

Лекарственные средства, ассоциированные с лекарственно-индуцированным паркинсонизмом

Т.М. Остроумова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>, t.ostroumova3@gmail.com

О.Д. Остроумова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

А.С. Соловьева³, <https://orcid.org/0000-0001-6647-2260>

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм (ЛИП) – одно из самых частых экстрапирамидных нарушений, которое развивается на фоне назначения большого ряда лекарственных средств (ЛС). Изначально ЛИП был описан как нежелательная реакция (НР) на фоне применения антипсихотических ЛС, но позже признан НР ряда других препаратов, включая прокинетики, антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов и противосудорожные ЛС. Относительный риск развития ЛИП на фоне приема типичных антипсихотиков увеличен в 2,92 раза по сравнению с пациентами, которые не принимают эти препараты. Риск развития ЛИП у пациентов, получающих флунаризин, повышен в 2,75–4,07 раз. Риск ЛИП при применении антидепрессантов увеличен в 2,14 раза. Среди препаратов этой группы с повышенным риском развития ЛИП чаще всего ассоциирован прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (относительный риск 1,24). Среди других препаратов из группы антидепрессантов имеются данные о развитии ЛИП на фоне применения дулоксетина, миртазапина, амитриптилина, кломипрамина, венлафаксина, тразодона. Среди антиконвульсантов ЛИП достаточно редко может развиваться на фоне назначения вальпроевой кислоты, габапентина, прегабалина, карбамазепина, окскарбазепина. Риск ЛИП у пациентов, получающих метоклопрамид, крайне низок (0,06%), однако он в 2,16 раза выше, чем у лиц, которые не принимают данное ЛС. Среди ЛС из других групп ЛИП может возникать на фоне применения карбоната лития, такролимуса, циклоспорина, амиодарона, каптоприла, амфотерицина В. При развитии у пациента ЛИП по возможности необходимо снизить дозу или отменить препарат-индуктор, или заменить его на другое ЛС с минимальным риском ЛИП. Симптомы ЛИП чаще всего регрессируют в течение нескольких недель или месяцев после уменьшения дозы или отмены ЛС-индуктора. Если симптомы сохраняются дольше, то необходимо исключить наличие у пациента болезни Паркинсона или деменции с тельцами Леви.

Ключевые слова: паркинсонизм, лекарственно-индуцированный паркинсонизм, экстрапирамидные заболевания, лекарственные средства, нежелательные реакции

Для цитирования: Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Соловьева А.С. Лекарственные средства, ассоциированные с лекарственно-индуцированным паркинсонизмом. *Медицинский совет.* 2021;(19):109–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-109-118>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drugs associated with DIP

Tatiana M. Ostroumova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>, t.ostroumova3@gmail.com

Olga D. Ostroumova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

Aleksandra S. Soloveva³, <https://orcid.org/0000-0001-6647-2260>

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Drug-induced parkinsonism (DIP) is one of the most frequent extrapyramidal disorders that develops against the background of prescribing a large number of medications. Initially, DIP was described as an adverse drug reactions (ADRs) against the background of the use of antipsychotic drugs, but later recognized as ADRs of a number of other drugs, including prokinetics, antidepressants, calcium channel blockers and antiepileptic drugs. The relative risk of developing LIP on the background of taking typical antipsychotics increased by 2.92 times compared to patients who do not take these drugs. The risk of developing DIP in patients receiving flunarizine is increased by 2.75–4.07 times. The risk of DIP with the use of antidepressants is increased by 2.14 times, among the drugs of this group with an increased risk of DIP, the use of selective serotonin reuptake inhibitors is most often associated with DIP (relative risk 1.24). Among other antidepressants, there is evidence of the development of DIP against the

background of the use of duloxetine, mirtazapine, amitriptyll clomipramine, venlafaxine, trazodone. Among anticonvulsants, DIP can rarely develop against the background of the appointment of valproic acid, gabapentin, pregabalin, carbamazepine, oxcarbazepine. The risk of DIP in patients receiving metoclopramide is extremely low (0.06%), but it is 2.16 times higher compared to people who do not take this drug. Among drugs from other groups, DIP can occur against the background of the use of lithium carbonate, tacrolimus, cyclosporine, amiodarone, captopril, amphotericin B. If DIP develops, it is necessary, if possible, to reduce the dose or cancel the inducer drug, or replace it with another drug with minimal risk of DIP. Symptoms of DIP most often regress within a few weeks or months after dose reduction or withdrawal of the drug inducer. If the symptoms persist longer, it is necessary to exclude the presence of Parkinson's disease or dementia with with Lewy bodies.

Keywords: parkinsonism, drug-induced parkinsonism, movement disorders, drugs, adverse drug reactions

For citation: Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Soloveva A.S. Drugs associated with DIP. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(19):109–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-109-118>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм (ЛИП) – одно из самых частых экстрапирамидных нарушений, которое развивается на фоне назначения большого ряда лекарственных средств (ЛС) [1, 2]. Изначально ЛИП был описан как нежелательная реакция (НР) на фоне применения антипсихотических ЛС, но позже признан возможным побочным эффектом ряда других препаратов, включая прокинетики, антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов и противоэпилептические ЛС [1]. Оценка распространенности ЛИП достаточно затруднительна в связи с отсутствием четких диагностических критериев. В связи с этим особо актуальным представляется повышение осведомленности врачей разных специальностей об этой НР.

АНТИПСИХОТИКИ

Антипсихотики (нейролептики) – класс психотропных средств, обладающих способностью купировать психомоторное возбуждение различного генеза и ослаблять расстройства восприятия, мышления и социального поведения при психозах. Антипсихотики подразделяют на 2 подкласса: типичные антипсихотики, родоначальником которых является хлорпромазин, и атипичные антипсихотики, родоначальником которых является клозапин. Наиболее частое развитие ЛИП наблюдается у пациентов, принимающих типичные антипсихотики, что связано с их более высокой аффинностью к D₂-рецепторам мезолимбической системы, чем у атипичных антипсихотиков [1–9].

