

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм

Остроумова Т.М.¹, Остроумова О.Д.^{2,3}, Соловьева А.С.³

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм (ЛИП) является наиболее частым лекарственно-индуцированным двигательным расстройством и в большинстве случаев ассоциирован с приемом антипсихотических препаратов, ингибиторов обратного захвата моноаминов и блокаторов кальциевых каналов. ЛИП проявляется типичными моторными нарушениями, что делает его практически неотличимым от идиопатической болезни Паркинсона (БП) и требует проведения дифференциальной диагностики. Симптомы ЛИП развиваются достаточно быстро (от нескольких часов до недель) после начала приема антипсихотика или после увеличения его дозы. ЛИП является преимущественно клиническим диагнозом, который нужно иметь в виду при развитии у пациента типичных симптомов на фоне старта терапии или увеличения дозы препаратов, наиболее часто приводящих к подобной нежелательной реакции (НР). Для диагностики ЛИП необходимо выявить с помощью алгоритма Нارانхо причинно-следственную связь между приемом лекарственного средства и развитием симптомов паркинсонизма. Основным методом лечения ЛИП является снижение дозы препарата-индуктора, или его отмена, или замена на другой препарат. У пациентов с шизофренией и ЛИП, вызванным приемом антипсихотиков, возможны снижение дозы, замена на другой препарат либо назначение лекарственного средства с антихолинергической активностью. В профилактике ЛИП важным аспектом является осведомленность врача и пациента о возможности развития данной НР. При подборе фармакотерапии необходимо выбирать препарат с наименьшим риском развития ЛИП.

Ключевые слова: паркинсонизм; лекарственно-индуцированный паркинсонизм; лекарственные средства; нежелательные реакции.

Контакты: Татьяна Максимовна Остроумова; t.ostroumova3@gmail.com

Для ссылки: Остроумова ТМ, Остроумова ОД, Соловьева АС. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):91–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-91-97

Drug-induced parkinsonism

Ostroumova T.M.¹, Ostroumova O.D.^{2,3}, Soloveva A.S.³

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of therapy and polymorbid pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 2, Moscow 119021, Russia

Drug-induced parkinsonism (DIP) is the most common drug-induced movement disorder and is most commonly associated with antipsychotic drugs, monoamine reuptake inhibitors, and calcium channel blockers. DIP manifests as a typical movement disorder, which makes it practically indistinguishable from idiopathic Parkinson's disease (PD) and requires differential diagnosis. DIP symptoms develop fairly quickly (hours to weeks) after the antipsychotic is started or after the dose is increased. Therefore, DIP is predominantly a clinical diagnosis that must be kept in mind when a patient develops typical symptoms during treatment onset or increasing the dose of drugs that most often lead to such an adverse reaction (ADR). DIP evaluation includes using the Naranjo algorithm, which helps assess a causal relationship between drug intake and the development of parkinsonism symptoms. The primary DIP treatment is the reduction of the dose of the inducer drug, or its cancellation, or replacement with another drug. In patients with schizophrenia and antipsychotic-induced DIP, dose reduction, replacement with another medication, or prescription of a drug with anticholinergic activity may be possible. The awareness of the doctor and the patient about the possibility of developing this ADR is crucial in the prevention of DIP. Therefore, choosing a drug with the lowest risk of developing DIP is necessary for pharmacotherapy.

Keywords: parkinsonism; drug-induced parkinsonism; drugs; adverse drug reactions.

Contact: Tatiana Maksimovna Ostroumova; t.ostroumova3@gmail.com

For reference: Ostroumova TM, Ostroumova OD, Soloveva AS. Drug-induced parkinsonism. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):91–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-91-97

К экстрапирамидным нарушениям, возникающим на фоне приема лекарственных средств (ЛС), относятся лекарственно-индуцированные паркинсонизм (ЛИП), tardive dyskinesia и дистония, акатизия, миоклонус и тремор [1, 2]. Среди них ЛИП является наиболее частым лекарственно-индуцированным двигательным расстройством; в свою очередь, наиболее часто ЛИП ассоциирован с приемом ЛС, влияющих на дофаминовые рецепторы [2]. Однако риски развития ЛИП на фоне использования других ЛС недостаточно известны как неврологам и психиатрам, так и врачам других специальностей.

Существует достаточно большое количество ЛС из разных групп, которые способны вызывать ЛИП (см. таблицу) [1, 3–48]. Наиболее часто ЛИП развивается при приеме антипсихотических препаратов, ингибиторов обратного захвата моноаминов и блокаторов кальциевых каналов (БМКК).

