

## НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ ПАРКИНСОНИЗМ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

Л.И. Рейхерт<sup>1</sup>, О.А. Кичерова<sup>1</sup>, Т.Э. Вербак<sup>1,2</sup>, Ю.И. Доян<sup>1,3</sup>, Е.В. Белова<sup>1,4,5</sup>,  
О.С. Крымская<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, Россия

<sup>2</sup>Тюменская больница ФГБУЗ «Западно-сибирский медицинский центр ФМБА России», Тюмень, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень, Россия

<sup>4</sup>ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 6», г. Тюмень, Россия

<sup>5</sup>Центр Неврологии и эпилептологии «Нейромед», г. Тюмень, Россия

<sup>6</sup>ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №5», г. Тюмень, Россия

### NEUROLEPTIC PARKINSONISM: DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION

*L.I. Reichert, O.A. Kicherova,  
T.E. Verbakh, Yu.I. Doyan,  
E.V. Belova, O.S. Krymskaya*

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia  
Tyumen Hospital "West Siberian Medical Center of FMBA of Russia"  
Clinical Hospital № 2, Tyumen, Russia  
City polyclinic № 6, Tyumen, Russia  
Neurology and Epileptology Center "Neuromed", Tyumen, Russia  
City Polyclinic № 5, Tyumen, Russia

#### Сведения об авторах:

Рейхерт Людмила Ивановна – д.м.н., профессор (SPIN-код: 1703-2302; ResearcherID: HLH-6325-2023; ORCID iD: 0000-0003-4313-0836; Scopus Author ID: 6507192699). Место работы и должность: профессор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Электронная почта: lir0806@gmail.com

Кичерова Оксана Альбертовна – д.м.н., доцент (SPIN-код: 3162-0770; ResearcherID: ADJ-6852-2022 ORCID iD: 0000-0002-7598-7757; Scopus AuthorID: 56806916100). Место работы и должность: заведующая кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Электронная почта: ran1912@mail.ru

Вербак Татьяна Эдуардовна – к.м.н. (SPIN-код: 7776-4134; Researcher ID: HLP-4080-2023; ORCID iD: 0000-0002-6294-1776; Scopus Author ID: 54406113100). Место работы и должность: доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; врач-невролог Тюменской больницы ФГБУЗ «Западно-сибирский медицинский центр» ФМБА России. Адрес: 625015, г. Тюмень, ул. Беяева, 1. Электронная почта: shtork@yandex.ru

Доян Юлия Ивановна – к.м.н. (SPIN-код: 2748-9442; ResearcherID: HLH-6473-2023; ORCID iD: 0000-0002-8486-496X). Место работы и должность: доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; врач-невролог Регионального сосудистого центра ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2». Адрес: Россия, 625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75. Электронная почта: yulgol25@yandex.ru

Белова Елена Васильевна – к.м.н. (ORCID iD: 0000-0002-2151-8832). Место работы и должность: доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; врач-невролог ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 6. Адрес: Россия, 625035, г. Тюмень, ул. Рижская, 66/1; врач-эпилептолог Центра Неврологии и эпилептологии «Нейромед». Адрес: Россия 625031, г. Тюмень, ул. Щербакова, 140/1. Электронная почта: ellen\_belova@inbox.ru

Крымская Олеся Сергеевна – к.м.н. (SPIN-код: 9356-2713; ORCID iD: 0000-0001-6434-0432). Место работы и должность: доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; Заведующая отделением профилактики ГАУЗ ТО "Городская поликлиника № 5". Адрес: Россия, 625049, г. Тюмень, ул. Московский тракт, 35 А. Электронная почта: olesiakr@yandex.ru

Одной из большинства проблем у пациентов психиатрических клиник является высокая распространённость лекарственных экстрапирамидных нарушений, в частности, нейролептического паркинсонизма. В большей степени это касается больных пожилого возраста. В связи с тем, что все нейролептики обладают общей способностью блокировать дофаминовые рецепторы, развитие разнообразных экстрапира-

мидных нарушений является вполне вероятным у большинства больных, получающих эти препараты, что существенно ухудшает общее состояние пациента, снижает качество жизни, требует настороженности и готовности к взаимодействию невролога и психиатра. Кроме того, экстрапирамидные нарушения у пациентов, принимающих нейролептики, могут быть проявлением такого угрожающего жизни осложнения, как злокачественный нейролептический синдром. Своевременное выявление, профилактика и коррекция нейролептических нарушений требует специальных знаний в данной области неврологии, касающихся, прежде всего, дифференциальной диагностики нейролептического паркинсонизма с болезнью Паркинсона, дебют которой также может быть спровоцирован антидофаминергической терапией. Авторы приводят обзор литературы, посвящённый проблемам нейролептического паркинсонизма, а также ссылаются на собственный опыт наблюдения подобных больных.