В мета-анализе A. Kumsa et al. [6] относительный риск развития ЛИП на фоне приема типичных антипсихотиков был увеличен в 2,92 раза по сравнению с пациентами, которые не принимали эти препараты. Схожие результаты были получены при анализе базы данных фармаконадзора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Vigibase [3]: самый высокий риск ЛИП был обнаружен при приеме сульпирида и галоперидола, за которыми следовали рисперидон, арипипразол, палиперидон, оланзапин, кветиапин и клозапин.

По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [7] галоперидол вызывал экстрапирамидные НР (их наличие оценивалось по факту назначения противопаркинсонических препаратов) статистически значимо чаще, чем другие антипсихотики, за исключением хлорпромазина, при сравнении галоперидола с хлорпромазином различия были незначительными.

В популяционном исследовании T.Y. Chyou et al. [8] максимальный риск развития ЛИП был ассоциирован с приемом оланзапина, а наименьший – кветиапина. С другой стороны, в вышецитируемом мета-анализе РКИ [7] клозапин, оланзапин, кветиапин, арипипразол, амисульприд и азенапин не вызывали статистически значимо более выраженных экстрапирамидных побочных эффектов по сравнению с плацебо. Клозапин вызывал меньше экстрапирамидных НР, чем все другие препараты и плацебо (отношение рисков (ОР): 0,06–0,40; число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ): 5–9), за ним следовали оланзапин и кветиапин.

В систематическом обзоре на базе французского центра фармаконадзора было продемонстрировано, что среди 20 855 участников, принимающих лекарственные препараты, способствующие развитию ЛИП, ЛИП выявлен у 155 (0,7%) пациентов. У 69% больных ЛИП диагностирован через 3 мес. после начала курса лечения ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП, в частности, антипсихотическими [6].

Риск развития ЛИП на фоне применения типичных антипсихотиков может быть дозозависимым. Так, риск развития ЛИП на фоне приема хлорпромазина в дозах от 200 до 600 мг увеличен в 1,36 раза в сравнении с пациентами, принимающими препарат в меньшей дозе (200 мг) [6]. На фоне приема галоперидола в дозах ниже 12 мг/сут (или 7,5 мг/сут) отмечено значительно меньше экстрапирамидных побочных эффектов [7].

При анализе риска развития ЛИП на фоне применения антипсихотиков в зависимости от возраста в вышецитируемой работе T.Y. Chyou et al. [8] риск ЛИП в возрастной группе 65–74 года на фоне применения рисперидона был выше, по сравнению с оланзапином, причем как у мужчин, так и у женщин. У пациентов в возрасте

85 лет и старше увеличение риска ЛИП отмечено только на фоне использования оланзапина.

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ

ЛИП является частым побочным эффектом тетрабеназина, применяющегося для лечения двигательных нарушений у пациентов с хореей Гентингтона. Однако иногда он используется офф-лейбл для коррекции других экстрапирамидных нарушений. В систематическом обзоре J.G. Leung, E.L. Breden [10] было выявлено достаточно частое развитие ЛИП у пациентов, которым тетрабеназин был назначен для лечения тардивной дискинезии, причем ЛИП был одним из самых частых НР во всех анализируемых исследованиях. В другой работе T. Sahin et al. [11] отмечается, что риск ЛИП на фоне тетрабеназина в 5 раз выше у пациентов, которым это ЛС назначалось для лечения тардивных синдромов, по сравнению с пациентами, получавшими препарат для коррекции симптомов хорей ($p < 0,03$; 95% ДИ 1,2–21,3). С другой стороны, в РКИ по изучению эффективности и безопасности 12-недельной терапии тетрабеназином у пациентов с хореей Гентингтона ЛИП также был одним из самых частых НР [12]. В ретроспективном исследовании [13] риск ЛИП увеличивался с возрастом, но в другой работе [10] подобной взаимосвязи выявлено не было.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

ЛИП является хорошо известным побочным эффектом флунаризина и циннаризина. В большинстве имеющихся работ [14–19] эти препараты изучались вместе. Так, в популяционном исследовании [15] риск ЛИП на фоне приема этих препаратов был ассоциирован с возрастом, наличием инсульта в анамнезе и сахарного диабета 2 типа (СД2), в то время как взаимосвязи с женским полом и увеличением доз препаратов не отмечено. В среднем, ЛИП развивался через 1,2 года после начала терапии этими ЛС. По данным анализа Тайванской базы данных медицинского страхования [16] пациенты, получавшие флунаризин и циннаризин, имели более высокую кумулятивную частоту развития экстрапирамидных НР, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). В небольшом ретроспективном исследовании [17] также была проанализирована клиническая картина ЛИП, ассоциированного с приемом флунаризина и циннаризина, и БП. У пациентов с ЛИП реже отмечался односторонний тремор, в то время как по частоте развития брадикинезии, постуральной неустойчивости, наличию тремора покоя и мышечной ригидности группы не отличались.

Риск развития ЛИП у пациентов, получающих флунаризин, повышен в 2,75–4,07 раз [16, 20–22]. Анализ Тайванской базы данных медицинского страхования [16] показал, что пациенты с ЛИП, вызванным приемом флунаризина, были старше, у них чаще встречался эссенциальный тремор, они также получили самую высокую дозу

препарата (средняя кумулятивная суточная доза $210,79 \pm 298,97$ мг) по сравнению с контрольной группой и пациентами, у которых развились другие лекарственно-индуцированные гиперкинезы. Частота развития новых случаев ЛИП при приеме флунаризина составляла 19,92 на 10000 человеко-месяцев. Кроме того, частота экстрапирамидных НР была выше на втором году приема препарата по сравнению с первым (45,59 и 21,03 на 10 000 пациенто-месяцев). Похожие данные были получены и в других популяциях пациентов. Так, в одном когортном исследовании [22] развитие ЛИП у пациентов с мигренью, получающих флунаризин, было ассоциировано с пожилым возрастом (отношение рисков (ОтнР): 3,18 в группе 45–64 года; ОтнР: 4,89 у участников ≥ 65 лет), наличием сопутствующих заболеваний, длительным приемом ЛС (более 60 дней) и назначением флунаризина в высоких дозах (кумулятивная годовая доза > 445 мг). У пациентов с СД2 ОР развития ЛИП составил 1,77 для пациентов, принимавших флунаризин менее 1 мес., а когда период лечения увеличился более чем на 3 мес., ОР возрастал до 7,03 [23].