Эпидемиология

На данный момент нет точных данных о распространенности ЛИП в связи с разнообразием ЛС, способных привести к его развитию. У пациентов с шизофренией, получающих антипсихотики, в среднем его распространенность составляет 25–35%, также она увеличивается с возрастом [49, 50]. В кросс-секционных исследованиях распространенность ЛИП меньше и составляет 10–20% [51]. С другой стороны, по данным анализа базы данных фармаконадзора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [52], частота ЛИП составляет лишь 0,05%.

Патофизиологические механизмы

В основе патофизиологии ЛИП лежит прерывание дофаминергической передачи. Наиболее распространенным механизмом является структурная или функциональная блокада дофаминовых D2-рецепторов в полосатом теле за счет ЛС, влияющих на дофаминовые рецепторы [2]. При блокаде D2-рецепторов в полосатом теле происходит активация нейронов, содержащих ГАМК и энкефалин, что влияет на непрямой путь базальных ганглиев и в конечном итоге приводит к относительному снижению активности таламокортикальных путей [50]. Нарушение выделения дофамина может также происходить при использо-

вании тетрабеназина, который ингибирует обратный захват моноаминов в нервных окончаниях пресинаптических нейронов [14]. ЛС, первичный механизм которых не включает

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП [1, 3–48]

Drugs associated with DIP [1, 3–48]

ЛС / группа ЛС	Распростра- ненность, %	Механизм(-ы)	Уровень доказа- тельности
Антипсихотики (нейролептики)			
Первого поколения (типичные)			
Хлорпромазин	21,1	Блокада D2-рецепторов	А
Галоперидол	22,6		
Второго поколения (атипичные)			
Клозапин	3,7	Блокада D2-рецепторов	А
Кветиапин	8,8		
Оланзапин	8,1		
Рisperидон	12,1		
Азенапин	2,4		
Левосульпирид	29,3		
Амисульпирид	10,3		
Арипипразол	7,2		
Сульпирид	29,3		
Зипрасидон	10,0	Нет данных	
Палиперидон	Нет данных		
Ингибиторы обратного захвата моноаминов			
Тетрабеназин	2,5—28,5	Ингибирует обратный захват моноаминов в нервных окончаниях пресинаптических нейронов ЦНС, что приводит к уменьшению количества моноаминов, в том числе дофамина	А
Блокаторы кальциевых каналов			
Флунаризин	2,8—2,9	Блокада постсинаптических D2-рецепторов за счет ингибирования потенциал-зависимых кальциевых каналов, что приводит к замедлению везикулярного транспорта дофамина	В
Циннаризин			А
Верапамил	Нет данных		В
Дилтиазем			С
Антидепрессанты			
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина			
Циталопрам	Нет данных	Обладают незначительной способностью к связыванию с дофаминовыми D1- и D2-рецепторами	С
Эсциталопрам			
Пароксетин			
Флуоксетин	Нет данных	До конца не известен. Серотонинергическая система участвует в модуляции активности базальных ганглиев и в патогенезе БП, с чем может быть связано развитие ЛИП	
Сертралин			
Другие антидепрессанты			
Дулоксетин	Нет данных	Обсуждается потенциальный ингибирующий эффект блокаторов 5-НТ-рецепторов и ингибирующее влияние норадреналина на дофаминергические нейроны вентральной области покрышки	С
Миртазапин			
Амитриптилин			
Кломипрамин	Нет данных	Обсуждается потенциальный ингибирующий эффект блокаторов 5-НТ-рецепторов на дофаминергические нейроны	В
Тразодон			
Венлафаксин			
		Не известен	В
		Не известен	В
		Антагонизм 5-НТ _{2А} -рецепторов при увеличении дозы может потенциально привести к ингибированию дофаминергической нейротрансмиссии	С
		Не известен	В

Продолжение таблицы
Continuing of table

ЛС / группа ЛС	Распростра- ненность, %	Механизм(-ы)	Уровень доказа- тельности
Антиконвульсанты			
Вальпроевая кислота	1,37–75	Обсуждается ингибирование транспорта дофамина в базальных ганглиях ГАМК	B
Прегабалин Габапентин	Нет данных	Потенциально могут снижать высвобождение дофамина при связывании с кальциевыми каналами L-типа. Нельзя исключить сложное взаимодействие с дофаминергическими путями из-за хорошо известного злоупотребления и неправильного использования данных ЛС	
Карбамазепин Оскарбазепин		Не известен	
Прокинетики			
Метоклопрамид	3,5	Блокада постсинаптических	A
Домперидон	Нет данных	D2-рецепторов полосатого тела	B
Другие ЛС			
Амиодарон Такролимус Циклоспорин Амфотерицин В Каптоприл Препараты лития	0,2 Нет данных	Не известен	C
Примечания. БП – болезнь Паркинсона; 5-НТ (5-hydroxytryptamine; русск. 5-гидрокситриптамин) – серотонин; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота. <i>Уровень доказательности:</i> A – одно или несколько рандомизированных контролируемых клинических исследований; B – нерандомизированные клинические исследования, проспективные наблюдательные исследования, когортные исследования, ретроспективные исследования, исследования по типу «случай–контроль», метаанализы и/или постмаркетинговые исследования; C – публикации с описанием отдельных клинических случаев или серии случаев [1].			

