

# Лечение антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с шизофренией

Вайман Е.Э.<sup>1</sup>, Шнайдер Н.А.<sup>1,2</sup>, Незнанов Н.Г.<sup>1</sup>, Насырова Р.Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

<sup>1</sup>Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; <sup>2</sup>Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

У пациентов, страдающих шизофренией, антипсихотик-индуцированный паркинсонизм (АИП) является одним из прогностически неблагоприятных осложнений психофармакотерапии. На данный момент проведено немало исследований, изучающих эффективность различных лекарственных средств (ЛС) в отношении лечения этой нежелательной реакции. В обзоре проанализированы ЛС, применяющиеся и перспективные для коррекции АИП. Нами проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Web of Science, Springer с использованием ключевых слов и словосочетаний за последнее десятилетие (2011–2020). В обзоре рассмотрены ЛС, перспективные для коррекции АИП, в том числе: антихолинергические препараты; блокаторы глутаматных NMDA-рецепторов; агонисты дофаминовых рецепторов; селективные ингибиторы моноаминоксидазы типа В; ингибиторы катехоламинтрансферазы; препараты мелатонина; агонисты мелатониновых рецепторов; бензодиазепины; препараты растительного происхождения, традиционно применяющиеся для профилактики и коррекции экстрапирамидных синдромов различной этиологии.

В настоящее время в клинической практике применяется небольшое число ЛС для лечения АИП, при этом не все из них зарегистрированы на территории Российской Федерации. Наряду с различиями механизмов патогенеза АИП у конкретных пациентов, ограниченный выбор корректоров АИП затрудняет решение проблемы неблагоприятных неврологических осложнений психофармакотерапии шизофрении.

**Ключевые слова:** антипсихотик-индуцированный паркинсонизм; болезнь Паркинсона; лекарственно-индуцированный паркинсонизм; антипсихотики; нейролептики; типичные антипсихотики; атипичные антипсихотики; лечение.

**Контакты:** Регина Фаритовна Насырова; [reginaf@bekhterev.ru](mailto:reginaf@bekhterev.ru)

**Для цитирования:** Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Лечение антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с шизофренией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-4-11

## Treatment of antipsychotic-induced parkinsonism in schizophrenic patients

Vaiman E.E.<sup>1</sup>, Shnayder N.A.<sup>1,2</sup>, Neznanov N.G.<sup>1</sup>, Nasyrova R.F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

<sup>2</sup>V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, 660022, Russia, Krasnoyarsk

<sup>1</sup>3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia; <sup>2</sup>1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Antipsychotic-induced parkinsonism (AIP) is one of the prognostically unfavorable complications of psychopharmacotherapy in patients with schizophrenia. Many studies have investigated various drugs that are used to treat this neurological side effect. This review analyzes drugs that are used and may be perspective for the treatment of AIP. We searched for full-text publications in Russian and English in the following databases: E-Library, PubMed, Web of Science, Springer, using keywords and combined word searches over the past decade (2011–2020). The review covers drugs that are promising for the correction of AIP, including anticholinergic drugs; NMDA receptor antagonists; dopamine receptor agonists; selective inhibitors of monoamine oxidase B; catecholamine transferase inhibitors; melatonin preparations; melatonin receptor agonists; benzodiazepines; herbal preparations traditionally used for the prevention and correction of extrapyramidal syndrome of various etiologies. Currently, a small number of medications are used in clinical practice for the treatment of AIP. However, not all of them are registered in the Russian Federation. Along with the differences in the mechanisms of AIP pathogenesis in specific patients, the limited choice of AIP treatments makes it difficult to solve the problem of adverse neurological complications of psychopharmacotherapy in schizophrenia.

**Keywords:** antipsychotic-induced parkinsonism; Parkinson's disease; drug-induced parkinsonism; antipsychotics; neuroleptics; typical antipsychotics; atypical antipsychotics; treatment.

**Contact:** Regina Faritovna Nasyrova; [reginaf@bekhterev.ru](mailto:reginaf@bekhterev.ru)

**For reference:** Vaiman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Treatment of antipsychotic-induced parkinsonism in schizophrenic patients. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-4-11

Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм (АИП) является одним из наиболее распространенных неврологических осложнений антипсихотической терапии шизофрении. Несмотря на появление новой генерации антипсихотиков (АП), проблема АИП до настоящего времени остается неразрешенной. Частота встречаемости АИП у пациентов, страдающих шизофренией, варьирует от 0,3 до 66%, средняя частота составляет 36% [1]. Профилактика и лечение АИП также остаются на острие научной дискуссии, поскольку рассматриваются несколько механизмов развития АИП [2, 3], а также его генетические предикторы [4, 5], что влияет на эффективность и безопасность лекарственных средств (ЛС), применяемых в реальной клинической практике. Кроме того, проблема своевременной коррекции АИП у пациентов с шизофренией зависит от методологических подходов к диагностике этой распространенной неврологической нежелательной реакции (НР), индуцированной приемом АП, и участия врачей смежных специальностей (неврологов, психиатров, клинических фармакологов) [6].