Отдельных публикаций, в которых анализировался риск ЛИП на фоне применения циннаризина, достаточно мало и большинство из них были опубликованы более 20 лет назад [24, 25]. В Тайванском исследовании [18] была проанализирована частота развития новых случаев циннаризин-индуцированного ЛИП, она составила 8,78 на 10000 человеко-месяцев. В одной из ранних работ [24] пациенты получали циннаризин в течение достаточно долгого периода, прежде чем у них развились симптомы ЛИП ($4,1 \pm 4$ года; диапазон от 4 мес. до 15 лет). Кроме того, у 56% пациентов с ЛИП был выявлен тремор в анамнезе как минимум у одного члена семьи, в то время как частота тремора была намного ниже у пациентов с БП (17%) и у госпитализированных пациентов старше 65 лет без неврологических заболеваний (6%). По данным J.F. Martí-Masso et al. [25] симптомы ЛИП полностью регрессировали у большинства пациентов после отмены циннаризина в течение 1–16 мес. Однако A. Negrotti et al. [19] не выявили полного регресса симптомов ЛИП у пожилых пациентов, получавших флунаризин и/или циннаризин в среднем в течение 7 мес. наблюдения.

В доступной литературе также имеется публикация 2 клинических случаев развития ЛИП у пожилых пациенток (70 и 79 лет), получавших 120 мг верапамила в сутки, через 4 мес. и 2 года после начала терапии [26]. Симптомы полностью регрессировали после отмены ЛС. В более позднем анализе базы данных Французского фармаконадзора [9] из 155 случаев ЛИП лишь 2 случая были ассоциированы с приемом верапамила и один случай – с приемом дилтиазема.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Риск развития ЛИП при применении антидепрессантов увеличен в 2,14 раза [27]. Среди препаратов этой группы с повышенным риском развития ЛИП

ассоциирован прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (ОР: 1,24; 95% ДИ: 1,14–1,35) [27]. Отдельные препараты из группы СИОЗС, прием которых может привести к возникновению ЛИП, практически не изучены. Имеются лишь публикации отдельных клинических случаев. Так, описан клинический случай билатерального паркинсонизма у женщины 67 лет через 2 нед. после назначения циталопрама в дозе 20 мг/сут для лечения депрессии [28], а также развитие ЛИП и гипонатриемии у 65-летнего мужчины (доза циталопрама не уточняется) [29]. Кроме того, опубликован клинический случай развития ЛИП у пациента 29 лет через 2 нед. после назначения 10 мг эсциталопрама в сутки без предварительной титрации дозы [30]. Имеются данные о развитии ЛИП у мужчины 49 лет, которому для лечения депрессии был назначен пароксетин в дозе 10 мг/сут с постепенной титрацией до 20 мг/сут [31]. Через неделю после лечения в дозе 20 мг/сут у пациента развился ЛИП, а через 2 дня после отмены ЛС симптомы полностью регрессировали.

Описано 3 клинических случая развития ЛИП при добавлении флуоксетина к терапии другими ЛС. Н.В. Gernaat et al. [32] представили 2 клинических случая развития ЛИП через 3–9 дней после добавления флуоксетина в дозе 20 мг/сут к терапии карбамазепином (200–275 мг/сут) у женщины 74 лет и мужчины 53 лет. Также имеется публикация клинического случая развития ЛИП у пациентки 52 лет при добавлении 60 мг флуоксетина к терапии алпразоламом [33], через неделю после отмены препарата симптомы регрессировали.

Описан клинический случай развития ЛИП и синдрома кролика у пациентки 58 лет при замене зипрасидона 80 мг/сут на сертралин 50 мг/сут, симптомы полностью регрессировали через 18 ч после отмены сертралина [34]. Также описано развитие ЛИП при длительной (6–7 мес.) терапии сертралином в дозе 100 мг/сут у пожилых пациенток 70 лет и 81 года [35, 36]. Однако в одном из клинических случаев [36] у пациентки в дальнейшем была диагностирована БП. Также имеется описание клинического случая развития ЛИП через сутки после увеличения дозы сертралина до 100 мг/сут у пациентки среднего возраста (45 лет) [37], а также через 2 нед. после увеличения дозы сертралина до 150 мг/сут у очень пожилого мужчины (91 год) [38]. В одном из клинических случаев [38] через 2 нед. после снижения дозы сертралина до 50 мг/сут симптоматика ЛИП полностью регрессировала.

ДРУГИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Среди других препаратов из группы антидепрессантов имеются данные о развитии ЛИП на фоне применения ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетина, тетрациклического антидепрессанта миртазапина, трициклических антидепрессантов (амитриптилина и кломипрамина), а также венлафаксина и тразодона.

Так, описан клинический случай развития ЛИП через 15 дней после добавления 60 мг дулоксетина к терапии оланзапином (10 мг/сут) и миртазапином (30 мг/сут) [39]. Через 15 дн. после отмены всех ЛС и назначения биперидена (2 мг 2 раза в день) отмечалось уменьшение выраженности экстрапирамидных симптомов. В проспективном исследовании описан случай ЛИП у пациента 65 лет, получавшего миртазапин в комбинации с амитриптилином в течение 10 мес. (дозы не уточняются) [40]. По данным анализа базы данных Французского фармаконадзора [9] из 155 случаев ЛИП лишь один был ассоциирован с применением миртазапина, также описано 5 случаев ЛИП у пациентов, получавших венлафаксин, и по одному случаю ЛИП на фоне лечения амитриптилином и кломипрамином.