Примечания. БП — болезнь Паркинсона; 5-НТ (5-hydroxytryptamine; русск. 5-гидрокситриптами́н) — серотонин; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота. *Уровень доказательности:* А — одно или несколько рандомизированных контролируемых клинических исследований; В — нерандомизированные клинические исследования, проспективные обсервационные исследования, когортные исследования, ретроспективные исследования, исследования по типу «случай—контроль», метаанализы и/или постмаркетинговые исследования; С — публикации с описанием отдельных клинических случаев или серии случаев [1].

прямое действие на концентрацию дофамина (например, вальпроевая кислота, БКК), могут вызывать ЛИП через другие механизмы — модуляцию активности ГАМК или митохондриальную дисфункцию [50]. Вероятно, существуют и дополнительные патофизиологические механизмы развития ЛИП, которые еще не изучены, поскольку спектр ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП, достаточно широк, при этом у данных ЛС явный эффект на дофаминовые рецепторы отсутствует. Механизмы развития ЛИП на фоне отдельных ЛС представлены в таблице.

Факторы риска

Выделяют ряд предрасполагающих факторов, которые повышают риск развития ЛИП. К ним относятся: пожилой возраст, женский пол, длительный прием нейролептиков и/или их назначение в высоких дозах, ВИЧ-инфекция, черепно-мозговая травма, инсульт, экстрапирамидные заболевания в анамнезе [1, 3, 4, 50].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Клиническая картина. ЛИП проявляется синдромом паркинсонизма, что делает его в ряде случаев клинически сходным с БП и другими заболеваниями с паркинсонизмом. Симптомы ЛИП клинически могут развиваться как достаточно быстро (часы — дни — недели) после начала приема антипсихотика или после увеличения его дозы [50], так

и в течение первых 6 мес после начала терапии; время дебюта симптомов зависит от конкретного препарата-индуктора [4]. Считается, что при ЛИП наблюдается симметричная симптоматика [3, 4], что может несколько помочь в дифференциальной диагностике ЛИП и БП, но в двух недавно опубликованных исследованиях асимметричные симптомы были выявлены у 20% пациентов с ЛИП [53, 54]. Также для ЛИП характерно острое или подострое начало симптомов с относительно быстрым нарастанием их тяжести, наличие выраженного постурального или постурально-кинетического тремора (с вовлечением не только конечностей, но и нередко нижней челюсти, губ, языка), сочетание с другими лекарственными экстрапирамидными расстройствами. Кроме того, выраженность симптомов ЛИП может быть разной на фоне приема ЛС из разных групп. Так, R.P. Munhoz и соавт. [55] проанализировали моторные симптомы ЛИП у пациентов, получавших типичные и атипичные антипсихотики, а также БКК. Акинетико-ригидный синдром отмечался у большего числа пациентов с ЛИП, получавших антипсихотики, по сравнению с участниками, получавшими БКК. Тремор покоя статистически значимо чаще встречался на фоне

приема типичных антипсихотиков, по сравнению с БКК, в то время как при приеме БКК и атипичных антипсихотиков его частота значимо не различалась. Также в двух когортных исследованиях [56, 57] у пациентов с ЛИП, вызванным приемом антипсихотиков и БКК, было выявлено увеличение риска развития БП.

Механизм развития БП в вышеуказанных случаях до конца не изучен. Антипсихотики могут увеличивать риск БП из-за своего потенциально токсического действия на дофаминергические нейроны, за счет ингибирования дыхательной цепи митохондрий, увеличения «оборота» дофамина (соотношение между метаболитами дофамина и самим дофамином) и усиленной продукции свободных радикалов [58]. Предполагают, что у лиц с генетической предрасположенностью к паркинсонизму нейротоксические эффекты, возникающие при длительном приеме антипсихотиков, могут оказаться необратимыми. Однако данная генетическая предрасположенность в настоящее время не доказана. Также логично предположить, что указанные ЛС на доклинической стадии БП могут способствовать появлению клинических симптомов болезни [56, 57].

Диагностика и дифференциальная диагностика. ЛИП является преимущественно клиническим диагнозом, который нужно иметь в виду при развитии у пациента типичных симптомов на фоне старта терапии или увеличения дозы ЛС, наиболее часто приводящих к подобной нежелательной реакции (НР). Так, Американская психиатрическая ассоци-

ация (American Psychiatric Association, APA) рекомендует проводить мониторинг острых экстрапирамидных НР у пациентов с шизофренией, получающих антипсихотики, на старте терапии и во время каждого повторного приема, однако также подчеркивается, что точные сроки развития ЛИП у каждого конкретного пациента индивидуальны [59].

