

Применение биперидена (акинетона) у больных эфедроновой энцефалопатией

О.С. ЛЕВИН^{1*}, В.К. ДАТИЕВА²

¹Кафедра неврологии Российской медицинской академии постдипломного образования; ²Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва

The use of biperiden (akineton) in patients with efedron encephalopathy

O.S. LEVIN, V.K. DATIEVA

Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Center for Movement Disorders, Moscow

В открытом сравнительном перекрестном исследовании оценена эффективность селективного центрального блокатора M1 холинорецепторов — биперидена (акинетон) у 35 больных эфедроновой энцефалопатией (ЭЭП) со средней длительностью заболевания 6,9 года. При этом 18 больным был назначен акинетон в индивидуально переносимой дозе (максимальная — до 10 мг/сут), а 17 больным первоначально был назначен тригексифенидил (в дозе до 10 мг/сут) с переходом спустя 3 мес на бипериден. Общая длительность наблюдения в обоих случаях составила 6 мес. При лечении бипериденом отмечено статистически значимое снижение оценки по шкале Фана—Марсдена и клинической шкале ЭЭП, что сопровождалось умеренным улучшением качества жизни, оцениваемым по шкале EQ-5D, и повышением индекса Бартел. Снижение оценки по шкале Фана—Марсдена более чем на 30% на фоне приема биперидена в течение 6 мес отмечено у 40% больных, на фоне приема тригексифенидила — у 29% больных. Предпочли продолжать прием биперидена 36% пациентов, у которых проводилось изменение терапии, а 12% пациентов предпочли вернуться к тригексифенидилу.

Ключевые слова: дистония, эфедроновая энцефалопатия, меткатинон, бипериден.

An open comparative cross-over trial of the selective central M1 cholinoreceptors blocker — biperiden (akineton) was carried out in 35 patients with efedron encephalopathy (EEP) with mean illness duration 6,9 years. Patients received biperiden in individually adjusted dose, maximally up to 10 mg daily. Seventeen patients initially were treated with trihexyphenidyl in dosage 10 mg daily with switching to biperiden after 3 months. The total duration of treatment was 6 months. There was a significant decrease on the Fahn-Marsden scale and a clinical EEP scale, along with the moderate improvement quality of life assessed with the EQ-5D and the increase of the Barthel index. The decrease on the Fahn-Marsden scale by more than 30% was found in 40% patients treated with biperiden during 6 months and in 29% patients treated with trihexyphenidyl. Among patients switched to biperiden, 36% preferred to continue with the drug and only 12% preferred trihexyphenidyl.

Key words: dystonia, efedron encephalopathy, methkathinone, biperiden.

Широкое распространение наркомании в молодежной среде стало трагической приметой нашего времени. Помимо традиционных наркотических средств, объектом зависимости нередко становятся соединения, производимые в домашних условиях. К таким веществам относится меткатинон, который в кустарных условиях готовят из эфедрина или содержащих фенилпропаноламин препаратов с помощью специальной обработки (включающей добавление перманганата калия и других веществ) с получением продуктов, известных как «эфедрон», «мулька», «мурцовка», «джеф» и др. Получающееся в результате вещество оказывает амфетаминоподобное действие и быстро вызывает сильную психическую зависимость [1, 5—7].

Парентеральное введение кустарно произведенного препарата приводит к поражению головного мозга — так называемой «эфедроновой» энцефалопатии (ЭЭП). Это заболевание проявляется тяжелыми неврологическими симптомами, наиболее значимым из которых является

синдром мышечной дистонии, вовлекающий верхние и нижние конечности, а также аксиальную, в том числе речевую мускулатуру. Именно тяжелый мультифокальный дистонический синдром, комбинирующийся с умеренным акинетико-ригидным синдромом, чаще всего инвалидизирует больных. Тяжесть состояния больных ЭЭП определяют также псевдобульбарный синдром, выраженная постуральная неустойчивость и эмоционально-личностные нарушения [2—4, 8, 15].