Кроме того, имеются публикации 2 клинических случаев [41, 42] развития ЛИП у мужчины 81 года и женщины 74 лет на фоне приема тразодона в дозе 150 мг/сут, опубликованные с разницей в 30 лет. У мужчины, которому тразодон был назначен для лечения инсомнии, ЛИП развился через 5 дней, а у женщины – через 2 мес. терапии тразодоном в рамках лечения депрессии. У мужчины симптомы полностью регрессировали через неделю после отмены препарата, в то время как у женщины они сохранялись достаточно долго. Через 2 мес. после отмены тразодона у нее уменьшилась выраженность акинезии и мышечной ригидности, регрессировал симптом зубчатого колеса, однако сохранялись тремор покоя в левой руке и постуральная неустойчивость. Тремор полностью регрессировал лишь через 6 мес., а нарушения походки и изменения мышечного тонуса – через 10 мес. Также имеются данные о развитии острого ЛИП у пациента 84 лет через 2 дня после назначения тразодона для лечения инсомнии в более низкой дозе (100 мг/сут) [43]. Симптомы регрессировали через 30 мин после введения биперидена.

АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ

Среди препаратов из группы антиконвульсантов ЛИП достаточно редко может развиваться на фоне назначения вальпроевой кислоты, габапентина, прегабалина, карбамазепина, окскарбазепина [9, 44–49].

В систематическом обзоре F. Brugger et al. [44] были проанализированы более 100 случаев ЛИП на фоне использования вальпроевой кислоты, при этом у всех пациентов, кроме трех, концентрация препарата в плазме была в пределах или даже ниже рекомендованного референсного диапазона на момент развития ЛИП. Вероятность причинно-следственной связи оценивалась с помощью алгоритма Наранжо: количество баллов варьировалось от 0 до 7 (медиана: 5,0). У большинства, но не у всех пациентов, симптомы полностью исчезли после отмены препарата. Также описана серия клинических случаев (36 пациентов с ЛИП) [45], в которой вальпроевую кислоту принимало 33,3% участников в течение более одного года. После отмены препарата у 32 пациентов улучшение наблюдалось лишь через 3–6 мес. В проспективном исследовании [46], в которое были включены

364 пациента с эпилепсией, получавших вальпроевую кислоту, ЛИП был одним из самых редких НР, однако именно ЛИП наиболее часто приводил к отмене препарата. Наконец, в обзоре литературы А. Muralidharan et al. [47] ЛИП на фоне применения вальпроевой кислоты встречался с одинаковой частотой у мужчин и женщин, но чаще – у пациентов старше 55 лет и, как и в обзоре F. Brugger et al. [44], не зависел от дозы ЛС.

ЛИП на фоне применения габапентина и прегабалина изучался в фармакоэпидемиологическом анализе базы данных фармаконадзора ВОЗ VigiBase [48]. Прием данных ЛС были ассоциированы с увеличением частоты развития ЛИП (отношение шансов (ОШ): 2,16; 95% ДИ: 2,10–2,23 и ОШ: 2,43; 95% ДИ: 2,36–2,50 соответственно).

J.P. Rissardo et al. [49] проанализировали 171 клинический случай, в которых описывались экстрапирамидные нарушения у пациентов, получающих карбамазепин и окскарбазепин. Авторы выявили, что пациенты с ЛИП получали в среднем 360 мг карбамазепина в сутки, а симптомы ЛИП развивались спустя месяцы или годы после начала терапии. ЛИП на фоне окскарбазепина (средняя доза 900 мг/сут) развивался быстрее (через одну неделю от начала терапии). У всех пациентов симптоматика полностью регрессировала после отмены препарата. Однако авторы подчеркивают, что во всех клинических случаях пациенты также получали другие ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП.

ПРОКИНЕТИКИ

Риск ЛИП у пациентов, получающих метоклопрамид, хотя и крайне низок (0,06%), но в 2,16 раза выше по сравнению с лицами, которые не принимают данное ЛС [50]. Как и при использовании антипсихотиков, риск ЛИП увеличивается с увеличением дозы метоклопрамида. Так, анализ базы данных медицинского страхования [50] показал, что риск ЛИП в 1,83 раза выше у пациентов, получающих >30 мг метоклопрамида в сутки и/или у которых продолжительность терапии составила более 5 дней. В крупном исследовании по типу «случай – контроль» [51] (34 685 пациентов с СД2, которым метоклопрамид был назначен для лечения гастропареза) риск ЛИП возрастал в зависимости от длительности терапии: у пациентов, получавших метоклопрамид в течение менее 1–2 мес. он составил 1,44 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,04–2,00), а при длительности терапии более 5 мес. достигал 2,17 (95% ДИ: 1,50–3,12).

ЛИП при использовании домперидона встречается достаточно редко. В анализе базы данных французского фармаконадзора [9] за 17 лет наблюдения было зарегистрировано всего 3 случая ЛИП на фоне применения данного ЛС.

ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Среди ЛС из других групп ЛИП может возникать на фоне применения карбоната лития [9, 52, 53], такролимуса [54, 55], циклоспорина [57–59], амиодарона [9, 60–64], каптоприла [65], амфотерицина В [66].

J. Kane et al. [52] выявили развитие симптома «зубчатого колеса» лишь у 2 из 38 пациентов, которым был назначен карбонат лития (средняя доза 1300 мг/сут). Также описан клинический случай [53] развития ЛИП через год после назначения карбоната лития в дозе 1200 мг/сут пациенту 62 лет, которому был поставлен диагноз БП. Ему проводилась терапия амантадином, но без эффекта. ЛИП был диагностирован лишь спустя 4 года после назначения карбоната лития, а после его отмены симптоматика полностью регрессировала в течение нескольких дней. Случаи ЛИП на фоне карбоната лития также зарегистрированы в базе данных Французского фармаконадзора [9]. В канадском исследовании административной базы данных [56] пациентам старше 65 лет, которые получали монотерапию литием в течение года или дольше, чаще назначались противопаркинсонические препараты, чем в контрольной группе пациентов, получавших монотерапию антидепрессантами. Авторы предположили, что литий может приводить к развитию ЛИП или же увеличивать риск развития БП.