Поскольку ЛИП может быть клинически неотличим от БП, крайне важной является оценка сопутствующих лекарственно-индуцированных экстрапирамидных нарушений, таких как акатизия и орофациальная дискинезия. У пациентов с ЛИП они развиваются с большей вероятностью, по сравнению с пациентами с БП [4]. Также важно провести тщательный неврологический осмотр для исключения начальной стадии БП [2, 4]. Для таких пациентов типично наличие наиболее ранних немоторных симптомов. У пациентов с БП, по сравнению с ЛИП, чаще встречаются гипосмия [60], запоры, импотенция, нарушения мочеиспускания, снижение концентрации внимания и нарушения сна и бодрствования (дневная сонливость, синдром беспокойных ног) [51]. Наиболее специфичным не двигательным феноменом БП (как и других синуклеинопатий) является парасомния — синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз.

Для диагностики ЛИП, как и любого лекарственно-индуцированного заболевания, необходимо выявить причинно-следственную связь между приемом ЛС и развитием симптомов паркинсонизма, для этой цели применяют алгоритм Наранжо [61]. Однако в некоторых случаях симптомы могут сохраняться в течение многих месяцев после отмены возможного препарата-индуктора [1, 2, 4], что диктует необходимость применения сложных методов визуализации для исключения наличия БП. Поскольку ЛИП развивается на фоне приема достаточно большого количества ЛС разных классов, при его диагностике очень важен тщательный сбор фармакологического анамнеза; с этой целью применяются специальные алгоритмы [1, 62].

В абсолютном большинстве случаев требуется проведение дифференциальной диагностики между ЛИП и БП. Различия клинических проявлений ЛИП и БП описаны выше. В последнее время за рубежом активно изучаются возможности применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии для оценки количества переносчика дофамина в синаптической щели с помощью радиофармпрепарата ^{123}I -FP-CIT (DaTscan) как метода дифференциальной диагностики ЛИП с БП, особенно в случаях, когда ЛС невозможно отменить или когда симптомы паркинсонизма сохраняются через несколько месяцев после прекращения приема ЛС. Также применяется позитронно-эмиссионная томография с использованием ^{18}F -флюородопы [63]. В 2020 г. Европейская ассоциация ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM) выпустила клинические рекомендации [64], в которых подчеркивается, что эти методы могут использоваться в том числе и для дифференциальной диагностики между ЛИП и БП. При БП отмечается пониженное поглощение радиофармпрепарата в базальных ганглиях, в то время как у пациентов с ЛИП оно остается в пределах нормы [63, 64]. По данным метаанализа 2021 г. [65], использование DaTscan привело к изменению клинического диагноза у 34% пациентов с паркинсонизмом, а тактика ведения была изменена чуть более чем у половины больных.

В рамках клинических исследований также изучается применение скинтиграфии со ^{123}I -метайодбензилгуанидином (МИБГ), которая позволяет измерить постганглионарную симпатическую иннервацию миокарда. В небольшом исследовании [66] поглощение ^{123}I -МИБГ было значительно снижено при БП и оставалось нормальным у пациентов с ЛИП. Другое исследование [67] с использованием DaTscan и скинтиграфии с ^{123}I -МИБГ продемонстрировало потенциальную возможность этих методов, при использовании их в комбинации, диагностировать наиболее раннюю стадию БП, симптомы которой могут усиливаться при приеме антипсихотиков.

Однако следует подчеркнуть, что возможности вышеперечисленных методов в дифференциальной диагностике паркинсонизма нуждаются в дальнейшем изучении, и пока нельзя сделать окончательный вывод об их чувствительности и специфичности, что диктует необходимость дальнейших исследований.

Также в ряде случаев может потребоваться проведение дифференциальной диагностики ЛИП с другими заболеваниями (деменция с тельцами Леви, кортикобазальная дегенерация, мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич и др.), также необходимо исключить другие заболевания, вызывающие вторичный паркинсонизм (сосудистый, токсический паркинсонизм и др.) [3, 68].

Лечение

Основным методом лечения ЛИП, как и других лекарственно-индуцированных заболеваний, является снижение дозы ЛС, вызвавшего симптомы паркинсонизма, или его отмена / замена на другой препарат [1]. При невозможности полной отмены антипсихотика предпочтительно выбрать ЛС с минимальным риском ЛИП, например клозапин и кветиапин, которые рекомендованы Международной ассоциацией изучения двигательных расстройств для лечения психоза у пациентов с БП [57].