#### Стратегии коррекции

Существует несколько стратегий коррекции АИП: снижение дозы принимаемого АП; смена одного АП на другой; назначение антипаркинсонических препаратов (корректоров). На выбор тактики лечения рассматриваемой неврологической НР антипсихотической терапии шизофрении влияют многие факторы, такие как: период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) АП первой и второй генераций (табл. 1); коррекция состояния пациента во время острого психоза; подбор терапии в качестве поддерживающего лечения шизофрении [7]; «терапевтический стаж»; механизмы развития АИП у конкретного пациента [8, 9]; ранняя диагностика АИП [6].

У пациентов со стабильным течением шизофрении предпочтительным методом коррекции АИП является снижение дозы АП. Как показано в табл. 1, большинство АП имеют длительный период полувыведения. Поэтому в реальной клинической практике не стоит ожидать быстрого регресса АИП у пациентов с шизофренией, особенно при большом «терапевтическом стаже».

У пациентов, получающих поддерживающую терапию АП, дозы ниже, чем обычные дозы, использующиеся при неотложной помощи (напри-

мер, при остром психозе) [10]. Толерантность психопатологических симптомов шизофрении чаще развивается на фоне длительной терапии АП [11, 12]. Это необходимо учитывать при разработке стратегии менеджмента АИП, в том числе при принятии решения о выборе корректоров и их дозы для получения ожидаемого клинического эффекта в виде уменьшения выраженности симптомов АИП [7].

Таблица 1. Период полувыведения АП первой и второй генерации  
Table 1. First- and second-generation antipsychotics' half-life

Антипсихотик (МНН)	Средние суточные дозы*, мг/сут	Средний $T_{1/2}$ *, ч**	Метаболизм
<i>Антипсихотики первой генерации</i>			
Галоперидол	20–40	24 (12–37)	Глюкуронизация N-деалкилирование
Зуклопентиксол	6–20	24	Сульфокисление N-деалкилирование Глюкуронизация
Суплирид	200–1000	7	Не подвергается метаболизму, выводится через почки (около 95%)
Тиоприд	200	3–4	Метаболизируется незначительно путем бета-окисления (до 15%), метаболиты в основном неактивные
Хлорпромазин	200–400	30	Гидроксилирование N-деалкилирование
<i>Антипсихотики второй генерации</i>			
Амисульпирид	50–1200	12	Бета-окисление (около 4%) Нет активных метаболитов
Азенапин	10–20	24	Глюкуронизация Бета-окисление Деметилирование
Арипипразол	10–30	75	Бета-окисление N-деалкилирование
Зипрасидон	80	6,6	Бета-окисление
Кветиапин	150–750	7	Бета-окисление
Клозапин	50–200	Для дозы 75 мг/сут – 8 (4–12); для дозы 200 мг/сут – 12 (4–66)	Бета-окисление
Луразидон	20–160	20–40	Бета-окисление N-деалкилирование
Оланзапин	5–20	33 (21–54)	Бета-окисление
Палиперидон	6; пролонгированная форма – 75 мг/мес	Пролонгированная форма – 25–49 сут	Нет печеночного метаболизма, выводится через почки
Рisperидон	0,5–6	3	Бета-окисление
Сертиндол	12–20	3 сут	Бета-окисление

**Примечания.** МНН – международное непатентованное наименование. \* – согласно официальной инструкции к лекарственному препарату; \*\* – если не указано иное.

Лечащему врачу (психиатру, неврологу) надо быть осторожным при ведении пациентов с рассматриваемой неврологической НР психофармакотерапии шизофрении, так как быстрое и/или значительное снижение дозы АП может привести к ухудшению психического состояния пациента. В качестве более рационального подхода можно рассматривать замену принимаемого АП на альтернативный: типичный АП с низкой активностью; атипичный АП; АП с альтернативным механизмом действия; АП с альтернативным путем метаболизма. Например, на фоне приема кветиапина и клозапина двигательные расстройства возникают реже, чем при лечении другими атипичными АП [13].

Развитие АИП у пациентов с шизофренией возможно в остром периоде заболевания (первый психотический эпизод, активная шизофрения, обострение), поэтому у лечащего врача могут возникнуть сомнения относительно правильности выбора способа коррекции АИП путем замены принимаемого АП, особенно если на фоне его приема состояние пациента улучшается, несмотря на развитие неврологических двигательных расстройств. Безусловно, замена АП возможна, но клинически это может привести к отсроченному ответу на новый АП до тех пор, пока не будет подобрана индивидуальная доза этого АП для конкретного пациента [7] с учетом его фармакогенетического профиля [14, 15].

Таблица 2. *ЛС, перспективные в качестве корректоров АИП*  
Table 2. *Perspective medications for AIP*

Группа препаратов	МНН
АХЭП	Бипериден Тригексифенидил Проциклидин Бензтропин
Блокаторы Н <sub>1</sub> -рецепторов	Дифенгидрамин
Препараты дофамина	Леводопа
АДР	Ротиготин Прамипексол Пирибедил Ропинирол
Блокатор глутаматных NMDA-рецепторов	Амантадин
Селективные ИМАО-В	Разагилин
ИКОМТ	Толкапон
Препараты экзогенного мелатонина	Мелатонин
АМР	Агомелатин Рамелтеон Тасимелтеон Пиромелатин
Бензодиазепины	Золпидем Зопиклон Залеплон
Препараты растительного происхождения	Кампо Куркумин 5-Метоксипсорален

Если при коррекции дозы АП, схемы приема АП или при замене АП у пациентов не наблюдалось положительной динамики в виде уменьшения выраженности АИП, целесообразно рассмотреть вопрос о назначении ЛС — корректора, несмотря на то что такая практика в целом не является лучшим выбором при фармакотерапии рассматриваемой неврологической НР в психиатрии [7].