*Ключевые слова:* нейролептический паркинсонизм, лекарственные экстрапирамидные нарушения, коррекция нейролептического синдрома

Лекарственный паркинсонизм (ЛП) относится к наиболее распространённым формам вторичного паркинсонизма. На его долю приходится 2-5% от всех случаев этого заболевания. Чаще всего ЛП связан с применением нейролептиков (в этом случае речь идёт о нейролептическом паркинсонизме), поэтому среди пациентов психиатрических клиник его распространённость особенно высока. ЛП диагностируется у 15-60% больных, принимающих антипсихотические лекарства, причём среди гериатрических пациентов этот процент существенно выше [1, 2].

Все нейролептики (антипсихотики) объединяются общей способностью блокировать дофаминовые рецепторы (преимущественно D<sub>2</sub>-рецепторы). Антипсихотические свойства нейролептиков связывают с блокадой дофаминовых рецепторов в мезолимбической и мезокортикальной дофаминергических системах мозга. Кроме того, нейролептики обладают также противорвотным, вестибуло-статическим и антигиперкинетическим (антидискинетическим) эффектами. В ряде случаев данные препараты находят дополнительное применение в связи с наличием у них холинолитической, антигистаминной, антиадренергической, и антисеротониновой активности. Однако именно антагонизм по отношению к дофаминовым D<sub>2</sub>-рецепторам является главным свойством этой группы препаратов [3].

В связи с тем, что дофаминовые рецепторы, наряду с лимбической, нигростриарной и гипоталамо-гипофизарной системами широко представлены и в других отделах мозга, побочные эффекты нейролептиков могут проявляться психическими, двигательными, эндокринными, вегетативными и другими нарушениями [4].

К основным нейролептическим синдромам относят двигательные (экстрапирамидные) нарушения: острую дистонию, паркинсонизм, позднюю дискинезию, акатизию, стереотипии. Тяжёлым, угрожающим жизни осложнением нейролептической терапии является злокачественный нейролептический синдром [5]. Наряду с этим, в качестве отдельных нейролептических синдромов выделяют поздний миоклонус, поздний тремор, в частности такой его вариант, как синдром «кролика». Несколько реже встречаются эндокринные (синдром галактореи-аменореи) и сенсорные (нейролептический сенсорный синдром) расстройства. Раритетными синдромами называют синдром пизанской башни и его антипод – синдром метронома [3, 6, 7, 8].

Нейролептический паркинсонизм является одним из самых частых вариантов нейролептических экстрапирамидных нарушений и развивается обычно в интервале от 2-й до 4-й недели лечения нейролептиками, хотя может появляться и позднее – до 12 недель лечения. Симптомы могут возникать после резкого увеличения дозы нейролептика, а также после отмены применявшегося ранее холинолитического корректора (например, тригексифенидила). Чаще нейролептический паркинсонизм возникает у лиц женского пола старше 40 лет.

Помимо нейролептиков ЛП может развиваться и при приёме других препаратов, блокирующих дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы (например, циннаризина, флунаризина, метоклопрамида), дипразина (пипольфен), а также симпатолитиков (в том числе резерпина), истощающих пресинаптические запасы дофамина. Описаны случаи развития ЛП при приёме препаратов лития (за счёт снижения

чувствительности постсинаптической мембраны к дофамину), кордарона, прокаина, винкристина, флуоксетина, вальпроатов. Описаны казуистические случаи возникновения паркинсонизма при приёме амиодарона, индометацина, циклоспоринона, амфотерицина В, каптоприла, циметидина, клопамиды, диазепама, дисульфирама, альфа-интерферона, дифенина, трициклических антидепрессантов, оральных контрацептивов, тразодона и др.