Наличие марганца в составе вводимой смеси, сходство клинической картины и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) с проявлениями хронической марганцевой интоксикации позволяют утверждать, что поражение центральной нервной системы у больных ЭЭП связано в первую очередь с накоплением в головном мозге марганца [36, 37]. При МРТ у ЭЭП на T1-взвешенных изображениях выявляется двустороннее симметричное повышение интенсивности сигнала от медиального сегмента бледного шара и среднего мозга (в проекции рети-

кулярной части черной субстанции), что объясняется накоплением марганца, обладающего свойствами парамагнетика. Со временем интенсивность сигнала от базальных ганглиев снижается в связи с постепенным его выведением из организма, и у пациентов с длительностью заболевания, превышающей 1—2 года, изменений интенсивности сигнала не выявляется [4, 25, 26, 34, 35].

Накопление марганца, по-видимому, является лишь пусковым фактором дегенеративного процесса, который, будучи инициирован, в дальнейшем осуществляется уже при нормальном содержании марганца в ткани мозга [12—14, 22—24, 32, 38, 39].

Мышечная дистония в большинстве случаев остается плохо курабельным синдромом, даже если учесть недавние успехи в применении ботулотоксина при фокальных формах и стимуляции бледного шара при генерализованных и мультифокальных формах. Более десятка нейротропных лекарственных средств, опробованных при различных формах дистонии, в лучшем случае дают умеренный результат у сравнительно небольшой части больных (исключение составляют немногочисленные случаи ДОФА-чувствительной дистонии, обычно проявляющиеся в детском возрасте). Из других препаратов более или менее гарантированным лечебным эффектом обладают холинолитические средства, которые подавляют активность вставочных холинергических нейронов в стриатуме, нормализуя тем самым в этой зоне мозга сложный нейрхимический дисбаланс [3, 17, 33].

Предварительные клинические наблюдения показывают, что прием биперидена (акинетона) может существенно облегчать состояние пациентов, возможно, в большей степени, чем другой широко применяемый холинолитик — тригексифенидил (циклодол) [2].

В данном исследовании проверялась гипотеза, что длительный прием биперидена приводит к стойкому уменьшению дистонического синдрома у больных ЭЭП как в сравнении с исходным уровнем, так и в сравнении с тригексифенидилом.

Цель исследования — оценка эффективности биперидена у больных ЭЭП с мышечной дистонией в сравнении с тригексифенидилом (циклодол). Предполагалась также оценка безопасности биперидена у больных ЭЭП с определением диапазона его эффективных и безопасных доз.

Материал и методы

Проведено открытое сравнительное перекрестное клиническое испытание биперидена (акинетона) и тригексифенидила у 35 больных ЭЭП со средней давностью заболевания 6,9 года, которые на момент включения в исследование не принимали холинолитики в течение как минимум 6 мес. Больные были разделены на две группы. 18 больным 1-й группы был назначен бипериден в индивидуально переносимой дозе, максимально до 10 мг/сут; 17 больным 2-й группы вначале был назначен тригексифенидил также в дозе до 10 мг/сут, но спустя 3 мес в этой группе пациентов была проведена замена тригексифенидила на бипериден в той же дозе с последующей ее корректировкой до индивидуально переносимого уровня.

После первоначального титрования дозы в течение 1-го месяца все больные принимали бипериден или тригексифенидил в дозе от 4 до 10 мг/сут. При этом пациенты

1-й группы принимали бипериден к концу 6-го месяца в средней дозе $7,2 \pm 2,7$ мг/сут, а пациенты 2-й группы к концу 3-го месяца — тригексифенидил в средней дозе $6,4 \pm 2,9$ мг/сут, а к концу 6-го месяца — бипериден в дозе $7,9 \pm 3,3$ мг/сут. Общая длительность наблюдения составила 6 мес. Во время исследования не назначались другие средства, способные повлиять на оценку эффективности препарата или увеличить вероятность его побочного действия. Между выделенными группами пациентов не было достоверного различия по возрасту, полу, уровню образования, давности и тяжести заболевания.