В течение последних лет арсенал ЛС — корректоров АИП расширяется, включая следующие группы: антихолинергические препараты (АХЭП); блокаторы глутаматных NMDA-рецепторов; агонисты дофаминовых рецепторов (АДР); селективные ингибиторы моноаминоксидазы типа В (ИМАО-В); ингибиторы катехоламинтрансферазы (ИКОМТ); препараты мелатонина; агонисты мелатониновых рецепторов (АМР); бензодиазепины; препараты растительного происхождения, традиционно применяющиеся для профилактики и коррекции экстрапирамидных симптомов различной этиологии (табл. 2).

#### Антихолинергические препараты

АХЭП для приема внутрь и парентерального введения являются наиболее распространенными ЛС, используемыми в качестве корректоров АИП. Несмотря на то что АХЭП различаются по своей клинической эффективности и безопасности (например, выраженности седативного эффекта), в настоящее время нет никаких доказательств, какой из АХЭП предпочтителен с позиции баланса эффективность/безопасность для коррекции АИП у пациентов с шизофренией. Для всех АХЭП характерен следующий спектр НР: нечеткость зрения; сухость во рту; тахикардия; задержка мочи; запоры; когнитивные нарушения; психические расстройства (дезориентация, бред, галлюцинации). Эти НР могут играть существенную роль при выборе АХЭП у пожилых пациентов, которые помимо возраст-зависимого снижения метаболизма и экскреции ЛС часто имеют сопутствующие соматические и неврологические заболевания, характеризующиеся наличием сенсорного и когнитивного дефицита, нарушением сердечного ритма и проводимости, а также мочеиспускания, перистальтики кишечника [7].

В настоящее время выделяют три группы АХЭП, применяемых в неврологической клинической практике: 1) неселективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ривастигмин); 2) частично селективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин); 3) селективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил), — эффективность и безопасность которых зависят от носительства мутаций генов *ACHE* и *BCHE*, кодирующих ацетилхолинэстеразу и бутирилхолинэстеразу соответственно. Однако эти ЛС, применяющиеся для коррекции когнитивных расстройств у пожилых, редко используются или не используются для коррекции АИП у пациентов с шизофренией. В связи с этим в табл. 3 нами представлены только АХЭП и блокаторы гистаминовых рецепторов 1-го типа (Н<sub>1</sub>-рецепторов), перспективные для применения с целью коррекции рассматриваемой неврологической НР АП-терапии шизофрении.

Часто игнорируемым выводом относительно использования этих АХЭП является то, что их одновременное применение с АП может снизить клиническую эффективность АП при положительном результате лечения шизофрении [7,

16–18]. Кроме того, было показано, что развитие АИП у пациентов с шизофренией может быть фактором риска и развития tardive dyskinesia (ТД) [19]. Однако нет доказательств того, что прием АХЭП предотвращает развитие ТД. Доказательства профилактического эффекта АХЭП относительно ТД могут иметь важное клиническое значение. АХЭП часто усугубляют имеющуюся ТД у пациентов с шизофренией, но этот эффект обратим после прекращения их приема [7].

В целом, применение АХЭП в качестве профилактики АИП у пожилых пациентов считается нежелательным [7]. Кроме того, по данным G.S. Ungvari и соавт. [20] на примере китайской популяции, постепенная отмена приема АХЭП не приводила к ухудшению выраженности АИП у пациентов с шизофренией. M.R. Caligiuri и соавт. [21] также указали на нецелесообразность назначения АХЭП для профилактики и терапии АИП у пожилых пациентов.

#### Блокаторы глутаматных NMDA-рецепторов

Единственным ЛС, доступным и эффективным в отношении коррекции АИП, в настоящее время является **амантадин** [22]. Первоначально амантадин рассматривался как противовирусный препарат. Тем не менее позднее он нашел применение в лечении заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), включая синдром паркинсонизма различной этиологии и болезнь Паркинсона (БП).

Механизм действия амантадина до конца не выяснен. Предполагается, что он может быть связан со способностью

препарата увеличивать высвобождение дофамина и ингибировать его обратный захват в пресинаптическом окончании, а также за счет увеличения плотности постсинаптических дофаминовых рецепторов или изменения их конформации [23, 24].

Амантадин в дозе 100–400 мг/сут может быть хорошей альтернативной АХЭП, в частности по сравнению с бензтропином (мезилатбензтропином) [22]. Средняя терапевтическая доза препарата составляет 100–200 мг при приеме внутрь и 200 мг при парентеральном введении.

