

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ

Е.Э. Вайман¹, Н.А. Шнайдер^{1,2}, Н.Г. Незнанов¹, Р.Ф. Насырова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Экстрапирамидные расстройства формируют так называемый экстрапирамидный синдром (ЭПС), который характеризуется возникновением двигательных нарушений в результате повреждения базальных ганглиев и подкорково-таламических связей. Развитие таких расстройств зачастую может быть опосредовано приемом лекарственных средств (ЛС) [8]. Лекарственный ЭПС подразделяется на первичный (острая дистония, паркинсонизм, острая акатизия, ранний тремор, злокачественный нейролептический синдром) и вторичный (тардивная дискинезия, поздняя акатизия, поздний тремор, поздняя миоклония, поздние тики) [3].

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм (ЛИП) характеризуется появлением синдрома паркинсонизма у пациентов, принимающих ЛС, влияющие на выработку дофамина, без случаев паркинсонизма иной этиологии в анамнезе. Таким образом ЛИП относится к группе вторичного паркинсонизма [69]. ЛИП занимает второе место по распространенности среди форм паркинсонизма, уступая идиопатической болезни Паркинсона (БП) [30, 44].

Цель – анализ результатов исследований, отражающих эпидемиологию, клиническую картину и диагностику лекарственно-индуцированного паркинсонизма.

Материалы и методы

Нами проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных E-Library, PubMed, Springer, Clinicalkeys, GoogleScholar, используя ключевые слова и комбинированные поиски слов (лекарственно-индуцированный паркинсонизм – ЛИП, антипсихотик-индуцированный паркинсонизм, распространенность ЛИП, диагностика ЛИП, клиническая картина ЛИП), за последнее десятилетие. Кроме того, в обзор включались более ранние публикации, имеющие исторический интерес. Несмотря на наш всесторонний поиск по этим часто используемым базам данных и поисковым терминам, нельзя исключать, что некоторые публикации могли быть пропущены.

Дефиниция и факторы риска лекарственно-индуцированного паркинсонизма

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм или псевдопаркинсонизм, как частое осложнение антипсихотической (АП) терапии, был признан в 1950-х годах, спустя два года после начала использования хлорпромазина в клинической практике [10, 28, 58, 67]. Изначально считалось, что ЛИП возникает на фоне терапии АП первой генерации [11, 29], но позже были задокументированы случаи ЛИП на фоне приема АП второй генерации, блокаторов кальциевых каналов (БКК), прокинетиков, антиаритмических препаратов, антидепрессантов и других ЛС [44, 45].

ЛИП считается обратимым после отмены ЛС [13], вызвавшего эту нежелательную реакцию (НР), в течение 6 месяцев. Однако, в 25% случаев у пациентов развивается прогрессирующий стойкий ЛИП [44], что требует проведения дифференциальной диагностики с БП [17].

Начало развития симптомов при ЛИП характеризуется подострым течением. Скорость прогрессирования клинической симптоматики зависит от ЛС, его дозы и способа введения. Дебют ЛИП от начала приема ЛС, его вызвавшего, варьируется в широком диапазоне – от нескольких дней до нескольких месяцев [26]. В 10-летнем исследовании M.E.Lau и соавт. развитие клинической симптоматики ЛИП наблюдалось через 0–6 месяцев после начала терапии антидофаминергическими ЛС [43]. В других исследованиях показано, что ЛИП дебютирует во временном промежутке 1 неделя–2 месяца от начала приема ЛС [11, 25, 26].

Для постановки диагноза ЛИП необходимо: наличие синдрома паркинсонизма; отсутствие в анамнезе синдрома паркинсонизма до применения ЛС, вызывающего НР; появление симптомов паркинсонизма во время использования ЛС, вызывающего НР [64].

К наиболее изученным факторам риска развития ЛИП относятся: пожилой возраст; женский пол (женщины болеют в 2 раза чаще мужчин) [4, 37,

56]; длительность приема ЛС, вызвавшего ЛИП; тип ЛС; высокие дозы ЛС; политерапия [50]; наличие в анамнезе деменции у пациентов пожилого возраста [18]; ЭПС в анамнезе [66]; генетическая предрасположенность; наличие СПИДа в анамнезе (в 100% случаев) [45, 57]; инсульт (ишемический, геморрагический) в анамнезе [69]; черепно-мозговая травма (ЧМТ) в анамнезе [4].

Известно, что пациенты молодого возраста на политерапии менее подвержены риску развития ЛИП, чем пожилые, что обусловлено естественным возрастным снижением уровня дофамина и численности клеток черной субстанции [11]. В большинстве случаев ЛИП дебютирует у пациентов старше 40 лет [4].

Курение, напротив, обладает протективным эффектом. Курящие пациенты с шизофренией в меньшей мере подвержены риску развития когнитивных нарушений и ЛИП [9, 60].