Риск развития ЛП зависит от индивидуальных и наследственных особенностей, возраста, пола пациента, коррелирует с дозами высокопотенциальных антипсихотиков. Так, предполагаемыми факторами риска развития ЛП являются [9, 10]:

- большие дозы высокопотенциальных препаратов;
- применение нейролептиков пиперазинового ряда; пожилой возраст;
- женский пол (соотношение женщин и мужчин – 2:1);
- наследственная отягощённость по болезни Паркинсона;
- наличие признаков субклинического паркинсонизма;
- церебральной атрофии;
- приобретённый иммунодефицит;
- сочетание с поздней дискинезией.

ЛП может проявляться гипокинезией, мышечной ригидностью, тремором, но, в отличие от болезни Паркинсона, обычно нарастает быстрее (часы, дни) и чаще бывает симметричным. В ряде случаев симптоматика может напоминать клиническую картину болезни Паркинсона – когда лекарственные препараты вызывают картину гемипаркинсонизма. В целом, асимметричные проявления ЛП описаны в 30% наблюдений [11, 12].

Мы в своей клинической практике наблюдали 12 мужчин с ЛП (средний возраст  $59,6 \pm 0,08$  лет; от 27 до 68 лет). У всех пациентов проявления паркинсонизма в виде акинетико-ригидного синдрома и/или постурально-кинетического тремора были симметричными.

Согласно данным литературы, повышение мышечного тонуса по пластическому типу, гипокинезия и тремор относятся к самым типичным проявлениям нейролептического синдрома. Отмечено преобладание пластиче-

ского тонуса в лице и верхних конечностях, причём увеличение пластического тонуса часто сочетается с оживлением сухожильных рефлексов [13, 14]. Что касается тремора, то при нейролептическом паркинсонизме он чаще имеет постуральный характер. Классический тремор покоя наблюдается реже, хотя в некоторых случаях отмечается типичное дрожание по типу «скатывания пилюль». Достаточно часто наблюдается грубый генерализованный тремор, выявляющийся как в покое, так и при движении. Иногда тремор вовлекает только периоральную область («синдром кролика»). Для нейролептического тремора, так же как для гипокинезии и ригидности, характерно двустороннее начало, но симптомы могут быть асимметричными, как при болезни Паркинсона, что может затруднять дифференциальную диагностику. В тяжёлых случаях у больных может развиваться мутизм и дисфагия [15].

В пользу лекарственного генеза паркинсонизма свидетельствует комбинация его с другими дискинезиями, например, с акатизией, стереотипиями, орофациальными и дыхательными дискинезиями [16, 17]. Для болезни Паркинсона такое сочетание не характерно (за исключением леводопаминдуцированных дискинезий). Однако главный признак ЛП – непрогрессирующее течение и возможность регресса симптомов в течение нескольких недель после отмены соответствующего препарата. Иногда регресс симптомов затягивается на месяцы и даже годы, особенно после применения препаратов длительного действия.

Между тем, следует учитывать то обстоятельство, что скрыто протекающее нейродегенеративное заболевание может повышать риск развития экстрапирамидных осложнений и паркинсонизма в том числе. В этих случаях симптомы паркинсонизма даже после отмены нейролептика продолжают неуклонно нарастать (иногда после непродолжительного улучшения) [18].

При дифференциальном диагнозе ЛП с болезнью Паркинсона важное значение имеют анамнестические данные о предшествующем лечении нейролептиками, скорость нарастания симптомов, возраст начала болезни, тип тремора (покоя или постурально-кинетический), сочетание синдрома паркин-

сонизма с другими побочными эффектами нейролептиков, например, эндокринными нарушениями (гиперпролактинемией), атипичное распределение симптомов (симметричность) и их обратное развитие после отмены препарата. Следует учитывать, что при использовании нейролептиков феноптиазинового ряда нейролептический синдром может персистировать до трёх месяцев после отмены нейролептика [19].