В целом, из-за более низкой частоты развития НР амантадин является эффективным альтернативным ЛС в случае наличия противопоказаний к приему АХЭП [7, 25]. Поскольку амантадин выводится преимущественно через почки (с мочой), пожилым пациентам с почечной недостаточностью необходимо применять его в более низких дозах.

#### Препараты дофамина

**Леводопа** является предшественником дофамина, и ее прием считается неэффективным в отношении коррекции АИП у пациентов с шизофренией [26]. Тем не менее у некоторых пациентов с АИП может быть субклиническая форма БП, следовательно, у таких пациентов можно ожидать положительного ответа на этот препарат [7, 27]. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 1–2 ч после приема внутрь. Только 1–3% активного вещества проникает через гематоэнцефалический барьер, остальная часть метаболизируется экстрацеребрально, в ос-

Таблица 3. Сравнительная характеристика АХЭП и блокаторов  $H_1$ -рецепторов  
Table 3. Comparison of anticholinergic drugs and  $H_1$ -receptor blockers

Характеристики	Бензтропин	Бипериден	Проциклидин	Тригексифенидил	Дифенгидрамин*
Доза, мг	1–6	2–16	5–30	5–15	50–300
$T_{1/2}$ , ч	12–24	1,5 (первая фаза), 24 (вторая фаза)	12	6–10	4–10
Кратность приема, раз в сутки	2–4	1	2–4	2–4	2–4
Средняя суточная доза, мг/сут	1–2	6–16 внутрь; 2,5–5 внутривенно	2,5–5	20	20–400
Лекарственное взаимодействие	Совместно с АХЭП, амантадином, ТЦА, АП, миорелаксантами – усиление антихолинергических эффектов. С ИМАО – уменьшение холинергического эффекта	Совместно с АХЭП – усиление центральных и периферических холинергических эффектов. С АП, хинидином – повышение риска развития ТД. С леводопой – усиление М-холиноблолирующего действия и дискинезии. С антигистаминными ЛС и антиконвульсантами – усиливается их эффект	Совместно с АХЭП, антигистаминными ЛС, ТЦА – усиление антихолинергических эффектов. С некоторыми АП – снижение концентрации АП в плазме. С леводопой – снижение эффективности леводопы	Совместно с АХЭП, ИМАО, антигистаминными ЛС, хинидином, амантадином, ТЦА – усиливается антихолинергический эффект, наличие НР. С хлорпромазином, леводопой, резерпином, транквилизаторами – снижение концентрации АХЭП, усиление синдрома паркинсонизма, развитие ТД	Совместно с ИМАО, холиноблокирующими ЛС – усиливают антихолинергическую активность
Наиболее частые НР	Сухость во рту, помутнение зрения, задержка мочи, запоры, тахикардия, снижение памяти				
Седативный эффект	+ + + +				

**Примечание.** \*Блокатор  $H_1$ -рецепторов. Седация: + – незначительная; ++ – средней степени; +++ – выраженная.



новном путем декарбоксилирования с образованием дофамина, который не проникает через гематоэнцефалический барьер. Около 75% леводопы выводится с мочой в виде метаболитов в течение 8 ч. Средняя терапевтическая доза леводопы — 4–5 г/сут.

## Прямые агонисты дофамина

**Бромокриптин** является прямым агонистом дофамина, и его прием считается не эффективным в отношении коррекции АИП у пациентов с шизофренией [26].  $T_{1/2}$  препарата двухфазный: 4–4,5 ч в  $\alpha$ -фазе, 1 ч — в терминальной фазе.

## Агонисты дофаминовых рецепторов

**Ротиготин** является агонистом рецепторов D2- и D3-типа, а также серотониновых рецепторов 5-HT<sub>1A</sub>. В исследовании R. Di Fabio и соавт. [28] у пациентов с АИП, принимающих ротиготин в течение месяца в качестве корректора АИП, было отмечено снижение выраженности экстрапирамидных симптомов по данным единой шкалы оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS), UPDRS III, Шкалы Симпсона—Ангуса (Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms, SAS) без ухудшения психического состояния ( $p < 0,05$ ). Ротиготин в дозе 3,2 мг хорошо переносился пациентами с шизофренией. Он используется в форме трансдермального пластыря однократно в дозе 1–8 мг/сут.

**Прамипексол** — высокоактивный частичный агонист рецепторов D2-типа с предпочтительным сродством к рецепторам D3-типа. Препарат широко используется в лечении дофамин-ассоциированных неврологических расстройств, включая БП и синдром беспокойных ног. В работе J.J. Weng и соавт. [29] у пациентов с шизофренией на фоне приема прамипексола в качестве средства коррекции АИП в суточной дозе 0,375–0,75 мг отмечался регресс моторных симптомов по данным SAS при оценке состояния на 3-й день, оцениваемой через 1, 2, 4, 6, 8 нед от начала исследования. По Шкале акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS) динамики не было зарегистрировано.