Оценка эффективности биперидена и тригексифенидила проводилась путем исследования в динамике состояния двигательных и психических нарушений, служащих проявлениями ЭЭП [2]. Одним из показателей была суммарная оценка мышечной дистонии по шкале Фана—Марседена [11] в 1-й группе при сравнении с исходным уровнем через 6 мес, а также при сравнении суммарного показателя данной шкалы при сравнении двух групп через 3 мес. Шкала Фана—Марседена построена по рейтинговому принципу и позволяет суммарно оценить выраженность дистонического синдрома в 9 частях тела (глаза, рот, гортань, шея, туловище, руки и ноги — отдельно с каждой стороны). Суммарная оценка колеблется от 0 до 120 баллов.

Дополнительно использовалась оценка по клинической шкале ЭЭП [2], индексу Бартел [31], шкале общего клинического впечатления — CGI и шкале качества жизни EQ-5D.[10]. Клиническая шкала ЭЭП устроена по рейтинговому принципу и позволяет оценить основные клинические проявления ЭЭП: двигательные расстройства (наряду с дистонией симптомы паркинсонизма и постуральной неустойчивости, псевдобульбарного синдрома и т.д.), когнитивные и аффективные расстройства, а также вегетативные нарушения. Суммарная оценка по шкале колеблется от 0 до 160 баллов. Шкала CGI предусматривала следующие градации: —1 балл — ухудшение, 0 баллов — отсутствие эффекта, 1 балл — незначительно выраженный эффект, 2 балла — умеренный эффект, 3 балла — значительный эффект. При применении EQ-5D пациентам предлагалось оценить состояние своего здоровья по визуальной аналоговой шкале, которая была маркирована от 0 (наихудшее возможное состояние здоровья) до 100 (наилучшее возможное состояние здоровья).

Оценка по шкалам проводилась в момент включения в исследование, далее через 3 и 6 мес. Кроме того, в случае необходимости корректировки дозы проводились дополнительные обследования.

Оценка безопасности включала регистрацию и анализ побочных явлений. По завершению исследования оценивалось желание больных, последовательно принимавших оба препарата, переходить с одного препарата на другой с учетом его эффективности и безопасности.

Количественные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием дескриптивных методов. Оценка изменений показателей от исходного и сравнение динамики показателей в различных группах больных были проведены с помощью *t*-теста.

Результаты исследования

Динамика основных показателей ЭЭП на фоне приема биперидена представлена в **таблице**. Оценка по шкале Фана—Марседена снизилась через 3 мес в 1-й и 2-й груп-

Динамика клинических показателей ЭЭП ($M \pm \delta$) в процессе лечения антихолинергическими препаратами

Показатель, баллы	Исходный уровень	3 мес	6 мес
Оценка по шкале Фана—Марседена			
1-я группа	44,5±16,9	32,7±13,1*	29,7±13,6*
2-я группа	43,9±14,8	34,6±14,9*	31,7±15,6*
Оценка по шкале ЭЭП			
1-я группа	51,5±19,8	45,7±16,2*	39,9±19,8*
2-я группа	49,2±18,6	46,6±17,1	40,5±13,7*
Индекс Бартел			
1-я группа	45,1±19,9	52,6±24,5	57,9±27,9*
2-я группа	46,9±29,3	52,5±25,6	56,1±28,3*
Оценка по визуальной рейтинговой части EQ-5D			
1-я группа	47,9±25,3	57,4±19,9*	59,8±21,4*
2-я группа	48,6±21,5	52,8±24,2	57,0±21,9*
Шкала CGI			
1-я группа	—	1,7±1,3*	1,9±1,5*
2-я группа	—	1,2±1,1	1,5±1,4

Примечание. * — различия статистически достоверны с исходным уровнем ($p < 0,05$).