Для купирования проявлений ЛП следует отменить вызвавший его препарат (если это возможно в лечении основного заболевания) или заменить его другим средством, не блокирующим дофаминовые рецепторы (например, стандартный нейролептик заменить атипичным). Этот этап один из самых сложных и требует гармоничного взаимодействия и взаимопонимания невролога и психиатра. Обычно после отмены препарата паркинсонизм регрессирует в течении 2-12 недель (у пожилых больных регресс симптоматики может затягиваться). Дополнительно для коррекции двигательных нарушений

можно назначать любой противопаркинсонический препарат, кроме препаратов, взаимодействующих с дофаминовыми рецепторами (препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов) в связи с возможностью усугубления первичного заболевания. Чаще в качестве корректоров используют холинолитики (бипериден 2,5 мг 2-3 раза в день) или амантадин (амантадина сульфат 100 мг 1-3 раза в день). Для профилактики ЛП у лиц высокой степени риска (пожилые пациенты) эти же препараты назначаются курсом на 7 дней с последующей постепенной отменой [20, 21, 22, 23]. Есть данные о применении электросудорожной терапии для коррекции отдельных побочных эффектов нейролептиков [24, 25].

Таким образом, необходимо отметить, что в целом ЛП (в отличие от поздней дискинезии) имеет благоприятный прогноз, часто является управляемым, что, безусловно, необходимо использовать в лечении данной категории больных.

#### Литература:

1. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Паркинсонизм: современные представления. *Тюмень*. 2015; 186.
2. Riley D.E. Secondary Parkinsonism In: J.Jankovic, E. Tolosa (Eds). *Parkinson's disease and movement disorders*. 3 nd ed. *Baltimore: Williams&Wilkins*. 1998; 317-339.
3. Голубев В.Л. Нейролептические синдромы. *Неврологический журнал*. 2000; 6: 4-8.
4. Temmingh H., Stein D.J. Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. *CNS Drugs*. 2015; 29:10: 819-832.
5. van Rensburg R, Decloedt EH. An approach to the pharmacotherapy of neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacology bulletin*. 2019; 49 (1): 84.
6. Черкасов Н.С., Шешенин В.С., Савина М.А. Неврологические нежелательные явления антипсихотической терапии. *Психиатрия*. 2019; 3: 75-86.
7. Duma S.R., Fung V.S.C. Drug-induced movement disorders. *Australian prescriber* 2019; 42 (2): 56.
8. Martino D., Karnik V., Osland S., Barnes T.R.E., Pringsheim T.M. Movement disorders associated with Antipsychotic Medication in people with schizophrenia: an overview of Cochrane reviews and meta-analysis. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2018; Jan 1;63(11):706743718777392.
9. Залылова З.А., Богданов Э.И. Острые лекарственные экстрапирамидные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2003; 4: 48-54.
10. Misdrahi D., Tessier A., Daubigney A., et al; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. Prevalence of and risk factors for extrapyramidal side effects of antipsychotics: results from the National FACE-SZ Cohort. *JClinPsychiatry*. 2019; 80: 18m12246. DOI: 10.4088/JCP.18m12246
11. Kapil D., Sethi M.D. Movement disorders induced by dopamine blocking agents. *Seminars in neurology*. 2001; 21: 1: 59-74.
12. Sethi K.D., Zamrini E.Y. Asymmetry in clinical features of drug-induced parkinsonism. *J Neuropsychiat Clin Neurosci*. 1990; 2: 64-66.
13. Ветохина Т.Н., Федорова Н.В., Воронина Е.Ф. Особенности клинических проявлений и течения нейролептического паркинсонизма и подходы к его коррекции. *Психиатрия и психофармакология*. 2006; 1: 34-39.
14. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. *Москва: «МЕДПресс»*. 2000; 415.
15. Левин О.С., Федорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2003; 2: 54-60.
16. Захаров Д.В., Буряк Ю.В., Михайлов В.А. Поздние (тардивные) нейролептик-индуцированные дискинезии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 1: 31-35.
17. Ward K.M., Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: Drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia- Key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurology and therapy*. 2018; 7 (2): 233-248.
18. Юдина В.В., Макаров Н.С., Юдина Г.К. Клинический случай манифестации болезни Паркинсона у пациентки с нейролептическим паркинсонизмом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019; 1: 199-202.
19. Горгун О.В. Роль лекарственного анамнеза периода стационарного лечения пациентов с шизофренией в возникновении острых паркинсонизма и акатизии. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2017; 4: 473-483.
20. Маслов К.А. Корректоры лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств в России, в современной клинической практике врача-психиатра. Вопросы прикладного практического применения. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2022; 1: 26-32.
21. Никитина А.Ю., Левин О.С. Современные подходы к предупреждению и лечению лекарственных дискинезий.

- Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2021; 1-2: 27-35.
22. Jain R., Morley J.F. Revisiting amantadine as a treatment for drug-induced movement disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2020; 32: 198-208.
23. Reid A.M., McNamara J.P., Murphy T.K. Side-effects of SSRIs disrupt multimodal treatment for pediatric OCD in a randomized-controlled trial. *J Psychiatr Res.*, 2015; 71: 140-147.
24. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Электросудорожная терапия как корректор некоторых побочных эффектов антипсихотической терапии. *Acta biomedical scientifica*. 2020; 2: 55-82.
25. Singh A., Kar S.K. How electroconvulsive therapy works? Understanding the neurobiological mechanisms. *Clin. Psychopharmacol Neurosci*. 2017; 15 (3): 210-221. DOI: 10.9758/cpn.2017.15.3.210

## NEUROLEPTIC PARKINSONISM: DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION

L.I. Reichert<sup>1</sup>, O.A. Kicherova<sup>1</sup>,  
T.E. Verbakh<sup>1,2</sup>, Yu.I. Doyan<sup>1,3</sup>,  
E.V. Belova<sup>1,4,5</sup>, O.S. Krymskaya<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia  
<sup>2</sup>Tyumen Hospital "West Siberian Medical Center of FMBA of Russia"  
<sup>3</sup>Clinical Hospital № 2, Tyumen, Russia  
<sup>4</sup>City polyclinic № 6, Tyumen, Russia  
<sup>5</sup>Neurology and Epileptology Center "Neuromed", Tyumen, Russia  
<sup>6</sup>City Polyclinic № 5, Tyumen, Russia

### Abstract:

One of the problems of patients in psychiatric clinics is the high prevalence of drug-induced extrapyramidal disorders, in particular, neuroleptic parkinsonism. To a greater extent, this applies to elderly patients. Due to the fact that all antipsychotics have a common ability to block dopamine receptors, the development of a variety of extrapyramidal disorders is quite likely in most patients receiving these drugs, which significantly worsens the patient's general condition, reduces the quality of life, requires alertness and readiness for interaction between a neurologist and a psychiatrist. In addition, extrapyramidal disorders in patients taking antipsychotics may be a manifestation of such a life-threatening complication as neuroleptic malignant syndrome. Timely detection, prevention and correction of neuroleptic disorders requires special knowledge in this section of neurology, primarily related to the differential diagnosis of neuroleptic parkinsonism with Parkinson's disease, the debut of which can also be triggered by antidopaminergic therapy. The authors provide a review of the literature on the problems of neuroleptic parkinsonism, and also refer to their own experience of observing such patients.

**Keywords:** neuroleptic parkinsonism, drug-induced extrapyramidal disorders, correction of neuroleptic syndrome

### Вклад авторов:

Л.И. Рейхерт: разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи;  
О.А. Кичерова: разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи;  
Т.Э. Вербах: написание и редактирование текста рукописи;  
Ю.И. Доян: написание и редактирование текста рукописи;  
Е.В. Белова: написание и редактирование текста рукописи;  
О.С. Крымская: написание и редактирование текста рукописи.

### Authors' contributions:

L.I. Reichert: study design development, writing and editing the text of the manuscript;  
O.A. Kicherova: study design development, writing and editing the text of the manuscript;  
T.E. Verbakh: writing and editing the text of the manuscript;  
Yu.I. Doyan: writing and editing the text of the manuscript;  
E.V. Belova: writing and editing the text of the manuscript;  
O.S. Krymskaya: writing and editing the text of the manuscript.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 29.11.2022. Принята к публикации / Accepted for publication: 22.12.2022.

Для цитирования: Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Вербах Т.Э., Доян Ю.И., Белова Е.В., Крымская О.С. Нейролептический паркинсонизм: диагностика, лечение, профилактика. *Академический журнал Западной Сибири*. 2023; 19 (1): 7-11. DOI: 10.32878/sibir.23-19-01(98)-7-11

For citation: Reichert L.I., Kicherova O.A., Verbakh T.E., Doyan Yu.I., Belova E.V., Krymskaya O.S. Neuroleptic parkinsonism: diagnosis, treatment, prevention. *Academic Journal of West Siberia*. 2023; 19 (1): 7-11. DOI: 10.32878/sibir.23-19-01(98)-7-11 (In Russ)