**Пирибедил** является АДР. По данным исследования N. Simon и соавт. [30], у пациентов с БП на фоне приема пирибедила регистрировалось снижение выраженности синдрома паркинсонизма по UPDRS III через 2 нед по сравнению с группой плацебо [31]. Плазменная элиминация пирибедила носит двухфазный характер и состоит из первоначальной фазы и второй, более медленной, фазы, приводящей к поддержанию устойчивой концентрации пирибедила в плазме крови в течение более чем 24 ч. Пирибедил интенсивно метаболизируется в печени и выводится главным образом почками в виде метаболитов (75%). Средняя терапевтическая доза препарата для монотерапии составляет 150–250 мг/сут в 3–5 приемов, в комбинации с леводопой — 100–150 мг/сут в 2–3 приема.

**Ропинерол** является АДР, который на ранней стадии БП по эффективности не уступает леводопе и более эффективен, чем бромокриптин. Средняя терапевтическая доза ЛС составляет 3–9 мг/сут [32]. Исследований эффективности ропинерола в отношении коррекции АИП у пациентов с шизофренией нами не найдено.

## Селективные ИМАО-В

Исследований эффективности и безопасности селективного ИМАО-В **разагилина** для коррекции АИП нами не найдено.

## Мелатонин

Экзогенный мелатонин повышает активность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в среднем мозге и гипоталамусе, оказывая тормозное влияние на функционирование нейронов коры больших полушарий и клеток других составляющих ЦНС. Влияя на ГАМК-ергические и серотонинергические механизмы, препарат способствует нормализации сна [33].  $T_{1/2}$  препарата короткий — 1–2 ч. Средняя терапевтическая доза составляет 1,5–3 мг/сут. Мелатонин используется для коррекции нарушений сна и поведенческих расстройств у пациентов с шизофренией и перспективен для коррекции АИП [34–36].

## Агонисты мелатониновых рецепторов

**Агомелатин** — агонист рецепторов MT<sub>1</sub>- и MT<sub>2</sub>-типа. Он, как и мелатонин, тормозит функционирование нейронов супрахиазматического ядра. Поскольку агомелатин имеет низкое сродство к рецепторам серотонина, предполагается, что его эффекты обусловлены антагонизмом к 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторам. В работе G. Gobbi и соавт. [37] постоянное введение агомелатина на животных моделях способствовало дозозависимому повышению уровней дофамина и норадреналина в лобной коре, но без какого-либо влияния на уровень серотонина. Средняя терапевтическая доза — 25 мг/сут [33]. Агомелатин применяется для коррекции депрессивных и когнитивных расстройств у пациентов с шизофренией и перспективен для коррекции АИП [38, 39].

**Рамелтеон** — сильнодействующий и высокоселективный агонист рецепторов MT<sub>1</sub>- и MT<sub>2</sub>-типа со сродством к ним в 3–16 раз выше, чем у мелатонина. При этом его сродство к рецепторам MT<sub>2</sub>-типа в 8 раз ниже, чем к MT<sub>1</sub>-рецепторам. По-видимому, высокий гипнотический эффект рамелтеона обусловлен мощным агонизмом к рецепторам мелатонина. К тому же он не проявляет сродства к бензодиазепиновым рецепторам, рецепторам дофамина, опиатным рецепторам, ионным каналам и не воздействует на активность различных ферментов [33]. Препарат метаболизируется в печени с помощью изофермента CYP1A2. Средняя терапевтическая доза составляет 8 мг/сут. Рамелтеон применяется при шизофрении для коррекции инсомнии и нарушений циркадного ритма «сон — бодрствование» [40], а также для профилактики делирия [41]. Этот препарат является перспективным в отношении коррекции АИП.

**Тасимелтеон** является избирательным агонистом рецепторов MT<sub>1</sub>- и MT<sub>2</sub>-типа. Препарат был первым гипнотиком, рекомендованным для слепых пациентов. Предназначен для лечения синдрома 24-часового цикла «сон — бодрствование» у этой категории пациентов. Тасимелтеон обладает сравнимым с мелатонином действием по отношению к рецептору MT<sub>1</sub>, при этом его сродство к MT<sub>2</sub>-рецепторам в 2,1–4,4 раза выше, чем к MT<sub>1</sub>-рецепторам [33]. Тасимелтеон метаболизируется в печени с помощью изоферментов CYP1A2 и CYP3A4.  $T_{1/2}$  препарата — 1,3–3,7 ч, средняя терапевтическая доза — 20 мг/сут. Препарат применяет-

ся при лечении шизофрении с целью коррекции нарушений цикла «сон — бодрствование» [42], инсомнии и обсессивно-компульсивного расстройства [43]. Препарат может быть перспективен в отношении коррекции АИП у пациентов с шизофренией.

**Пиромелатин** является агонистом мелатониновых рецепторов MT<sub>1</sub>- и MT<sub>2</sub>-типа, серотониновых рецепторов 5-HT<sub>1A</sub>/5-HT<sub>1D</sub> и антагонистом серотониновых рецепторов 5-HT<sub>2B</sub>. Таким образом, пиромелатин обладает гипнотическим и антиноцицептивным эффектами [33]. Средняя терапевтическая доза препарата — 20 мг/сут. Пиромелатин эффективен для коррекции инсомнии у пациентов с шизофренией [44], но исследований о его эффективности в отношении коррекции АИП нами не найдено.