Согласно клиническим рекомендациям APA [59], у пациентов с шизофренией и ЛИП, вызванным приемом антипсихотиков, возможны снижение их дозы, замена на другой препарат или назначение ЛС, обладающих антихолинергической активностью (*уровень доказанности 2C*). В частности, рекомендуется назначение тригексифенидила и бензтропина (на момент подготовки статьи не зарегистрирован в России), блокатора Н1-рецепторов дифенгидрамина и блокатора глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов — амантадина. При этом желательно использовать минимальную дозу ЛС, а также применять их в течение как можно более короткого времени [49, 59]. Эффективность данных ЛС в лечении ЛИП, в том числе у пациентов, не страдающих шизофренией, достаточно низкая. Так, назначение антихолинергических ЛС анализировалось лишь в нескольких небольших исследованиях. При этом антихолинергические препараты могут вызывать многочисленные НР, включая задержку мочи, закрытоугольную глаукому, ухудшение когнитивных функций, тахикардию, запоры и повышенный риск делирия [51]. Также изучается эффективность в плане коррекции ЛИП, развившегося на фоне терапии антипсихотиками широкого спектра, ЛС из других групп (препараты дофамина и экзогенного мелатонина, агонисты дофаминовых и мелатониновых рецепторов и др. [49]), однако не все эти ЛС зарегистрированы в России,

большинство из них пока не имеют прямых показаний к использованию у пациентов с ЛИП, вызванным применением антипсихотиков, а полученные результаты неубедительны и/или противоречивы, поэтому данная проблема нуждается в дальнейшем изучении. Препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов не имеют в своей инструкции такого показания, как ЛИП, а исследования, посвященные их эффективности, проводились более 20 лет назад на небольших когортах пациентов с шизофренией.

Симптомы ЛИП обычно исчезают в течение нескольких недель или месяцев после уменьшения дозы или отмены ЛС [2], но у некоторых пациентов они могут регрессировать в течение года и более [4]. В таких случаях наиболее вероятно наличие у пациента субклинической стадии БП или деменции с тельцами Леви, что диктует необходимость тщательного осмотра и наблюдения за пациентом [4, 57].

Профилактика

Основным методом профилактики ЛИП является повышение осведомленности врачей о данной НР у ряда ЛС. Перед назначением ЛС с экстрапирамидными НР необходимо оценить риски развития ЛИП (например, пожилой возраст больного), по возможности постараться избежать назначения ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП, в тех случаях, когда это не является строго необходи-

мым или когда они могут быть заменены на ЛС с большим профилем безопасности. Также следует помнить, что депрессия и тревожные расстройства в среднем и пожилом возрасте могут являться ранними немоторными симптомами БП, а психотические нарушения — деменции с тельцами Леви. Назначение нейролептика может привести к тяжелым двигательным нарушениям, в случае деменции с тельцами Леви — опасным для жизни пациента.