Частота встречаемости лекарственно-индуцированного паркинсонизма

Нами не найдены крупномасштабные/мультицентровые исследования, изучающие эпидемиологию ЛИП. Одно из первых эпидемиологических исследований ЛИП, проведенное F.J.Jr.Aud и соавт., показало, что частота встречаемости острого ЛИП среди пациентов, получающих АП, составила 39%. Причем через 10–30 дней после приема АП эта НР возникала у 40% пациентов, а через 72 дня – у 90% [11, 30]. Недавнее исследование, проведенное в округе Олмстед (США), свидетельствует о том, что распространенность ЛИП составляет 3,3 на 100 000 человек, выше на фоне приема АП среди женщин и увеличивается в зависимости от возраста пациентов [30, 61].

Мета-анализ, выполненный D.Martino и соавт., показал, что на фоне приема АП 1 генерации ЛИП развивается примерно у 21,8% пациентов (галоперидол – 22,6% случаев, хлорпромазина – 21,1%), а на

фоне приема АП 2 генерации – у 15,85% пациентов (азенапин – 2,4%, левосульпирид – 29,3%) [47].

Частота встречаемости ЛИП варьирует в зависимости от возраста пациентов. В популяционном исследовании G.K.Wenning и соавт. у пациентов в возрасте 50–59 лет ЛИП развивалась в 18,5% случаев, а в возрасте 80–89 лет чаще – в 51,3% случаев [73].

Распространенность ЛИП в различных странах представлена ниже (табл. 1, рис. 1). В целом, частота

Таблица 1

Частота встречаемости лекарственно-индуцированного паркинсонизма в мире

Континент	Страна	Год	Частота встречаемости (%)	Выборка (человек)	Авторы
Европа	Англия	2017	1,9	43281	[63]
	Испания	2013	14,3	28	[53]
		2012	5,44	712	[62]
	Швейцария	2018	43,4	1235	[24]
		2008	17–29	200	[52]
	Италия	2012	33	448	[68]
	Шотландия	2013	1	363	[20]
Эстония	2004	23,2	99	[35]	
Юго-Восточная Азия	Корея	2019	35,58	1402	[38]
Северная Америка	США	2017	11,9	906	[61]
		2015	15,2	342	[19]
		1999	20	364	[13]
		1992	26	101	[31]
Южная Америка	Бразилия	2006	2,7	100	[12]
Южная Азия	Индия	2018	2,02 – 39,47	847	[22]
Африка	Эфиопия	2020	28,7	174	[51]
		2020	14,4	223	[40]
	Куракао	2017	36	204	[49]
		1996	36,1	194	[70]
	Нигерия	2010	4,03	124	[55]



Рис. 1. Частота встречаемости лекарственно-индуцированного паркинсонизма на фоне приема антипсихотиков в странах мира

Примечания: * – показатели в России по данным О.С.Левина [4].

встречаемости ЛИП, индуцированного приемом АП, варьируются от 0,3 до 66%. На эти показатели влияет настороженность практикующих врачей и их приверженность к регистрации рассматриваемой НР в реальной клинической практике, что в итоге приводит к занижению эпидемиологических данных [26, 32, 54, 72].

Патогенез лекарственно-индуцированного паркинсонизма

Рецепторы дофамина в головном мозге состоят из рецепторов семейства D1, включающих дофаминовые рецепторы D1 и D5 типа, и семейства D2, включающего дофаминовые рецепторы D2, D3, D4 типов. Дофаминергическая система состоит из мезолимбического, мезокортикального, тубулофундибулярного и нигростриального путей [64].

Патогенез ЛИП обусловлен снижением стимуляции дофаминовых D2 рецепторов в стриатуме именно в нигростриальном пути. Это может быть обусловлено с блокадой дофаминовых D2 рецепторов АП или родственными ЛС, либо снижением высвобождения дофамина из пресинаптической щели, блокадой синтеза дофамина, блокадой обратного захвата дофамина [45]. Блокада дофаминовых рецепторов D2 типа в стриатуме приводит растормаживанию ГАМК- и энцефалин-содержащих нейронов в начале непрямого пути с последующим растормаживанием субталамического ядра. Это приводит к усилению ГАМК-ергического ингибирования таламокортикальной проекции за счет облегчения ингибирующей проекции из бледного шара/ретикулярной части черной субстанции. Этот путь напоминает модель нарушения моторной петли базальных ганглиев при БП [64].

Клиника лекарственно-индуцированного паркинсонизма

Клинические проявления ЛИП варьируемы. Серьезность неврологического дефицита и наличия других клинических проявлений зависят от различных переменных, включая возраст пациента, ЛС, продолжительность его воздействия и его дозировка [46].