### Бензодиазепины

**Золпидем.** D.K. Farver и M.H. Khan [45] описали пациентку с шизофренией, у которой на фоне приема рисперидона появился тремор. Путем длительного подбора коррекции данной неврологической НР лечащий врач решил попробовать назначить золпидем в дозе 10 мг, на фоне приема которого отмечены регресс моторных симптомов по данным UPDRS и улучшение когнитивных функций по данным Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE). Тем не менее после перехода на клозапин у пациентки отмечался выраженный седативный эффект, вследствие чего было решено отменить золпидем. Однако моторные симптомы начали заново появляться, поэтому вновь был назначен золпидем в дозе 5 мг/сут с последующей стабилизацией тремора. Также A. Daniele и соавт. [46] оценивали эффективность приема золпидема в дозе 10 мг у пациентов с БП в течение 9,2 года. Отмечалось улучшение моторных симптомов по шкале UPDRS на 20% через 45–60 мин после приема ЛС, но эффект был кратковременный — 2–4 ч. Гипотеза об эффективности золпидема в отношении синдрома паркинсонизма может быть обусловлена активностью рецептора ГАМК. Гиперреактивность нейронов бледного шара может привести к чрезмерному угнетению таламуса и коры головного мозга. При избирательном ингибировании ГАМК золпидем может вызвать активацию таламуса [47]. Средняя терапевтическая доза золпидема — 10 мг/сут. Золпидем применяется при расстройствах сна у пациентов с шизофренией, но его эффективность в качестве корректора

АИП нуждается в уточнении. В последние годы изучался потенциальный антипсихотический эффект золпидема у пациентов с шизофренией [48], однако лекарственный абзус на фоне его высоких доз может индуцировать персистирующий психоз [49], зрительные галлюцинации и другие психотические симптомы [50].

**Зопиклон** является агонистом бензодиазепиновых рецепторов. Средняя терапевтическая доза составляет 7,5 мг внутрь на ночь. Зопиклон применяется для коррекции расстройств сна и ажитации у пациентов с шизофренией [51, 52], он может снижать выраженность негативных симптомов шизофрении [53], но его применение в качестве корректора АИП не изучено.

**Залеплон** относится к группе бензодиазепинов, селективно связывается с бензодиазепиновыми рецепторами 1-го типа (омега-1). Средняя суточная доза — 10 мг/сут. Залеплон применяется у пациентов с шизофренией для коррекции инсомнии [54] и также может быть перспективным в лечении АИП.

### Заключение

В настоящее время АИП как наиболее распространенная НР у пациентов с шизофренией остается важной проблемой психиатрии и неврологии. АИП снижает комплаентность пациента к длительному приему АП, что приводит к риску развития рецидивов основного заболевания. Первым этапом коррекции АИП является снижение дозы АП либо замена его на другой атипичный АП. В случае неудачи необходимо назначить совместную терапию с препаратом-корректором. На сегодняшний день проведено небольшое число исследований, в которых прием рассматриваемых ЛС показал статистически значимое уменьшение данной НР. Также стоит отметить, что из всех представленных в обзоре ЛС не все зарегистрированы на территории Российской Федерации (в том числе в качестве средств для коррекции АИП у пациентов с шизофренией), что еще больше сужает возможности коррекции НР в реальной клинической практике российского врача. Еще одним важным вопросом остается профилактика АИП. В контексте данной темы были найдены единичные публикации. Данные разных авторов противоречивы, но большинство из них свидетельствуют о неэффективности приема рассматриваемых ЛС в рамках профилактики АИП.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(1):96–103. [Vaiman EE, Schneider NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Drug-induced parkinsonism. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya* = *Social and clinic psychiatry*. 2021;31(1):96–103 (In Russ.).]
2. Grunder G, Carlsson A, Wong DF. Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(10):974–7. doi: 10.1001/archpsyc.60.10.974
3. Scharrer J, Tatsch K, Schwarz J, et al. D2-dopamine receptor occupancy differs between patients with and without extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand*. 1994 Oct;90(4):266–8. doi: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb01591.x
4. Al Hadithy AF, Wilfert B, Bruggeman R, et al. Lack of association between antipsychotic-induced Parkinsonism or its subsymptoms and rs4606 SNP of RGS2 gene in African-Caribbeans and the possible role of the medication: the Curacao extrapyramidal syndromes study X. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(2):123–8. doi: 10.1002/hup.997
5. Bakker PR, Bakker E, Amin N, et al. Candidate gene-based association study of antipsychotic-induced movement disorders in long-stay psychiatric patients: a prospective study. *PLoS One*. 2012;7(5):e36561. doi: 10.1371/journal.pone.0036561
6. Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Методы диагностики лекарственно-индуцированного паркинсонизма: обзор отечественной и зарубежной литературы. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020;4(109):64–72. doi: 10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72