Заключение

Увеличение продолжительности жизни, рост количества больных пожилого и старческого возраста с большим количеством коморбидных заболеваний, возникающие в связи с этим проблемы полипрагмазии, межлекарственных взаимодействий и активное развитие фармацевтического рынка обуславливают увеличение риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний, в том числе ЛИП. Повышение осведомленности врачей разных специальностей, прежде всего неврологов, психиатров, терапевтов, врачей общей практики, о ЛС, способных вызвать ЛИП, будет способствовать снижению риска развития НР, что в конечном итоге приведет к уменьшению заболеваемости, улучшению качества жизни пациентов и снижению расходов здравоохранения на лечение лекарственно-индуцированных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tisdale JE, Miller DA, eds. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management 3rd edition. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
2. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol*. 2012 Mar;8(1):15-21. doi: 10.3988/jcn.2012.8.1.15
3. Левин ОС, Шиндряева НН, Аникина МА. Лекарственный паркинсонизм. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(8):76-81. [Levin OS, Shindryaeva NN, Anikina MA Drug-induced parkinsonism. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(8):76-81 (In Russ.)].
4. Нодель МР. Лекарственный паркинсонизм: возможности минимизации риска. *Нервные болезни*. 2015;(3):18-22. [Nodel MR. Drug-induced parkinsonism: opportunities to minimize risk. *Nervnye bolezni*. 2015;(3):18-22 (In Russ.)].
5. Kumsa A, Girma S, Alemu B, Agenagnew L. Psychotropic medications-induced tardive dyskinesia and associated factors among patients with mental illness in Ethiopia. *Clin Pharmacol*. 2020 Dec 1;12:179-87. doi: 10.2147/CPAA.S285585. eCollection 2020.
6. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3. Epub 2013 Jun 27.
7. Chyou TY, Nishtala R, Nishtala PS. Comparative risk of Parkinsonism associated with olanzapine, risperidone and quetiapine in older adults — a propensity score matched cohort study. *Pharmacoevidemiol Drug Saf*. 2020 Jun;29(6):692-700. doi: 10.1002/pds.5007. Epub 2020 Apr 16.
8. Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, et al. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord*. 2011 Oct;26(12):2226-31. doi: 10.1002/mds.23828. Epub 2011 Jun 14.
9. Tsai SC, Sheu SY, Chien LN, et al. High exposure compared with standard exposure to metoclopramide associated with a higher risk of parkinsonism: a nationwide population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Sep;84(9):2000-9. doi: 10.1111/bcp.13630. Epub 2018 Jun 19.
10. Lai CH, Yeh YC, Chen YY. Metoclopramide as a prokinetic agent for diabetic gastroparesis: revisiting the risk of Parkinsonism. *Ther Adv Drug Saf*. 2019 Jun 20;10:2042098619854007. doi: 10.1177/2042098619854007. eCollection 2019.
11. Leung JG, Breden EL. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Ann Pharmacother*. 2011 Apr;45(4):525-31. doi: 10.1345/aph.1P312. Epub 2011 Apr 12.
12. Sahin T, Yilmaz R, Akbostanci MC. Predictive factors for tolerability of tetrabenazine in patients with hyperkinetic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 May;74:36-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.04.007. Epub 2020 Apr 14.
13. Guay DR. Tetrabenazine, a monoamine-depleting drug used in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010 Aug;8(4):331-73. doi: 10.1016/j.amjopharm.2010.08.006
14. Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord*. 2007 Jan 15;22(2):193-7. doi: 10.1002/mds.21222
15. Teive HA, Troiano AR, Germiniani FM, Werneck LC. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 Jun;10(4):243-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2003.12.004
16. Lin HL, Lin HC, Tseng YF, et al. Risk of parkinsonism induced by flunarizine or cinnarizine: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Mar;73(3):365-71. doi: 10.1007/s00228-016-2181-3
17. Miguel R, Correia AS, Bugalho P. Iatrogenic parkinsonism: the role of flunarizine and cinnarizine. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(4):645-9. doi: 10.3233/JPD-140414
18. Kim S, Cheon SM, Suh HS. Association between drug exposure and occurrence of parkinsonism in Korea: a population-based case-control study. *Ann Pharmacother*. 2019 Nov;53(11):1102-10. doi: 10.1177/1060028019859543. Epub 2019 Jun 19.