В целом, ЛИП характеризуется возникновением у пациента на фоне приема ЛС, чаще АП, акинезии или брадикинезии с замедлением шага, симптома «зубчатого колеса», гипомимии, хриплого и монотонного голоса, нарушения глотания, гиперсаливации, тремора покоя, ригидности, постуральной неустойчивости, констипации. Индуцированная приемом АП ригидность часто описывается пациентами как «скованность», или как «дискомфортное напряжение в мышцах», или «боль в мышцах». Классический тремор покоя (по типу «скатывания пилуль») встречается редко. При ЛИП тремор часто проявляется в виде двустороннего, довольно грубого, постурально-кинетического с довольно

высокой частотой (4–6 Гц), вовлекающего конечности, нижнюю челюсть, губы, язык, в то время как при БП в дебюте заболевания он односторонний (гемитремор) и асинхронный [16, 33]. Также особенностью АП-индуцированного ЛИП является наличие периорального тремора (так называемого «синдрома кролика») [66], который является своеобразной «локальной» формой ЛИП [4].

Несмотря на то, что клиническая картина ЛИП проявляется в наличии акинетико-ригидного синдрома, не у всех пациентов может выявляться типичная триада: ригидность, брадикинезия, тремор. У пациентов могут быть ранние признаки ЛИП (ригидность и брадикинезия) при отсутствии тремора [45]. Постуральная неустойчивость при ЛИП наблюдается достаточно редко, но характерная флексорная поза встречается регулярно и часто бывает первым симптомом, вызывающим внимание врача [4].

Клиническая картина ЛИП может имитировать БП. В таком случае возможно ретроспективное уточнение диагноза ЛИП – после отмены ЛС, вызвавшего осложнение [66].

При осмотре пациента с ЛИП выявляется скованность не только скелетных, но и мимических мышц, что проявляется в виде маскообразного лица, пациенту трудно наморщить лоб, говорить, улыбаться. Больной не способен удерживать язык вытянутым вне рта. Также наблюдаются жевательные, чмокающие движения оромандибулярной области, обильное слюноотечение [34].

При проведении глабеллярного рефлекса (постукивание неврологическим молоточком зоны над переносицей) пациент будет моргать при каждом постукивании. Для оценки выраженности глабеллярного рефлекса можно использовать шкалу Хоффмана: 1–5 последовательных морганий – норма; 6–10 – усиление легкой степени тяжести; 10–20 – усиление рефлекса средней степени тяжести; более 21 моргания – усиление рефлекса тяжелой степени [34].

Нередко ЛИП сочетается с лекарственными дискинезиями (дистонией, акатизией) и эндокринными нарушениями (гиперпролактинемией) [6, 36].

Диагностика лекарственно-индуцированного паркинсонизма

Диагноз ЛИП, индуцированного приемом АП, устанавливают в соответствии с американской классификацией DSM-IV (1994) [2]:

(А) Наличие одного или нескольких симптомов, появляющихся на фоне терапии АП:

- тремор (языка, головы, конечностей);
- мышечная ригидность с пластическим повышением мышечного тонуса и наличием симптома «зубчатого колеса»;
- акинезия.

(В) Симптомы пункта А появляются в течение первых нескольких недель от начала АП терапии или

повышения дозы ранее принимаемых АП и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров.

(С) Симптомы пункта А не должны быть обусловлены психическим заболеванием (негативные симптомы шизофрении, кататония, двигательная заторможенность при большом депрессивном эпизоде и пр.).

(D) Симптомы пункта А не должны быть обусловлены приёмом другого препарата, а также неврологическим или соматическим заболеванием (БП, болезнь Вильсона и др.) [5].

Основным в диагностике ЛИП является проведение углубленного неврологического осмотра. Поскольку клинические симптомы ЛИП на фоне приема АП появляются асимметрично либо могут вовлекать только одну какую-либо группу мышц, врачу следует обследовать каждую часть тела. Симптоматика может усиливаться в покое, но не стоит забывать, что клиническая картина также может усугубиться тревогой и настороженностью пациента. Таким образом, чтобы учесть все изменения в состоянии больного, необходимо проводить неврологический осмотр повторно [34]. «Золотым стандартом» диагностики ЛИП является отмена ЛС, вызвавшего это осложнение. Вне зависимости, есть ли у пациента ЛИП или БП, клиническая картина будет регрессировать по мере исчезновения антипсихотического эффекта, и далее при наличии БП состояние больного начнет ухудшаться в зависимости от прогрессирования БП [26, 42]. Установление временной связи паркинсонизма с приемом ЛС затрудняется высокой вариабельностью латентного периода развития ЛИП после начала приема ЛС или после повышения его дозы. Ретроспективный анализ показывает, что после начала приема АП симптомы ЛИП появляются в первые 6 месяцев, а при приеме БКК – в период от 9 до 12 месяцев. Регресс симптомов ЛИП после прекращения приема или снижения дозы вызвавшего их ЛС чаще всего происходит в течение 1–2 месяцев, но возможны случаи и более длительного восстановительного периода [4, 27].