Имеются описания 2 клинических случаев ЛИП у пациентов, перенесших трансплантацию печени и получающих такролимус [54, 55]. В одном из них [54] описана пациентка (возраст 51 год), у которой развились симметричные симптомы паркинсонизма через 2 нед. после трансплантации печени и через 7 дней после назначения такролимуса в дозе 10 мг/сут. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга обнаружены гиперинтенсивные изменения в базальных ганглиях, однако никаких изменений при использовании DWI режима не выявлялось. Пациентке были назначены амантадин, леветирацетам и клоназепам, после чего симптоматика значительно уменьшилась. Также у пациентки выявлена повышенная концентрация такролимуса в сыворотке крови (21,7 нг/мл, норма < 20 нг/мл), в связи с чем доза такролимуса была уменьшена до 8 мг/сут, а через 3 дня препарат был заменен на сиролимус. Через неделю после модификации терапии симптомы практически полностью регрессировали, сохранялся лишь незначительный тремор покоя. С другой стороны, также описано развитие ЛИП на фоне терапии циклоспорином после трансплантации печени [57] и почек [58, 59], при этом во всех клинических случаях симптоматика полностью регрессировала после замены циклоспорина на такролимус. Однако в одном из описанных клинических случаев [59] пациентка также получала сертралин и кветиапин, что могло повлиять на риск развития ЛИП.

Достаточно редко ЛИП может развиваться на фоне применения амиодарона, что было отмечено в 2 анализах баз данных фармаконадзора [9, 60]. При этом авторы не выявили статистически значимой взаимосвязи между риском ЛИП и применением амиодарона, причем как в популяции в целом, так и после корректировки на факт приема антипсихотиков, прокинетики и антидепрессантов [60]. В основном имеются описания отдельных клинических случаев развития ЛИП на фоне терапии амиодароном [61–64], но эти пациенты также получали другие ЛС, способные вызвать ЛИП. Также

● **Таблица.** Алгоритм Наранжо

● **Table.** Naranjo algorithm

Вопросы		Да	Нет	Неизвестно
1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР*?	+1	0	0
2.	НПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3.	Улучшились ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4.	Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НПР?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарство обнаружено в крови или других жидкостях в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7.	Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8.	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9.	Была ли НПР подтверждена объективно?	+1	0	0
10.	Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Примечание: *НПР – нежелательная побочная реакция

описаны клинические случаи развития ЛИП на фоне назначения каптоприла [65] и амфотерицина В при его интравентрикулярном введении [66].

ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ПАРКИНСОНИЗМА

ЛИП является преимущественно клиническим диагнозом, который нужно иметь в виду при развитии у пациента симптомов паркинсонизма на фоне старта терапии или увеличения дозы ЛС, наиболее часто приводящих к подобной НР. Для диагностики ЛИП, как и для диагностики любого лекарственно-индуцированного заболевания, необходимо выявить причинно-следственную связь между приемом ЛС и развитием симптомов паркинсонизма. Для этой цели используют алгоритм Наранжо (*табл.*) [67].

Поскольку ЛИП развивается на фоне приема достаточно большого количества ЛС из разных классов, при его диагностике очень важен тщательный сбор фармакологического анамнеза. С этой целью применяют специальные алгоритмы [68]. На первом этапе необходимо собрать основные демографические данные (пол, возраст, раса, индекс массы тела, массу тела, наличие или отсутствие беременности) и знать развернутый клинический диагноз. На втором этапе нужно выяснить, какие рецептурные и безрецептурные ЛС (включая лекарственные травы, биологические активные добавки и др.) пациент принимает в настоящий момент. При сборе фармакологического анамнеза важно уточнить показание для назначения каждого принимаемого ЛС, форму выпуска, дозу, способ введения, кратность и дату начала приема, дату и время приема последней дозы, а также, где именно пациент приобрел препарат. Третий этап включает сбор анамнеза о рецептурных и безрецептур-

ных ЛС, который пациент принимал в течение последних 6 мес. На 4-м этапе оцениваются приблизительные ежемесячные расходы на ЛС пациента и его семьи. На 5-м этапе проводится сбор аллергоанамнеза, включая дату и тип аллергической реакции, лечение и его результаты. 6-й этап включает оценку каждой НР на каждое рецептурное и безрецептурное ЛС (название и доза ЛС, вызвавшего НР, длительность приема до развития НР, характер и длительность НР, а также методы ее коррекции). На 7-м этапе оценивают вредные привычки пациента (курение, употребление алкоголя и запрещенных законом веществ).

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

При развитии у пациента ЛИП необходимо при наличии возможности и отсутствии противопоказаний снизить дозу или отменить ЛС, вызвавшее симптомы ЛИП. Кроме того, возможна замена препарата на другое ЛС с минимальным риском ЛИП [1].

К сожалению, четких клинических рекомендаций по ведению пациентов с ЛИП на настоящий момент не существует. Согласно рекомендациям Американской психиатрической ассоциации [69] пациентам с ЛИП, вызванным приемом антипсихотических препаратов, можно назначить антихолинергические ЛС (например, тригексифенидил) для коррекции симптомов паркинсонизма, однако уровень доказательности у данной рекомендации достаточно слабый – 2 С.

Симптомы ЛИП чаще всего регрессируют в течение нескольких недель или месяцев после уменьшения дозы или отмены ЛС [1, 2, 4, 5]. Если симптомы сохраняются дольше, в первую очередь необходимо исключить наличие у пациента болезни Паркинсона или деменции с тельцами Леви [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития ЛИП достаточно высок в связи с увеличением количества пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих большое количество коморбидных заболеваний. Поэтому крайне важно повышать информирован-

ность медицинского сообщества о ЛС, ассоциированных с развитием ЛИП, что позволит снизить заболеваемость ЛИП, а также улучшить качество жизни пациентов.