19. Jhang KM, Huang JY, Nfor ON, et al. Flunarizine related movement disorders: a nationwide population-based study. *Sci Rep*. 2019 Feb 8;9(1):1705. doi: 10.1038/s41598-018-37901-z
20. Liang CY, Yeh YC, Lee CJ, Chen YY. Flunarizine and the risk of parkinsonism in a newly diagnosed type 2 diabetic population in Taiwan: A nested case-control study. *J Clin Neurosci*. 2018 Apr;50:281-6. doi: 10.1016/j.jocn.2018.01.017. Epub 2018 Feb 1.
21. Padrell MD, Navarro M, Faura CC, Horga JF. Verapamil-induced parkinsonism. *Am J Med*. 1995 Oct;99(4):436. doi: 10.1016/s0002-9343(99)80195-8
22. Revet A, Montastruc F, Roussin A, et al. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. *BMC Psychiatry*. 2020 Jun 16;20(1):308. doi: 10.1186/s12888-020-02711-z
23. Miletic V, Relja M. Citalopram-induced parkinsonian syndrome: case report. *Clin Neuropharmacol*. Mar-Apr 2011;34(2):92-3. doi: 10.1097/WNF.0b013e318210ea3e
24. Ak S, Anil Yagcioglu AE. Escitalopram-induced Parkinsonism. *Gen Hosp Psychiatry*. Jan-Feb 2014;36(1):126.e1-2. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.09.010. Epub 2013 Oct 5.
25. Kuloglu M, Caykoylu A, Ekinci O, et al. Successful management of depression with reboxetine in a patient who developed Parkinsonism related to paroxetine use. *J Psychopharmacol*. 2010 Apr;24(4):623-4. doi: 10.1177/0269881108099962. Epub 2008 Dec 12.
26. Christodoulou C, Papadopoulou A, Rizos E, et al. Extrapyrmidal side effects and suicidal ideation under fluoxetine treatment: a case report. *Ann Gen Psychiatry*. 2010 Jan 18;9:5. doi: 10.1186/1744-859X-9-5
27. Gray JA. Parkinsonism and rabbit syndrome after discontinuation of low-dose ziprasidone and concomitant initiation of sertraline. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Feb;32(1):142-3. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823f912a
28. Pina Latorre MA, Modrego PJ, Rodilla F, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease associated with long-term administration of sertraline. *J Clin Pharm Ther*. 2001 Apr;26(2):111-2. doi: 10.1046/j.1365-2710.2001.00307.x
29. Bayrak A, Cetin B, Meteris H, Kesebir S. Parkinsonism secondary to duloxetine use: a case report. *North Clin Istanbul*. 2015 Dec 25;2(3):243-6. doi: 10.14744/nci.2015.63634. eCollection 2015.
30. Hong JY, Sunwoo MK, Oh JS, et al. Persistent drug-induced parkinsonism in patients with normal dopamine transporter imaging. *PLoS One*. 2016 Jun 13;11(6):e0157410. doi: 10.1371/journal.pone.0157410. eCollection 2016.
31. Sarwar AI. Trazodone and parkinsonism: the link strengthens. *Clin Neuropharmacol*. May/Jun 2018;41(3):106-8. doi: 10.1097/WNF.0000000000000278
32. Brugger F, Bhatia KP, Besag FM. Valproate-associated parkinsonism: a critical review of the literature. *CNS Drugs*. 2016 Jun;30(6):527-40. doi: 10.1007/s40263-016-0341-8
33. Yomtoob J, Koloms K, Bega D. DAT-SPECT imaging in cases of drug-induced parkinsonism in a specialty movement disorders practice. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Aug;53:37-41. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.04.037. Epub 2018 May 5.
34. Ristic AJ, Vojvodic N, Jankovic S, et al. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia*. 2006 Dec;47(12):2183-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00711.x
35. Muralidharan A, Rahman J, Banerjee D, et al. Parkinsonism: a rare adverse effect of valproic acid. *Cureus*. 2020 Jun 23;12(6):e8782. doi: 10.7759/cureus.8782
36. Pacheco-Paez T, Montastruc F, Rousseau V, et al. Parkinsonism associated with gabapentinoid drugs: A pharmacoepidemiologic study. *Mov Disord*. 2020 Jan;35(1):176-80. doi: 10.1002/mds.27876. Epub 2019 Oct 21.
37. Rissardo JP, Caprara ALF. Carbamazepine-, oxcarbazepine-, eslicarbazepine-associated movement disorder: a literature review. *Clin Neuropharmacol*. May/Jun 2020;43(3):66-80. doi: 10.1097/WNF.0000000000000387
38. Marras C, Herrmann N, Fischer HD, et al. Lithium use in older adults is associated with increased prescribing of parkinson medications. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016 Apr;24(4):301-9. doi: 10.1016/j.jagp.2015.11.004. Epub 2015 Dec 10.
39. Gmitterova K, Minar M, Zigrat M, et al. Tacrolimus-induced parkinsonism in a patient after liver transplantation – case report. *BMC Neurol*. 2018 Apr 20;18(1):44. doi: 10.1186/s12883-018-1052-1
40. Ling H, Bhidayasiri R. Reversible Parkinsonism after chronic cyclosporin treatment in renal transplantation. *Mov Disord*. 2009 Sep 15;24(12):1848-9. doi: 10.1002/mds.22530
41. Montastruc JL, Durrieu G. Amiodarone and Parkinsonism: a pharmacovigilance study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021 Aug;35(4):781-4. doi: 10.1111/fcp.12618. Epub 2020 Nov 9.
42. Dotti MT, Federico A. Amiodarone-induced parkinsonism: a case report and pathogenetic discussion. *Mov Disorders*. 1995 Mar;10(2):233-4. doi: 10.1002/mds.870100223
43. Malaterre HR, Renou C, Kallee K, Gauthier A. Akinesia and amiodarone therapy. *Int J Cardiol*. 1997 Mar;59(1):107-8. doi: 10.1016/s0167-5273(96)02891-4
44. Ishida S, Sugino M, Hosokawa T, et al. Amiodarone-induced liver cirrhosis and parkinsonism: a case report. *Clin Neuropathol*. Mar-Apr 2010;29(2):84-8. doi: 10.5414/npp.29084
45. Sandyk R. Parkinsonism induced by captopril. *Clin Neuropharmacol*. 1985;8(2):197-8. doi: 10.1097/00002826-198506000-00013
46. Fisher JF, Dewald J. Parkinsonism associated with intraventricular amphotericin B. *J Antimicrob Chemother*. 1983 Jul;12(1):97-9. doi: 10.1093/jac/12.1.97
47. Miguelez C, Morera-Herreras T, Torrecilla M, et al. Interaction between the 5-HT system and the basal ganglia: functional implication and therapeutic perspective in Parkinson's disease. *Front Neural Circuits*. 2014 Mar 17;8:21. doi: 10.3389/fncir.2014.00021. eCollection 2014.
48. Guiard BP, El Mansari M, Merali Z, Blier P. Functional interactions between dopamine, serotonin and norepinephrine neurons: an in-vivo electrophysiological study in rats with monoaminergic lesions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Aug;11(5):625-39. doi: 10.1017/S1461145707008383. Epub 2008 Jan 21.
49. 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: 10.14412/2074-2711-20214-4-11 [Vaiman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Treatment of antipsychotic-induced parkinsonism in schizophrenic patients. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-20214-4-11 (In Russ.)].
50. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia-key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurol Ther*. 2018 Dec;7(2):233-248. doi: 10.1007/s40120-018-0105-0. Epub 2018 Jul 19.
51. Wisidagama S, Selladurai A, Wu P, et al. Recognition and management of antipsychotic-induced parkinsonism in older adults: a narrative review. *Medicines (Basel)*. 2021 May 26;8(6):24. doi: 10.3390/medicines8060024
52. De Gernay S, Montastruc F, Carvajal A, et al. Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Jan;70:55-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.12.011. Epub 2019 Dec 17.
53. Pieters LE, Bakker PR, van Harten PN. Asymmetric drug-induced parkinsonism and psychopathology: a prospective naturalistic study in long-stay psychiatric patients. *Front Psychiatry*. 2018 Feb 5;9:18. doi: 10.3389/fpsy.2018.00018. eCollection 2018.
54. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, et al. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study. *Mov Disord*. 2017 Feb;32(2):227-34. doi: 10.1002/mds.26839. Epub 2016 Oct 25.