Для диагностики АП-индуцированного ЛИП используются шкала Simpson-Angus (SAS) [26, 65], рейтинговая шкала оценки паркинсонизма Mindham, шкала оценки экстрапирамидных симптомов (ESRS), шкала оценки НР на фоне приема ЛС (UKU), шкала дополнительных экстрапирамидных симптомов, индуцированных ЛС (DIEPSS), шкала Ливерпульского университета для оценки антипсихотических НР (LUNTERS), шкала Мэрилендского исследовательского психиатрического центра (MPRC), шкала для оценки лекарственно-индуцированных двигательных расстройств (SADIMoD), рейтинговая шкала оценки экстрапирамидных симптомов святого Ханса (SHRS) и Йельская шкала экстрапирамидных симптомов (YESS) [39].

Лабораторная диагностика ЛИП включает следующие методы:

- Исследование уровня гомованиловой кислоты (ГМК) в ликворе. Этот биомаркер используется для дифференциальной диагностики ЛИП и БП. При БП уровень ГМК немного ниже нормы (у взрослых норма 1,4–8,8 мг/сут), в то время как при ЛИП в начале лечения АП уровень ГМК кратковременно повышается, что скорее всего обусловлено компенсаторной повышенной активацией нигростриальных дофаминовых нейронов в ответ на блокаду дофаминовых рецепторов. На фоне длительной терапии АП у пациентов развивается толерантность к препарату и уровень ГМК снижается до нормы. Также важно, что неспособность развить толерантность к АП у пациента после его длительного применения приводит к риску развития ЛИП и tardive dyskinesia [14, 15, 21, 59].

- Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) АП в крови [7].

- Фармакогенетическое исследование носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, ответственных за фармакодинамику и фармакокинетику АП, а также генов мишеней действия АП.

Дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированного паркинсонизма

Дифференциальную диагностику ЛИП необходимо проводить с БП, эссенциальным тремором, сосудистым паркинсонизмом [66], tardive dyskinesia [1, 71], деменцией с тельцами Леви [4]. Для этого учитывают особенности развития, течения и клинической симптоматики, например: ЛИП и БП (табл. 2); ЛИП и tardive dyskinesia (табл. 3).

В качестве инструментальных методов дифференциальной диагностики ЛИП и БП предложены следующие:

- Однофотонная компьютерная эмиссионная томография (ОФКЭТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) головного мозга. При ЛИП регистрируется симметричное поглощение радиоактивного индикатора в стриатуме с двух сторон (норма). При БП наблюдается асимметричное поглощение индикатора вследствие снижения плотности дофаминовых рецепторов в стриатуме [23, 64].

- Сцинтиграфия миокарда. У пациентов с ЛИП показатели в норме ввиду сохранения функции симпатической вегетативной нервной системы. При БП регистрируются отклонения от нормативных показателей [41, 45].

Заключение

Несмотря на высокую частоту ЛИП у больных шизофренией как наиболее частого неврологического осложнения антипсихотической терапии, остаются нерешенными вопросы: кто и каким образом должен проводить скрининг больных шизофренией на АП-индуцированный ЛИП (психиатр и/или невролог,

клинический фармаколог), а также дифференциальную диагностику и терапию этой НР? Современное развитие медицинской науки диктует необходимость разработки междисциплинарного подхода к профилактике, диагностике и коррекции ЛИП у больных с шизофренией с участием смежных специалистов

(неврологов, психиатров, клинических фармакологов), включая более широкое внедрение в реальную клиническую практику ТЛМ антипсихотиков в сыворотке крови и фармакогенетического тестирования с целью снижения риска развития и тяжести ЛИП у рассматриваемой категории пациентов.

Таблица 2

Дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированного паркинсонизма и болезни Паркинсона [4, 45, 48]

Признак	ЛИП	БП
Возраст дебюта заболевания	Чаще в пожилом возрасте	В среднем в 60 лет
Пол	Чаще у женщин	Чаще у мужчин
Течение	Острое/подострое с регрессом после отмены препарата	Хроническое медленное прогрессирующее
Симметричность клинических проявлений	Чаще симметричны	Асимметричны
Вовлечение верхних и нижних конечностей	Больше поражены верхние конечности. Более выражена амимия, чем нарушение походки.	И верхние и нижние конечности
Тремор	Резко выраженный постуральный тремор, частота 5–8 Гц (примерно в 50% случаев), возможен «синдром кролика»	Тремор покоя по типу «скатывания пилюль», частота 3–6 Гц (80%)
Гипокинезия	Умеренной выраженности	Нарастающая вплоть до выраженной
Сопутствующие дискинезии	Часто (орофациальные дискинезии, акатизия)	У нелеченых больных – редко
Нарушения обоняния, поведения во сне с быстрыми движениями глаз	Отсутствуют	Встречаются часто
Депрессия	Часто	Часто
Деменция	Может быть предвестником паркинсонизма, редко обусловлена приемом препарата	Редко развивается в начале заболевания, чаще с длительным периодом дебюта
Клинический ответ на терапию л-дофа и агонистами дофамина	Слабый	Сильный
Клинический ответ на отмену препарата, вызвавшего осложнение	Сильный	Слабый
Уровень гомованиловой кислоты в ликворе	Высокий	Низкий, нормальный
ПЭТ/ОФКЭТ	Пресинаптические nigrostriарные нейроны интактны	Снижение связывания радиофармпрепарата с nigrostriарными окончаниями