пах в среднем соответственно на 27 и 21% ($p < 0,05$). В следующие 3 мес на фоне продолжения приема биперидена 1-й группой и после переключения с тригексифенидила на бипериден во 2-й группе оценка по шкале Фана—Марседена снизилась в обеих группах в среднем еще на 3 балла. К концу 6-го месяца в 1-й группе суммарная оценка по шкале Фана—Марседена снизилась на 33%. Снижение оценки по шкале Фана—Марседена более чем на 30% на фоне приема биперидена в течение 3—6 мес отмечено у 14 (40%) больных, на фоне приема тригексифенидила — у 5 (29%) больных (в первые 3 мес у 2-й группы пациентов) ($p < 0,05$). В сопоставимых дозах (7,2 мг/сут против 6,4 мг/сут) бипериден обеспечивал более выраженное снижение выраженности мышечной дистонии, чем тригексифенидил. Умеренное улучшение по шкале Фана—Марседена и шкале ЭЭП на фоне приема биперидена продолжалось с 4-го по 6-й месяцы исследования не только во 2-й группе (после переключения с тригексифенидила), но и в 1-й группе (у пациентов, принимавших бипериден с самого начала заболевания).

На фоне приема биперидена в 1-й группе отмечено снижение суммарной оценки по клинической шкале ЭЭП к концу 6-го месяца лечения на 23% ($p < 0,05$). Индекс Бартел, оценивавший функциональную независимость пациентов, повысился к концу 6-го месяца на фоне приема биперидена на 20% ($p < 0,05$).

По визуальной рейтинговой шкале качества жизни EQ-5D и CGI статистически значимое улучшение отмечено лишь на фоне приема биперидена.

В целом наблюдалась хорошая переносимость биперидена, что выразилось в достижении более высокой дозы препарата, чем при приеме тригексифенидила (хотя различия в дозах двух препаратов не достигли статистической значимости). Побочные эффекты отмечены у 33% пациентов 1-й группы, принимавших бипериден (чаще всего сонливость, нарушение четкости зрения, сухость во рту, затруднения речи). Ни в одном из случаев они не служили основанием для отмены препарата. Во 2-й группе на фоне приема тригексифенидила аналогичные побочные эффекты отмечены у 50% больных.

Предпочли продолжать прием биперидена 36% пациентов, у которых проводилось изменение терапии, и лишь 12% пациентов после перехода с одного препарата на другой выразили желание вернуться к тригексифенидилу. Не отмечено зависимости особенностей клинического эффекта от возраста больного, длительности и общей тяжести заболевания, коморбидных симптомов, исходной выраженности и распространенности гиперкинеза, а также от дозы препарата.

Обсуждение

Лечение ЭЭП включает 3 основных направления: скорейшее выведение избыточного количества ионов марганца из организма, противодействие токсическим эффектам марганца и меткатинона, коррекция отдельных симптомов. Для усиления экскреции марганца прибегают к внутривенной инфузии кальциево-натриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты ($\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$). По нашим данным применение $\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$ у пациентов с ЭЭП, хотя и не приводит к ослаблению симптоматики, но снижает вероятность дальнейшего прогрессирования заболевания [2, 3]. Тем не менее длительное наблюдение за больными показало, что неврологическая симптоматика может не только сохраняться, но и нарастать на фоне уменьшения концентрации марганца в тканях [9, 16, 19—21].

Недостаточный эффект хелатирующей терапии делает необходимым воздействие на промежуточные этапы патогенеза ЭЭП, которые могут быть связаны с окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией, эксайтотоксичностью, нейровоспалительным и другими процессами, ассоциированными с нейродегенерацией [3, 18].