Поступила / Received 26.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2021
Принята в печать / Accepted 19.10.2021

Список литературы

1. Tisdale J.E., Miller D.A. (eds.) *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda: ASHP; 2018. 1399 p. Available at: <https://tetondata.com/TitleInfo.cshhtml?id=285>.
2. Shin H.W., Chung S.J. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol*. 2015;36(2):269–274. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1945-8>.
3. de Gernay S., Montastruc F., Carvajal A., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L. Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;70:55–59. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.12.011>.
4. Левин О.С., Шиндряева Н.Н., Аникина М.А. Лекарственный паркинсонизм. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2012;112(8):76–81. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18000440>.
5. Нодель М.Р. Лекарственный паркинсонизм: возможности минимизации риска. *Нервные болезни*. 2015;(3):18–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25088710>.
6. Kumsa A., Girma S., Alemu B., Agenagne L. Psychotropic medications-induced tardive dyskinesia and associated factors among patients with mental illness in Ethiopia. *Clin Pharmacol*. 2020;12:179–187. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S285585>.
7. Leucht S., Cipriani A., Spinelli L., Mavridis D., Orey D., Richter F. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3).
8. Chyou T.Y., Nishtala R., Nishtala P.S. Comparative risk of Parkinsonism associated with olanzapine, risperidone and quetiapine in older adults—a propensity score matched cohort study. *Pharmacoeconomol Drug Saf*. 2020;29(6):692–700. <https://doi.org/10.1002/pds.5007>.
9. Bondon-Guitton E., Perez-Lloret S., Bagheri H., Brefel C., Rascol O., Montastruc J.L. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord*. 2011;26(12):2226–2231. <https://doi.org/10.1002/mds.23828>.
10. Leung J.G., Breden E.L. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Ann Pharmacother*. 2011;45(4):525–531. <https://doi.org/10.1345/aph.1P312>.
11. Sahin T., Yilmaz R., Akbostanci M.C. Predictive factors for tolerability of tetrabenazine in patients with hyperkinetic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;74:36–37. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.04.007>.
12. Guay D.R. Tetrabenazine, a monoamine-depleting drug used in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(4):331–373. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.08.006>.
13. Kenney C., Hunter C., Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord*. 2007;22(2):193–197. <https://doi.org/10.1002/mds.21222>.
14. Teive H.A., Troiano A.R., Germiniani F.M., Werneck L.C. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004;10(4):243–245. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2003.12.004>.
15. Lin H.L., Lin H.C., Tseng Y.F., Chen S.C., Hsu C.Y. Risk of parkinsonism induced by flunarizine or cinnarizine: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(3):365–371. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2181-3>.
16. Jhang K.M., Huang J.Y., Nfor O.N., Tung Y.C., Ku W.Y., Lee C.T., Liaw Y.P. Extraparasympathetic symptoms after exposure to calcium channel blocker-flunarizine or cinnarizine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):911–916. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2247-x>.
17. Miguel R., Correia A.S., Bugalho P. Iatrogenic parkinsonism: the role of flunarizine and cinnarizine. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(4):645–649. <https://doi.org/10.3233/JPD-140414>.
18. Cardoso F., Camargos S.T., Silva Júnior G.A. Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(2):171–175. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1998000200001>.
19. Negrotti A., Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord*. 1997;12(1):107–110. <https://doi.org/10.1002/mds.870120119>.
20. Kim S., Cheon S.M., Suh H.S. Association between drug exposure and occurrence of parkinsonism in Korea: a population-based case-control study. *Ann Pharmacother*. 2019;53(11):1102–1110. <https://doi.org/10.1177/1060028019859543>.
21. Jhang K.M., Huang J.Y., Nfor O.N., Tung Y.C., Ku W.Y., Jan C.F., Liaw Y.P. Flunarizine related movement disorders: a nationwide population-based study. *Sci Rep*. 2019;9(1):1705. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37901-z>.
22. Lin W., Lin C.L., Hsu C.Y., Wei C.Y. Flunarizine Induced Parkinsonism in Migraine Group: A Nationwide Population-Based Study. *Front Pharmacol*. 2019;10:1495. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01495>.
23. Liang C.Y., Yeh Y.C., Lee C.J., Chen Y.F. 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;50:281–286. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.01.017>.
24. Giménez-Roldán S., Mateo D. Cinnarizine-induced parkinsonism. Susceptibility related to aging and essential tremor. *Clin Neuropharmacol*. 1991;14(2):156–164. <https://doi.org/10.1097/00002826-199104000-00005>.
25. Martí-Massó J.F., Poza J.J. Cinnarizine-induced parkinsonism: ten years later. *Mov Disord*. 1998;13(3):453–456. <https://doi.org/10.1002/mds.870130313>.
26. Padrell M.D., Navarro M., Faura C.C., Horga J.F. Verapamil-induced parkinsonism. *Am J Med*. 1995;99(4):436. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80195-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80195-8).
27. Revet A., Montastruc F., Roussin A., Raynaud J.P., Lapeyre-Mestre M., Nguyen T.T.H. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):308. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02711-z>.
28. Miletić V., Relja M. Citalopram-induced parkinsonian syndrome: case report. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(2):92–93. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318210ea3e>.
29. Damali Amiri N., Wijenaik N. Citalopram-induced hyponatraemia and parkinsonism: potentially fatal side-effects not to be missed. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014206575. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206575>.
30. Ak S., Anil Yağcıoğlu A.E. Escitalopram-induced Parkinsonism. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(1):126.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.09.010>.
31. Kuloglu M., Caykoylu A., Ekinçi O., Bayindirli D., Vural G., Deniz O. Successful management of depression with reboxetine in a patient who developed Parkinsonism related to paroxetine use. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4):623–624. <https://doi.org/10.1177/0269881108099962>.
32. Gernaat H.B., Van de Woude J., Touw DJ. Fluoxetine and parkinsonism in patients taking carbamazepine. *Am J Psychiatry*. 1991;148(11):1604–1605. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1604>.
33. Christodoulou C., Papadopoulou A., Rizos E., Tournikioti K., Gonda X., Douzenis A., Lykouras L. Extraparasympathetic side effects and suicidal ideation under fluoxetine treatment: a case report. *Ann Gen Psychiatry*. 2010;9:5. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-9-5>.
34. Gray J.A. Parkinsonism and rabbit syndrome after discontinuation of low-dose ziprasidone and concomitant initiation of sertraline. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(1):142–143. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31823f912a>.
35. Di Rocco A., Brannan T., Prikojan A., Yahr M.D. Sertraline induced parkinsonism. A case report and an in-vivo study of the effect of sertraline on dopamine metabolism. *J Neural Transm (Vienna)*. 1998;105(2-3):247–251. <https://doi.org/10.1007/s007020050053>.
36. Pina Latorre M.A., Modrego P.J., Rodilla F., Catalán C., Calvo M. Parkinsonism and Parkinson's disease associated with long-term administration of sertraline. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(2):111–112. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00307.x>.
37. Mendhekar D.N., Benuwal R.P., Puri V. Parkinsonism and elevated lactic acid with sertraline. *Can J Psychiatry*. 2005;50(5):301. <https://doi.org/10.1177/070674370505000516>.
38. Schechter D.S., Nunes E.V. Reversible parkinsonism in a 90-year-old man taking sertraline. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(6):275. <https://doi.org/10.4088/jcp.v58n0607f>.
39. Bayrak A., Cetin B., Meteris H., Kesibir S. Parkinsonism secondary to duloxetine use: a case report. *North Clin Istanbul*. 2015;2(3):243–246. <https://doi.org/10.14744/nci.2015.63634>.