Таблица 3

Дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированного паркинсонизма и tardивной дискинезии [71]

Признак	ЛИП	ТД
Дебют	Острое начало (часы-дни-недели), после начала приема АП или после увеличения дозы препарата	Постепенное развитие (месяцы-годы) после приема АП
Двигательные симптомы	Ритмичный тремор, ригидность, шаркающая походка, может присутствовать акатизия	Аритмичные хореоатетонидные движения лица, туловища, конечностей
Эффект при увеличении дозы АП	Ухудшение	Улучшение
Эффект при снижении дозы АП	Улучшение	Ухудшение
Эффект от применения антихолинэргических корректоров	Улучшается	Может ухудшиться
Терапия осложнения	Антихолинэргические препараты (например, бензтропин), амантадин	Ингибиторы VMAT2 (тетрабенезин, валбенезин, дейтрабенезин), гинкго билоба, клоназепам, амантадин

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Антипсихотик-индуцированная дискинезия как серьезная нежелательная побочная реакция психофармакотерапии // Неврология, психиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11, №4. С. 4–13.
2. Ветохина Т.Н., Федорова Н.В., Воронина Е.Ф. Особенности клинических проявлений и течения нейролептического паркинсонизма и подходы к его коррекции // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т. 8, № 1.
3. Катунина Е.А., Титова Н.В., Шипилова Н.Н., Казаков А.Ю., Макарова А.А. Современный взгляд на проблему лекарственных дискинезий и подходы к терапии // Нервные болезни. 2017. № 2. С.10–20.
4. Левин О.С., Шиндряева Н.Н., Аникина М.А. Лекарственный паркинсонизм // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 8. С. 69–74.
5. Малин Д.И., Козырев В.В., Равилов Р.С. Экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: классификация и современные способы коррекции // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 3, № 6. С. 198–202.
6. Плотникова Е.В. Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства при шизофрении // Таврический медико-биологический вестник. 2009. Т. 12, № 1. С. 192–199.
7. Потанин С.С. Использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) при лечении обострений шизофрении в рутинной клинической практике // Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии. 2014. С. 164–165.
8. Федорова Н.В., Ветохина Т.Н. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов: Учебно-методическое пособие. Российская медицинская академия последипломного образования. М.: РМАПО, 2006. 12 с.
9. Allam M.F., Campbell M.J., Hofman A. et al. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies // Mov. Dis. 2004. Vol. 19, N 6. P. 614–621/
10. Anton-Stephens D. Preliminary observations on the psychiatric uses of chlorpromazine (Largactil) // J. Ment. Sci. 1954. Vol. 100, N 419. P. 543–557.
11. Ayd F.J.Jr. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions // JAMA. 1961. Vol. 175. P. 1054–1060.
12. Barbosa M.T., Caramelli P., Maia D.P. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambui study) // Mov. Dis. 2006. Vol. 21, N 6. P. 800–808.
13. Bower J.H., Maraganore D.M., McDonnell S.K., Rocca W.A. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976–1990 // Neurology. 1999. Vol. 52, N 6. P. 1214–1220.
14. Bowers M.B.Jr. Family history and CSF homovanillic acid pattern during neuroleptic treatment // Am. J. Psychiatry. 1984. Vol. 141, N 2. P. 296–298.
15. Bowers M.B.Jr., Heninger G.R. Cerebrospinal fluid homovanillic acid patterns during neuroleptic treatment // Psychiatr. Res. 1981. Vol. 4, N 3. P. 285–290.
16. Bötzel K., Tronnier V., Gasser T. Differenzialdiagnose und Therapie des Tremors // DtschArztebl. 2014. Vol. 111, N 13. P. 225–236.
17. Brigo F., Erro R., Marangi A., Bhatia K., Tinazzi M. Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: an update on non-motor symptoms and investigations // Parkinsonism RelatDisord. 2014. Vol. 20, N 8. P. 808–814.
18. Caligiuri M.R., Jeste D.V., Lacro J.P. Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations // DrugsAging. 2000. Vol. 17, N 5. P. 363–384.
19. Carbon M., Kapoor S., Sheridan E., Al-Jadiri A., Azzo S., Sarkaria T., Kane J.M., Saito E., Correll C.U. Neuromotor Adverse Effects in 342 Youth During 12 Weeks of Naturalistic Treatment With 5 Second-Generation Antipsychotics // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2015. Vol. 54, N 9. P. 718–727.
20. Caslake R., Taylor K., Scott N., Gordon J., Harris C., Wilde K., Murray A., Counsell C. Age-, gender-, and socioeconomic status-specific incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in northeast Scotland: the PINE study // Parkinsonism RelatDisord. 2013. Vol. 19, N 5. P. 515–521.
21. Chia L.G., Cheng F.C., Kuo J.S. Monoamines and their metabolites in plasma and lumbar cerebrospinal fluid of Chinese patients with Parkinson's disease // J. Neurol. Sci. 1993. Vol. 116, N 2. P. 125–134.