Наличие инвалидирующих симптомов делает необходимой симптоматическую терапию, которая должна быть направлена на коррекцию как двигательных (прежде всего экстрапирамидных), так и немоторных проявлений ЭЭП. Поскольку экстрапирамидные симптомы при интоксикации марганцем, вероятно, связаны с поражением

не nigростриарных, а паллидарных нейронов, лишь в 15% случаев отмечено минимальное уменьшение проявлений паркинсонизма и дистонии при приеме леводопы, причем чаще спустя 3—5 лет после прекращения введения эфедрона — на фоне запущенного им дегенеративного процесса [2, 29, 30, 37].

Проведенное исследование показало, что применение холинолитиков, прежде всего биперидена, по крайней мере у части пациентов с ЭЭП позволяет добиться умеренного, но статистически значимого уменьшения выраженности дистонического гиперкинеза, что сопровождается умеренным улучшением функциональной независимости и качества жизни больных. Исследование подтвердило более высокую эффективность и безопасность биперидена по сравнению с тригексифенидилом, что было отмечено ранее в менее систематических исследованиях [3]. В отличие от случаев первичной дистонии, эффективность холинолитиков не зависела от длительности заболевания. Возможно, это связано с тем, что разброс пациентов по данному показателю был не столь значительным. Вместе с тем следует подчеркнуть, что в 6-месячной перспективе применение холинолитиков (особенно биперидена) сопровождалось нарастанием клинического эффекта, что указывает на то, что для получения оптимального эффекта необходимо более длительное применение препарата в индивидуально переносимых дозах.

Причины несколько более высокой эффективности биперидена по сравнению с тригексифенидилом остаются неясными. Возможно, они определяются различиями в химико-фармакологической структуре препаратов и действии на разные дополнительные молекулярные мишени в нейронах.

Различия в частоте побочных эффектов могут быть объяснены более высокой селективностью биперидена в отношении мускариновых М1-холинорецепторов [28]. S. Fahn [17] отметил дозозависимый эффект холинолитиков при дистонии, указав на необходимость применения высоких доз. В литературе [27] описаны случаи приема тригексифенидила в детском возрасте в дозе до 120 мг/сут, а у взрослых в дозе до 24 мг/сут. Однако наш предварительный опыт применения как тригексифенидила, так и биперидена у больных ЭЭП показал, что назначение высоких доз этих препаратов не приносит дополнительного эффекта и сопровождается частыми побочными явлениями. В результате многие больные самостоятельно снижали дозу холинолитика. Поэтому в данном исследовании мы ограничились дозой биперидена и тригексифенидила 10 мг/сут. Проведенное исследование показало значительную вариабельность в эффекте препаратов, не выявив его четкой зависимости от дозы.

Таким образом, данное исследование показало, что бипериден можно считать препаратом первого ряда в лечении дистонии у пациентов с ЭЭП. Опыт длительного наблюдения за больными ЭЭП свидетельствует, что эффективность холинолитика в отношении дистонического гиперкинеза может быть увеличена в ряде случаев его комбинацией с клоназепамом, баклофеном, клозапином. У больных с краниальной и цервикобрахиальной дистонией положительный эффект может быть также получен при повторном локальном введении препаратов ботулотоксина А [3].

Планируя лечение ЭЭП, важно стараться оказать действие на весь спектр ее клинических проявлений. Особую сложность у больных ЭЭП представляет коррекция дизартрии и постуральной неустойчивости, в значительной мере определяющих тяжесть состояния пациентов, но оказавшихся резистентными к холинолитикам. В отдельных случаях мы наблюдали некоторое уменьшение дизартрии на фоне приема трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, которые уменьшали также выраженность насильственного смеха, часто встречаемого у пациентов с ЭЭП. При умеренной дизартрии несомненную пользу приносят логопедическая коррекция и приемы речевой терапии. Для уменьшения постуральной неустойчивости и нарушений ходьбы рекомендуются занятия лечебной гимнастикой, проводимые по специальным методикам. Можно полагать, что хроническая стимуляция педункулопонтинного ядра способна улучшать мобильность пациентов, однако пока неизвестно ни о положительном, ни об отрицательном опыте данного вмешательства.