- [Vaiman EE, Schneider NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Diagnostic methods for drug-induced parkinsonism: a review of Russian and foreign literature. *Sibirskiy vestnik psikhiiatrii i narkologii* = *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;4(109):64-72. doi: 10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72 (In Russ.)].
7. Mamo DC, Sweet RA, Keshavan MS. Managing antipsychotic-induced parkinsonism. *Drug Saf*. 1999 Mar;20(3):269-75. doi: 10.2165/00002018-199920030-00006
8. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001;158:360-9. doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.360
9. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-Related Movement Disorders: Drug-Induced Parkinsonism vs. Tardive Dyskinesia-Key Differences in Pathophysiology and Clinical Management. *Neurol Ther*. 2018;7(2):233-48. doi: 10.1007/s40120-018-0105-0
10. Branchey MH, Branchey LB, Richardson MAR. Effects of neuroleptic adjustment on clinical condition and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1981 May;138(5):608-12. doi: 10.1176/ajp.138.5.608
11. Shapiro AK. Psychochemotherapy. In: Grenell RO, Gabay S, editors. *Biological foundations of psychiatry*. New York: Raven Press; 1971. P. 793-840.
12. Miller R. Dose-response relationships for the antipsychotic effects and parkinsonian side-effects of typical neuroleptic drugs: practical and theoretical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1997 Oct;21(7):1059-94. doi: 10.1016/s0278-5846(97)00099-7
13. Pierre J. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics. Incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2005;28(3):191-208. doi: 10.2165/00002018-200528030-00002
14. Насырова РФ, Незнанов НГ, редакторы. Клиническая психофармакогенетика. Санкт-Петербург: Издательство ДЕАН; 2019. 405 с. [Nasyrova RF, Neznanov NG, editors. *Klinicheskaya psikhofarmakogenetika* [Clinical psychopharmacogenetics]. St. Petersburg: DEAN Publishing House; 2019. 405 p. (In Russ.)].
15. Насырова РФ, Шнайдер НА, Миронов КО и др. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):88-93. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-88-93 [Nasyrova RF, Schnaider NA, Mironov KO, et al. Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):88-93. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-88-93 (In Russ.)].
16. Haase HJ. Clinical observations on the actions of neuroleptics. In: Haase HJ, Janssen PA, editors. *The actions of neuroleptic drugs: a psychiatric, neurological, and pharmacological investigation*. Amsterdam: N Holland; 1965. P. 1-98.
17. Singh M. Therapeutic reversal with benvotropine in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 1975 Apr;160(4):258-66. doi: 10.1097/00005053-197504000-00005
18. Johnston EC, Crow TJ, Ferrier IN, et al. Adverse effects of anticholinergic medication on positive schizophrenic symptoms. *Psychol Med*. 1983 Aug;13(3):513-27. doi: 10.1017/s0033291700047942
19. Kane JM, Woerner M, Borenstein M, et al. Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Bull*. 1986;22(1):254-9.
20. Ungvari GS, Chiu HFK, Lam LCW, et al. Gradual withdrawal of long-term anticholinergic antiparkinsonian medication in Chinese patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1999 Apr;19(2):141-8. doi: 10.1097/00004714-199904000-00009
21. Caligiuri MR, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations. *Drugs Aging*. 2000;17(5):363-84. doi: 10.2165/00002512-200017050-00004
22. Di Mascio A, Bernardo DL, Greenblatt DJ, et al. A controlled trial of amantadine in drug-induced extrapyramidal disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 May;33(5):599-602. doi: 10.1001/archpsyc.1976.01770050055008
23. Aoki F, Sitar D. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin Pharmacokinet*. 1988 Jan;14(1):35-51. doi: 10.2165/00003088-198814010-00003
24. Gianutsos G, Stewart C, Dunn JP. Pharmacologic changes in dopaminergic systems induced by long-term administration of amantadine. *Eur J Pharmacol*. 1985 Apr 16;110(3):357-61. doi: 10.1016/0014-2999(85)90564-3
25. Yadalum KG. Drug-induced parkinsonism. In: Keshavan MS, Kennedy JS, editors. *Drug-induced dysfunction in psychiatry*. New York: Hemisphere Publishing Corporation; 1992. P. 119-29.
26. Yaryura-Tobias JA, Wolpert A, Dana L, et al. Action of L-dopa in drug induced extrapyramidalism. *Dis Nerv Syst*. 1970 Jan;31(1):60-3.
27. Rajput A, Rozdilsky B, Hornykiewicz O, et al. Reversible drug induced parkinsonism: clinicopathologic study of two cases. *Arch Neurol*. 1982 Oct;39(10):644-6. doi: 10.1001/archneur.1982.00510220042009
28. Di Fabio R, De Filippis S, Cafariello C, et al. Low doses of rotigotine in patients with antipsychotic-induced parkinsonism. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(5):162-5. doi: 10.1097/WNF.0b013e3182a2ce3f
29. Weng JJ, Wang LH, Zhu H, et al. Efficacy of low-dose D2/D3 partial agonist pramipexole on neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms and symptoms of schizophrenia: a stage-1 open-label pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Aug 7;15:2195-203. doi: 10.2147/NDT.S205933. eCollection 2019.
30. Simon N, Micallef J, Reynier JC, et al. End-of-dose akinesia after a single intravenous infusion of the dopaminergic agonist piribedil in Parkinson's disease patients: a pharmacokinetic/pharmacodynamic, randomized, double-blind study. *Mov Disord*. 2005;20(7):803-9. doi: 10.1002/mds.20400
31. Perez-Lloret S, Rascol O. Piribedil for the Treatment of Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson Disease. *CNS Drugs*. 2016;30(8):703-17. doi: 10.1007/s40263-016-0360-5
32. VIDAL. Available from: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2081> (accessed 13.04.2021).
33. Вербицкий ЕВ. Психотропные свойства препаратов мелатонина в эксперименте и клинике. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(44):32-40. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-44-32-40 [Verbitsky EV. Psychotropic properties of melatonin drugs in experiment and clinic. *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(44):32-40. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-44-32-40 (In Russ.)].
34. Sood S. Melatonin and sleep in schizophrenia: a commentary. *Sleep Med Dis Int J*. 2018;2(4):93-4. doi: 10.15406/smdij.2018.02.00049
35. Anderson G, Maes M. Melatonin: an overlooked factor in schizophrenia and in the inhibition of anti-psychotic side effects. *Metab Brain Dis*. 2012;27(2):113-9. doi: 10.1007/s11011-012-9307-9
36. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P. Role of melatonin in schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):9037-50. doi: 10.3390/ijms14059037
37. Gobbi G, Comai S. Differential function of melatonin MT1 and MT2 receptors in REM and NREM sleep. *Front Endocrinol*. 2019 Mar 1;10:87. doi: 10.3389/fendo.2019.00087. eCollection 2019.
38. Mutschler J, Rüscher N, Schönfelder H, et al. Agomelatine for Depression in Schizophrenia: A Case-Series. *Psychopharmacol Bull*. 2012 Feb 15;45(1):35-43.
39. Englisch S, Jung HS, Eisenacher S, et al. Neurocognitive Effects of Agomelatine Treatment in Schizophrenia Patients Suffering From Comorbid Depression: Results From the AGOPSYCH Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(4):357-61. doi: 10.1097/JCP.0000000000000909
40. Mishra A, Maiti R, Mishra BR, et al. Effect of add-on ramelteon therapy on sleep and circadian rhythm disruption in patients with schizophrenia: A randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;31:109-18. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.11.008

41. Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Real-World Effectiveness of Ramelteon and Suvorexant for Delirium Prevention in 948 Patients With Delirium Risk Factors. *J Clin Psychiatry*. 2019 Dec 17;81(1):19m12865. doi: 10.4088/JCP.19m12865
42. Skelton RL, Kornhauser JM, Tate BA. Personalized medicine for pathological circadian dysfunctions. *Front Pharmacol*. 2015 Jun 19;6:125. doi: 10.3389/fphar.2015.00125. eCollection 2015.
43. Laudon M, Frydman-Marom A. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int J Mol Sci*. 2014 Sep 9;15(9):15924-50. doi: 10.3390/ijms150915924
44. Spadoni G, Bedini A, Rivara S, Mor M. Melatonin receptor agonists: new options for insomnia and depression treatment. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(6):733-41. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00197.x
45. Farver DK, Khan MH. Zolpidem for antipsychotic-induced parkinsonism. *Ann Pharmacother*. 2001;35(4):435-7. doi: 10.1345/aph.10214
46. Daniele A, Albanese A, Gainotti G, et al. Zolpidem in Parkinson's disease. *Lancet*. 1997 Apr 26;349(9060):1222-3. doi: 10.1016/S0140-6736(05)62416-6
47. Lloyd GK, Lowenthal A, Javoy-Agid F, Constantidinis J. GABAA receptor complex function in frontal cortex membranes from control and neurological patients. *Eur J Pharmacol*. 1991 May 2;197(1):33-9. doi: 10.1016/0014-2999(91)90361-s
48. Geoffrey YMW, Tarun B, Rohan D. Potential antipsychotic effects of zolpidem. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010 Feb;44(2):190. doi: 10.3109/00048670903487290
49. Eslami-Shahrabaki M, Barfeh B, Nasirian M. Persistent psychosis after abuse of high dose of zolpidem. *Addict Health*. Summer-Autumn 2014;6(3-4):159-62.
50. Saint-Clair Bahls. Tolerance to zolpidem-induced hallucinations: case report. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2005;27(3):319-22. doi: 10.1590/S0101-81082005000300011
51. Stummer L, Markovic M, Maroney ME. Pharmacologic Treatment Options for Insomnia in Patients with Schizophrenia. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(3):e16. doi: 10.1093/med/97.3.e16
52. Ferentinos P, Paparrigopoulos T. Zopiclone and sleepwalking. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(1):141-2. doi: 10.1017/S1461145708009541
53. Kajimura N, Kato M, Okuma T, Onuma T. Effects of zopiclone on sleep and symptoms in schizophrenia: comparison with benzodiazepine hypnotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1994;18(3):477-90. doi: 10.1016/0278-5846(94)90005-1
54. Diaz GA, Costanzo MC, Rosas ME, Arroyo MB. Sleep Disorders in Schizophrenia. A Review of Literature. *Theranostics Brain Spine Neural Disord*. 2017;1(5):555575. doi: 10.19080/TBSND.2017.01.555575

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
19.04.2021/8.06.2021/12.06.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Вайман Е.Э. <https://orcid.org/0000-0001-6836-9590>  
Шнайдер Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>  
Незнованов Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>  
Насырова Р.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>