22. Desai N., Patel P.B., Shah S., Patel T.K., Shah S.N., Vatsala E. Prevalence and pattern of antipsychotic induced movement disorders in a tertiary care teaching hospital in India – a cross-sectional study // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2018. Vol. 22, N 2. P. 101–108.
23. Diaz-Corrales F.J., Sanz-Viedma S., Garcia-Solis D., Escobar-Delgado T., Mir P. Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010. Vol. 37. P. 556–564.
24. Fleury V., Brindel P., Nicastro N., Burkhard P.R. Descriptive epidemiology of parkinsonism in the Canton of Geneva, Switzerland // Parkinsonism RelatDisord. 2018. Vol. 54. P. 30–39.
25. Freyhan F.A. Comments on the biological and psychopathological basis of individual variation in chlorpromazine therapy // Encephale. 1957. Vol. 45. P. 913e9
26. Friedman J.H. Viewpoint: challenges in our understanding of neuroleptic induced parkinsonism // Parkinsonism RelatDisord. 2014. Vol. 20, N 12. 1325–1328.
27. Gershanik O.S. Drug-induced parkinsonism in the aged. Recognition and prevention // Drugs Aging. 1994. Vol. 5. P. 127–132.
28. Goldman D. Treatment of psychotic states with chlorpromazine // J. Am. Med. Assoc. 1955. Vol. 157, N 15. P. 1274–1278.
29. Hall R.A., Jackson R.B., Swain J.M. Neurotoxic reactions resulting from chlorpromazine administration // J. Am. Med. Assoc. 1956. Vol. 161, N 3. P. 214–218.
30. Han S., Kim S., Kim H., Shin H.W., Na K.S., Suh H.S. Prevalence and incidence of Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism in Korea // BMC Public Health. 2019. Vol. 19, N 1. P. 1328.
31. Hansen T.E., Brown W.L., Weigel R.M., Casey D.E. Under recognition of tardive dyskinesia and drug-induced parkinsonism by psychiatric residents // Gen. Hosp. Psychiatry. 1992. Vol. 14, N 5. P. 340–344.
32. Hill A.L., Sun B., McDonnell D.P. Incidences of extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia after treatment Hill with long-acting injection (Depot) or oral formulations of olanzapine // Clin. Schizophr. Relat Psychoses. 2014. Vol. 7. P. 216–222.
33. Hirjak D., Kubera K.M., Bienentreu S., Thomann P.A., Wolf R.C. Antipsychotic-induced motor symptoms in schizophrenic psychoses-Part 1: Dystonia, akathisia und parkinsonism // Nervenarzt. 2019. Vol. 90, N 1. P. 1–11.
34. Hoffman B.F. The diagnosis and treatment of neuroleptic-induced Parkinsonism // Hosp. Community Psychiatry. 1981. Vol. 32, N 2. P. 110–114.
35. Janno S., Holi M., Tuisku K., Wahlbeck K. Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161, N 1. P. 160–163.
36. Jimenez F.J., Orti-Pareja M., Ayuso-Peralta L. Drug induced parkinsonism in a movement disorders unit: a four years survey // Parkinsonism Rel. Dis. 1996. Vol. 2. P. 145–149.
37. Kennedy P.F., Hershon H.I., McGuire R.J. Extrapyramidal disorders after prolonged phenothiazine therapy // Br. J. Psychiatry. 1971. Vol. 118, N 546. P. 509–518.
38. Kim S., Suh H.S. Current Status of Parkinsonism-Related Adverse Events and Associated Drugs in Korea // J. Patient Saf. 2019. Vol. 15, N 4. P. 56–59.
39. Knol W., Keijsers C.J., Jansen P.A., van Marum R.J. Systematic evaluation of ratingscales for drug-induced parkinsonism and recommendations for future research // J Clin Psychopharmacol. 2010. Vol. 30, N 1. P. 57–63.
40. Kumsa A., Agenagnew L., Alemu B., Girma S. Psychotropic medications induced parkinsonism and akathisia in people attending follow-up treatment at JimmaMedical Center, Psychiatry Clinic // PLoS One. 2020. Vol. 15, N 7. P. 365–366.
41. Lee P.H., Kim J.S., Shin D.H. et al. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy in patients with drug induced parkinsonism // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. 2006. Vol. 77, N 3. P. 372–374.
42. Lim T.T., Ahmed A., Itin I., Gostkowski M., Rudolph J., Cooper S. et al. Is 6 months of neuroleptic withdrawal sufficient to distinguish drug induced parkinsonism from Parkinson's disease? // J. Int. Neurosci. 2013. Vol. 123. P. 170–173.
43. Llau M.E., Nguyen L., Senard J.M. et al. Drug-induced parkinsonian syndromes: a 10-year experience at a regional center of pharmacovigilance // Rev. Neurol. (Paris). 1994. Vol. 150. P. 757–762.
44. López-Sendón J., Mena M.A., de Yébenes J.G. Drug-induced parkinsonism // Exp. Opin Drug Saf. 2013. Vol. 12, N 4. P. 487–489.
45. Lopez-Sendon J.L., Mena M.A., de Yébenes J.G. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention // Drugs Aging. 2012. Vol. 29, N 2. P. 105–118.
46. Marti Masso J.F., Poza J.J. Drug-induced or aggravated parkinsonism: clinical signs and the changing pattern of implicated drugs // Neurologia. 1996. Vol. 11, N 1. P. 10–15.
47. Martino Detal. Movement disorders associated with antipsychotic medication in people with schizophrenia: an overview of Cochrane review sand meta-analysis // Can. J. Psychiatry. 2018. P. 392.
48. Mena M.A., de Yébenes J.G. Drug-induced parkinsonism // Exp. Opin Drug Saf. 2006. Vol. 5, N 6. P. 759–771.