Для коррекции когнитивных нарушений, преимущественно связанных с дисфункцией лобной коры, может применяться мемантин. Следует подчеркнуть необходимость своевременного выявления и коррекции депрессии, которая может скрываться за маской эмоционального безразличия и насильственного смеха. Для ослабления депрессии могут применяться антидепрессанты различных фармакологических групп, прежде всего селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Следует отметить, что хотя возможности терапии ЭЭП остаются весьма ограниченными, при ведении больных не должно быть терапевтического нигилизма. Комплексное лечение, включающее применение как медикаментозных, так и немедикаментозных методов, в том числе мер, направленных на социально-психологическую реабилитацию больных, улучшает качество жизни значительной части пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дунаевский В.В., Стяжкин В.Д. Наркомании и токсикомании. Л: Медицина 1991; 208.
2. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2003.
3. Левин О.С. Эфедроновая энцефалопатия: от патофизиологии к лечению. Расстройства движений в молодом возрасте. Базальные ганглии и токсины. М 2012; 16—19.
4. Левин О.С., Федорова Н.В., Амосова Н.А., Шток В.Н. Эфедроновый паркинсонизм. Неврологический журнал 2000; 2: 8—15.
5. Пигольки Н.И., Шерстюк Б.В. Гистопатология эфедроновой наркомании. Судебно-мед эксперт 1996; 4: 26—28.
6. Пятницкая И.Н., Найденова Н.Г., Цимбал Е.И. Клиника, диагностика и лечение эфедроновой токсикомании. М 1986; 23.
7. Шабанов П.Д. Руководство по наркологии, 2-е изд. СПб: Лань 1999; 245—252.
8. Шмидт Т.Е., Даулбаева Д.Е. Неврологические осложнения эфедроновой наркомании. В кн.: Диагностика, патогенез и лечение заболеваний нервной системы. Сборник работ, посвященный 100-летию клиники нервных болезней ММА им. Сеченова. М 1990; 183—186.