40. Hong J.Y., Sunwoo M.K., Oh J.S., Kim J.S., Sohn Y.H., Lee P.H. Persistent drug-induced parkinsonism in patients with normal dopamine transporter imaging. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157410>.
41. Sarwar A.I. Trazodone and parkinsonism: the link strengthens. *Clin Neuropharmacol*. 2018;41(3):106–108. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000278>.
42. Albanese A., Rossi P., Altavista M.C. Can trazodone induce parkinsonism? *Clin Neuropharmacol*. 1988;11(2):180–182. <https://doi.org/10.1097/00002826-198804000-00010>.
43. Sotto Mayor J., Pacheco A.P., Esperança S., Oliveira e Silva A. Trazodone in the elderly: risk of extrapyramidal acute events. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015210726. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210726>.
44. Brugger F., Bhatia K.P., Besag F.M. Valproate-associated parkinsonism: a critical review of the literature. *CNS Drugs*. 2016;30(6):527–540. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0341-8>.
45. 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;53:37–41. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.04.037>.
46. Ristić A.J., Vojvodić N., Janković S., Sindelić A., Sokić D. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(12):2183–2185. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00711.x>.
47. Muralidharan A., Rahman J., Banerjee D., Hakim Mohammed A.R., Malik B.H. Parkinsonism: a rare adverse effect of valproic acid. *Cureus*. 2020;12(6):e8782. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32724733>.
48. Pacheco-Paez T., Montastruc F., Rousseau V., Chebane L., Lapeyre-Mestre M., Renoux C., Montastruc J.L. Parkinsonism associated with gabapentinoid drugs: A pharmacoepidemiologic study. *Mov Disord*. 2020;35(1):176–180. <https://doi.org/10.1002/mds.27876>.
49. Rissardo J.P., Caprara A.L.F. Carbamazepine-, oxcarbazepine-, eslicarbazepine-associated movement disorder: a literature review. *Clin Neuropharmacol*. 2020;43(3):66–80. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000387>.
50. Tsai S.C., Sheu S.Y., Chien L.N., Lee H.C., Yuan E.J., Yuan R.Y. 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;84(9):2000–2009. <https://doi.org/10.1111/bcp.13630>.
51. Lai C.H., Yeh Y.C., Chen Y.Y. Metoclopramide as a prokinetic agent for diabetic gastroparesis: revisiting the risk of Parkinsonism. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619854007. <https://doi.org/10.1177/2042098619854007>.
52. Kane J., Rifkin A., Quitkin F., Klein D.F. Extrapyramidal side effects with lithium treatment. *Am J Psychiatry*. 1978;135(7):851–853. <https://doi.org/10.1176/ajp.135.7.851>.
53. Reches A., Tietler J., Lavy S. Parkinsonism due to lithium carbonate poisoning. *Arch Neurol*. 1981;38(7):471. <https://doi.org/10.1001/archneur.1981.00510070105031>.
54. Gmitterová K., Minár M., Žigrai M., Košťuká Z., Kušnírová A., Valkovič P. Tacrolimus-induced parkinsonism in a patient after liver transplantation – case report. *BMC Neurol*. 2018;18(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1052-1>.
55. Diaz-Segarra N., Edmond A., Yonclas P. Functional improvement of tacrolimus-induced parkinsonism with amantadine after liver transplantation: a case report. *Clin Neuropharmacol*. 2021;44(4):141–144. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000444>.
56. Marras C., Herrmann N., Fischer H.D., Fung K., Gruneir A., Rochon P.A. et al. Lithium use in older adults is associated with increased prescribing of parkinson medications. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(4):301–309. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.11.004>.
57. Miyagi S., Sekiguchi S., Kawagishi N., Akamatsu Y., Sato A., Fujimori K., Satomi S. Parkinsonism during cyclosporine treatment in liver transplantation: an unusual case report. *Transplant Proc*. 2008;40(8):2823–2824. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.07.053>.
58. Kim H.C., Han S.Y., Park S.B., Suh S.J. Parkinsonism during cyclosporine treatment in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(2):319–321. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.2.319>.
59. Ling H., Bhidayasiri R. Reversible Parkinsonism after chronic cyclosporin treatment in renal transplantation. *Mov Disord*. 2009;24(12):1848–1849. <https://doi.org/10.1002/mds.22530>.
60. Montastruc J.L., Durrieu G. Amiodarone and Parkinsonism: a pharmacovigilance study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(4):781–784. <https://doi.org/10.1111/fcp.12618>.
61. Werner E.G., Olanow C.W. Parkinsonism and Amiodarone Therapy. *Ann Neurol*. 1989;25(6):630–632. <https://doi.org/10.1002/ana.410250618>.
62. Dotti M.T., Federico A. Amiodarone-induced parkinsonism: a case report and pathogenetic discussion. *Mov Disord*. 1995;10(2):233–234. <https://doi.org/10.1002/mds.870100223>.
63. Malaterre H.R., Renou C., Kallee K., Gauthier A. Akinesia and amiodarone therapy. *Int J Cardiol*. 1997;59(1):107–108. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(96\)02891-4](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(96)02891-4).
64. Ishida S., Sugino M., Hosokawa T., Sato T., Furutama D., Fukuda A. et al. Amiodarone-induced liver cirrhosis and parkinsonism: a case report. *Clin Neuropathol*. 2010;29(2):84–88. <https://doi.org/10.5414/npp29084>.
65. Sandyk R. Parkinsonism induced by captopril. *Clin Neuropharmacol*. 1985;8(2):197. <https://doi.org/10.1097/00002826-198506000-00013>.
66. Fisher J.F., Dewald J. Parkinsonism associated with intravenous amphotericin B. *J Antimicrob Chemother*. 1983;12(1):97–99. <https://doi.org/10.1093/jac/12.1.97>.
67. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., Roberts E.A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
68. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактики. *Фарматека*. 2020;(6):113–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
69. The American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association; 2021. 312 p. <https://doi.org/appi.books.9780890424841>.