49. Mentzel C.L., Bakker P.R., van Os J., Drukker M., Matroos G.E., Tijssen M.A.J., van Harten P.N. Blink rate is associated with drug-induced parkinsonism in patients with severe mental illness, but does not meet requirements to serve as acinical test: the Curacao extrapyramidal syndromes study XIII // *J. Negat Results Biomed.* 2017. Vol. 16, N 1. P. 15.
50. Micheli F.E., Cersosimo M.G. Drug-induced parkinsonism // *HandbClinNeurol.* 2007. Vol. 84. P. 399–416.
51. Misgana T., Yigzaw N., Asfaw G. Drug-Induced Movement Disorders and Its Associated Factors Among Patients Attending Treatment at Public Hospitals in Eastern Ethiopia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2020. Vol. 16. P. 1987–1995.
52. Modestin J., Wehrli M.V., Stephan P.L., Agarwalla P. Evolution of neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes under long-term neuroleptic treatment // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 100, N 1–3. P. 97–107.
53. Moreno-Calvete M.C. Prevalence of extrapyramidal effects by neuroleptics in admitted people with schizophrenia // *Enferm. Clin.* 2013. Vol. 23, N 3. P. 114–1147.
54. Muscettola G., Barbato G., Pampallona S., Cassiolo M., Bollini P. Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 19. P. 203–208.
55. Okubadejo N.U., Ojo O.O., Oshinaike O.O. Clinical profile of parkinsonism and Parkinson's disease in Lagos, Southwestern Nigeria // *BMC Neurol.* 2010. Vol. 10. P. 1.
56. Rajput A.H., Offord K.P., Beard C.M. et al. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality // *Ann. Neurol.* 1984. Vol. 16, N 3. P. 278–282.
57. Reyes M.G., Faraldi F., Senseng C.S. et al. Nigral degeneration in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) // *Acta Neuropathol.* 1991. Vol. 82, N 1. P. 39–44.
58. Sachdev P.S. Neuroleptic-induced movement disorders: an overview // *Psychiatr. Clin North Am.* 2005. Vol. 28, N 1. P. 255–274.
59. Saito T., Ishizawa H., Tsuchiya F., Ozawa H., Takahata N. Neurochemical findings in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients with tardive dyskinesia and neuroleptic-induced parkinsonism // *Jpn. J. Psychiatry Neurol.* 1986. Vol. 40, N 2. P. 189–194.
60. Sandyk R. Cigarette smoking: effects on cognitive functions and drug-induced parkinsonism in chronic schizophrenia // *Int. J. Neurosci.* 1993. Vol. 70, N 3–4. P. 193–197.
61. Savica R., Grossardt B.R., Bower J.H., Ahlskog J.E., Mielke M.M., Rocca W.A. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study // *Mov. Disord.* 2017. Vol. 32, N 2. P. 227–234.
62. Seijo-Martinez M., Castro del Rio M., Rodríguez Alvarez J., Suarez Prado R., Torres Salgado E., Paz Esquete J., Sobrido M.J. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in the Arosa Island (Spain): a community-based door-to-door survey // *J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 304, N 1. P. 49–54.
63. Sheehan R., Horsfall L., Strydom A., Osborn D., Walters K., Hassiotis A. Movement side effects of antipsychotic drugs in adults with and without intellectual disability: UK population-based cohort study // *BMJ Open.* 2017. Vol. 7, N 8. P. 174–176.
64. Shin H.W., Chung S.J. Drug-induced parkinsonism // *J. Clin. Neurol.* 2012. Vol. 8, N 1. P. 15–21.
65. Simpson G.M., Angus J.W. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr. Scand Suppl.* 1970. Vol. 212. P. 11–19.
66. Thanvi B., Treadwell S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people // *Postgrad. Med J.* 2009. Vol. 85, N 10. P. 322–326.
67. Thiebaut M., Thiebaut R., Boyer R., Deborgne F., Kiffel M. Note sur l'apparition de troubles extrapyramidaux par le 4560 RP // *Ann. Med. Psychol.* 1954. Vol. 12. P. 732.
68. Tinazzi M., Cipriani A., Marinella A., Cannas A., Solla P., Nicoletti A., Zappia M., Morgante L., Morgante F., Pacchetti C., Sciarretta M., Dallochio C., Rossi S., Malentacchi M., Ceravolo R., Frosini D., Sestini S., Bovi T., Barbui C. FP-CIT single photon emission computed tomography findings in drug-induced Parkinsonism // *Schizophr. Res.* 2012. Vol. 139, N 1–3. P. 40–45.
69. Van Gerpen J.A. Drug-induced parkinsonism // *Neurologist.* 2002. Vol. 8, N 6. P. 363–370.
70. Van Harten P.N., Matroos G.E., Hoek H.W., Kahn R.S. The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia The Curacao Extrapyramidal Syndromes Study: I // *Schizophr. Res.* 1996. Vol. 19, N 2–3. P. 195–203.
71. Ward K.M., Citrome L. Antipsychotic-Related Movement Disorders: Drug-Induced Parkinsonism vs. Tardive Dyskinesia—Key Differences in Pathophysiology and Clinical Management // *Neurol. Ther.* 2018. Vol. 7, N 2. P. 233–248.
72. Weiden P.J., Mann J.J., Haas G., Mattson M., Frances A. Clinical non-recognition of neuroleptic induced movement disorders: a cautionary study // *Am. J. Psychiatry.* 1987. Vol. 144. P. 1148–1153.
73. Wenning G.K., Kiechl S., Seppi K. et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50–89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study // *Lancet Neurol.* 2005. Vol. 4. P. 815–820.