9. *Archibald F.S., Tyree C.* Manganese poisoning and the attack of trivalent manganese upon catecholamines. *Arch Biochem Biophys* 1987; 256: 638—650.
10. *Brooks R., Rabin R., de Charro F.* The measurement and valuation of health status using EQ-5D. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 2003; 303.
11. *Burke R.E., Fahn S., Marsden C.D. et al.* Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35: 73—77.
12. *Burton N.C., Guilarte T.R.* Manganese Neurotoxicity: Lessons Learned from Longitudinal Studies in Nonhuman Primates *Environ Health Perspect* 2009; 117: 325—332.
13. *Calne D.B., Chu N.-S., Huang C.-C. et al.* Manganism and idiopathic parkinsonism: Similarities and differences. *Neurology* 1994; 44: 1583—1586.
14. *Cotzias G.C., Horiuchi K., Fuenzalida S. et al.* Chronic manganese poisoning. *Neurology* 1968; 18: 376—380.
15. *de Bie R., Gladstone R., Strafella A.* Manganese-Induced Parkinsonism Associated With Methcathinone (Ephedrone) Abuse. *Arch Neurol* 2007; 64: 886—889.
16. *Discalzi G., Pira E., Hernandez E.H.* Occupational Mn parkinsonism: magnetic resonance imaging and clinical patterns following CaNa2-EDTA chelation. *Neurotoxicology* 2000; 21: 863—866.
17. *Fahn S.* High dose anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* 1983; 33: 1255—1261.
18. *Fitsanakis V.A., Catherine A., Erikson K.M., Aschner M.* The effects of manganese on glutamate, γ -aminobutyric acid, and dopamine regulation. *Neurochem Intl* 2006; 48: 426—433.
19. *Gorell J.M., Johnson C.C., Rybicki B.A. et al.* Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 650—658.
20. *Hernandez E.H., Gianluigi Discalzi a, Consuelo Valentini* Follow-up of patients affected by manganese-induced parkinsonism after treatment with CaNa2EDTA. *Neuro Toxicology* 2006; 27: 333—339.
21. *Huang C.C., Lu C.S., Chu N.S. et al.* Progression after chronic manganese exposure. *Neurology* 1993; 43: 1479—1483.
22. *Hochberg F., Miller G., Valenzuela R. et al.* Late motor deficits of Chilean manganese miners: a blinded control study. *Neurology* 1996; 47: 788—795.
23. *Iregren A.* Manganese neurotoxicity in industrial exposures: proof of effects, critical exposure level and sensitive tests. *Neurotoxicology* 1999; 20: 315—323.
24. *Janavs J.L., Aminoff M.J.* Dystonia and chorea in acquired systemic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 436—445.
25. *Katsuragi T., Takahashi T., Shibuya K. et al.* A patient with parkinsonism presenting hyperintensity in the globus pallidus on T1-weighted MR images. *Rinsho-Shinkeigaku* 1996; 36: 780—782.
26. *Katsuragi T., Iseki E., Kosaka K. et al.* Cerebrospinal fluid manganese concentrations in patients with symmetric pallidal hyperintensities on T1 weighted MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 551—552.
27. *Lang A.* High dose anticholinergic therapy in adult dystonia. *Can J Neuro Sci* 1986; 13: 42—46.
28. *Larson E., Pfennig M., Richelson E.* Selectivity of antimuscarinic compounds for muscarinic receptors of human brain and heart. *Psychopharmacology* 1991; 65: 162—164.
29. *Lee J.W.* Manganese intoxication. *Arch Neurol* 2000; 57: 597—599.
30. *Lu C.S., Huang C.C., Chu N.S., Calne D.B.* Levodopa failure in chronic manganism. *Neurology* 1994; 44: 1600—1602.
31. *Mahoney F.I., Barthel D.* Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 1965; 14: 56—61.
32. *Olanow C.W., Good P.F., Shinotoh H. et al.* Manganese intoxication in the rhesus monkey: A clinical, imaging, pathologic, and biochemical study. *Neurology* 1996; 46: 492—498.
33. *Santini E.* Back to the Origin of Parkinson's Disease Therapy: The Use of Anti-Cholinergic Drugs to Dampen Levodopa-Induced Dyskinesia. *Movement disorders* 2011; 26: DOI: 10.1002/mds.23888.
34. *Sanotsky Y., Lesyk R., Fedoryshyn L. et al.* Manganic Encephalopathy Due to «Ephedrone» Abuse. *Movement Disorders* 2007; 22: 1337—1343.
35. *Selikhova M., Fedoryshyn L., Matviyenko Y. et al.* Parkinsonism and Dystonia Caused by the Illicit Use of Ephedrone — A Longitudinal Study. *Movement Disorders* 2008; 23: 2224—2231.
36. *Shinotoh H., Snow B.J., Hewitt K.A. et al.* MRI and PET studies of manganese intoxicated monkeys. *Neurology* 1995; 45: 1199—1204.
37. *Shinotoh H., Snow B.J., Chu N.-S. et al.* Presynaptic and postsynaptic striatal dopaminergic function in patients with manganese intoxication. *Neurology* 1997; 48: 1053—1056.
38. *Sikk K., Haldre S., Aquilonius S.M., Taba P.* Manganese-Induced Parkinsonism due to Ephedrone Abuse. *Parkinsons Dis* 2011; 17: 865319. doi: 10.4061/2011/865319.
39. *Stepens A., Stagg C.J., Platkajis A. et al.* White matter abnormalities in methcathinoneabusers with an extrapyramidal syndrome. *Brain* 2010; doi:10.1093/brain/awq281.