Bressman S.B.* The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol* 2006; 5: 780—790.
16. *Horstink M.W., van de Warrenburg B.P., Speelman J.D.* Dystonia. In: *Parkinsonism and related disorders.* Eds. E.Ch. Wolters, T. van Laar, H.W. Berendse. Amsterdam: VU University Press 2007; 327—353.
17. *Jamora R.D., Diesta C.C., Pasco P.M., Lee L.V.* Oral pharmacological treatment of X-linked dystonia parkinsonism: successes and failures. *Int J Neurol* 2011; 121: Suppl 1: 18—21.
18. *Jankovic J.* Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 2006; 5: 864—872.
19. *Jarman P.R., Bandmann O., Marsden C.D., Wood N.W.* GTP cyclohydrolase I mutations in patients with dystonia responsive to anticholinergic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 304—308.
20. *Lal S.* Pathophysiology and pharmacotherapy of spasmodic torticollis: a review. *Can J Neurol Sci* 1979; 6: 427—435.
21. *Lang A.E., Sheehy M.P., Marsden C.D.* Anticholinergics in adult-onset focal dystonia. *Can J Neurol Sci* 1982; 9: 313—319.
22. *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; 119: 138—144.
23. *Mucklow E.S., Metz H.T.* Remarkable response to benzhexol hydrochloride (Artane) in children with an unusual progressive striatal syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1964; 6: 598—605.
24. *Nygaard T., Snow B., Fahn S., Calne D.* Dopa-responsive dystonia: Clinical characteristics and definition. In: *Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation.* NY: Parthenon 1993; 21—36.
25. *Robottom B.J., Reich S.G.* Exposure to high dosage trihexyphenidyl during pregnancy for treatment of generalized dystonia: case report and literature review. *Neurologist* 2011; 17: 340—341.
26. *Sanger T.D., Bastian A., Brunstrom J. et al.* Prospective open-label clinical trial of trihexyphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy. *J Child Neurol* 2007; 22: 530—537.
27. *Sciamanna G., Hollis R., Ball C. et al.* Cholinergic dysregulation produced by selective inactivation of the dystonia-associated protein torsinA. *Neurobiol Dis* 2012; [Epub ahead of print].
28. *Shioya A., Tomidokoro Y., Ishii K. et al.* Case report: a case of anterocollis ameliorated by trihexyphenidyl. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2011; 100: 3325—3328.
29. *Verma A., Yadav R.* Isolated lingual dystonia: responding to anticholinergic treatment. *J Assoc Physicians India* 2011; 59: 526—527.