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ

Е.Э. Вайман, Н.А. Шнайдер, Н.Г. Незнанов, Р.Ф. Насырова

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм (ЛИП) характеризуется появлением синдрома паркинсонизма у пациентов, принимающих ЛС, влияющие на выработку дофамина, без случаев паркинсонизма иной этиологии в анамнезе.

Цель – анализ результатов исследований, отражающих эпидемиологию, клиническую картину и диагностику ЛИП.

Материалы и методы. Проведен поиск полнотекстовых публикаций за последнее десятилетие на русском и английском языках в базах данных E-Library, PubMed, Springer, Clinicalkeys, Google Scholar. Кроме того, в обзор включались более ранние публикации, имеющие исторический интерес.

Результаты. Рассмотрена эпидемиология ЛИП, его клиническая картина и диагностика. Распространенность ЛИП в мире варьируется от 1–36%.

Заключение. Учитывая высокую распространенность ЛИП практикующим врачам стоит быть настороженными в тактике ведении пациентов, в частности принимающих антипсихотики – препараты, которые с наибольшей вероятностью индуцируют данное заболевание.

Ключевые слова: антипсихотики, шизофрения, нежелательная реакция, экстрапирамидный синдром, лекарственно-индуцированный паркинсонизм, предикторы, распространенность, диагностика.

DRUG-INDUCED PARKINSONISM

E.E. Vaiman, N.A. Shnyder, N.G. Neznanov, R.F. Nasyrova

Drug-induced parkinsonism (DIP) is characterized by the appearance of parkinsonism syndrome in patients taking drugs that affect dopamine production, without a history of parkinsonism of a different etiology.

Objective: To analyze the results of studies reflecting the epidemiology, clinical picture and diagnosis of drug-induced parkinsonism.

Materials and methods: We searched for full-text publications in Russian and English in the E-Library, PubMed, Springer, Clinical keys, Google Scholar databases, over the past decade. In addition, the review included earlier publications of historical interest.

Results: The epidemiology of LIP, its clinical picture and diagnosis are discussed. The prevalence of LIP in the world ranges from 1–36%.

Conclusion: Given the high prevalence of LIP, clinicians should be wary of patient management, particularly those taking antipsychotics, the drugs most likely to induce the disease.

Keywords: antipsychotics, schizophrenia, adverse reaction, extrapyramidal syndrome, drug-induced parkinsonism, predictors, prevalence, diagnosis.

Вайман Елена Эдуардовна – невролог, младший научный сотрудник центра персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева; e-mail:vaimanelenadoc@gmail.com

Шнайдер Наталья Алексеевна – невролог, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник центра персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева; ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»; Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; e-mail:nataliashnayder@gmail.com

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель отделения гериатрической психиатрии и директор Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева; e-mail:spbinstb@bekhterev.ru

Насырова Регина Фаритовна – психиатр, клинический фармаколог, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель центра персонализированной психиатрии и неврологии; Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева; e-mail:nreginaf77@gmail.com