55. Munhoz RP, Bertucci Filho D, Teive HA. Not all drug-induced parkinsonism are the same: the effect of drug class on motor phenotype. *Neurol Sci.* 2017 Feb;38(2):319-24. doi: 10.1007/s10072-016-2771-y. Epub 2016 Nov 16.
56. Foubert-Samier A, Helmer C, Perez F, et al. Past exposure to neuroleptic drugs and risk of Parkinson disease in an elderly cohort. *Neurology.* 2012 Oct 9;79(15):1615-21. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826e25ce. Epub 2012 Sep 26.
57. Jeong S, Cho H, Kim YJ, et al. Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. *PLoS One.* 2021 Mar 1;16(3):e0247354. doi: 10.1371/journal.pone.0247354. eCollection 2021.
58. Erro R, Bhatia KP, Tinazzi M. Parkinsonism following neuroleptic exposure: A double-hit hypothesis? *Mov Disord.* 2015 May;30(6):780-5. doi: 10.1002/mds.26209. Epub 2015 Mar 18.
59. The American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2021. doi: 10.1176/appi.books.9780890424841
60. Morley JF, Duda JE. Use of hyposmia and other non-motor symptoms to distinguish between drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(2):169-73. doi: 10.3233/JPD-130299
61. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154
62. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека.* 2020;(6):113-26. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126 [Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Farmakonadzor. Farmateka.* 2020;(6):113-26. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126 (In Russ.)].
63. Сапронова МР, Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Молгачев АА. Диагностика болезни Паркинсона. Часть 1. Возможности функциональной нейровизуализации. *Доктор.Ру.* 2020;19(9):6-12. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-6-12 [Sapronova MR, Dmitrenko DV, Schnaider NA, Molgachev AA. Diagnosis of Parkinson's Disease. Part 1. The Potential of Functional Neuroimaging. *Doctor.Ru.* 2020;19(9):6-12. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-6-12 (In Russ.)].
64. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Jul;47(8):1885-912. doi: 10.1007/s00259-020-04817-8. Epub 2020 May 9.
65. Bega D, Kuo PH, Chalkidou A, et al. Clinical utility of DaTscan in patients with suspected Parkinsonian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021 May 24;7(1):43. doi: 10.1038/s41531-021-00185-8
66. Lee PH, Kim JS, Shin DH, et al. Cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy in patients with drug induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Mar;77(3):372-4. doi: 10.1136/jnnp.2005.073999. Epub 2005 Aug 15.
67. Tachibana K, Matsuura K, Shindo A, et al. Symptomatic characteristics of parkinson's disease induced by neuroleptic drugs, based on a functional neuroimaging diagnosis. *Intern Med.* 2020;59(4):485-90. doi: 10.2169/internalmedicine.2553-18. Epub 2020 Feb 15.
68. Caproni S, Colosimo C. Diagnosis and differential diagnosis of parkinson disease. *Clin Geriatr Med.* 2020 Feb;36(1):13-24. doi: 10.1016/j.cger.2019.09.014. Epub 2019 Sep 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.07.2021/02.09.2021/19.09.2021

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.

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Соловьева А.С. <https://orcid.org/0000-0001-6647-2260>