References

1. Tisdale J.E., Miller D.A. (eds.) *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda: ASHP; 2018. 1399 p. Available at: <https://tetondata.com/TitleInfo.cshtml?id=285>.
2. Shin H.W., Chung S.J. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol*. 2015;36(2):269–274. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1945-8>.
3. de Gernay S., Montastruc F., Carvajal A., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L. Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;70:55–59. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.12.011>.
4. Levin O.S., Shindryaeva N.N., Anikina M.A. Drug-induced parkinsonism. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(8):76–81. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18000440>.
5. Nodel M.R. Drug-induced parkinsonism: opportunities to minimize risk. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases*. 2015;(3):18–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25088710>.
6. 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;12:179–187. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S285585>.
7. Leucht S., Cipriani A., Spineli L., Mavridis D., Orey D., Richter F. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3).
8. Chyou T.Y., Nishtala R., Nishtala P.S. Comparative risk of Parkinsonism associated with olanzapine, risperidone and quetiapine in older adults—a propensity score matched cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(6):692–700. <https://doi.org/10.1002/pds.5007>.
9. Bondon-Guitton E., Perez-Lloret S., Bagheri H., Brefel O., Rascol O., Montastruc J.L. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord*. 2011;26(12):2226–2231. <https://doi.org/10.1002/mds.23828>.
10. Leung J.G., Breden E.L. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Ann Pharmacother*. 2011;45(4):525–531. <https://doi.org/10.1345/aph.1P312>.
11. Sahin T., Yilmaz R., Akbostanci M.C. Predictive factors for tolerability of tetrabenazine in patients with hyperkinetic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;74:36–37. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.04.007>.
12. Guay D.R. Tetrabenazine, a monoamine-depleting drug used in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(4):331–373. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.08.006>.
13. Kenney C., Hunter C., Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord*. 2007;22(2):193–197. <https://doi.org/10.1002/mds.21222>.

14. Teive H.A., Troiano A.R., Germiniani F.M., Werneck L.C. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004;10(4):243–245. <https://doi.org/10.1016/j.parkrelidis.2003.12.004>.
15. Lin H.L., Lin H.C., Tseng Y.F., Chen S.C., Hsu C.Y. Risk of parkinsonism induced by flunarizine or cinnarizine: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(3):365–371. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2181-3>.
16. Jhang K.M., Huang J.Y., Nfor O.N., Tung Y.C., Ku W.Y., Lee C.T., Liaw Y.P. Extrapramidal symptoms after exposure to calcium channel blocker-flunarizine or cinnarizine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(7):911–916. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2247-x>.
17. Miguel R., Correia A.S., Bugalho P. Idiopathic parkinsonism: the role of flunarizine and cinnarizine. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(4):645–649. <https://doi.org/10.3233/JPD-140414>.
18. Cardoso F., Camargos S.T., Silva Júnior G.A. Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998;56(2):171–175. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1998000200001>.
19. Negrotti A., Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord.* 1997;12(1):107–110. <https://doi.org/10.1002/mds.870120119>.
20. Kim S., Cheon S.M., Suh H.S. Association between drug exposure and occurrence of parkinsonism in Korea: a population-based case-control study. *Ann Pharmacother.* 2019;53(11):1102–1110. <https://doi.org/10.1177/1060028019859543>.
21. Jhang K.M., Huang J.Y., Nfor O.N., Tung Y.C., Ku W.Y., Jan C.F., Liaw Y.P. Flunarizine related movement disorders: a nationwide population-based study. *Sci Rep.* 2019;9(1):1705. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37901-z>.
22. Lin W., Lin C.L., Hsu C.Y., Wei C.Y. Flunarizine Induced Parkinsonism in Migraine Group: A Nationwide Population-Based Study. *Front Pharmacol.* 2019;10:1495. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01495>.
23. Liang C.Y., Yeh Y.C., Lee C.J., Chen Y.Y. 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;50:281–286. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.01.017>.
24. Giménez-Roldán S., Mateo D. Cinnarizine-induced parkinsonism. Susceptibility related to aging and essential tremor. *Clin Neuropharmacol.* 1991;14(2):156–164. <https://doi.org/10.1097/00002826-199104000-00005>.
25. Martí-Massó J.F., Poza J.J. Cinnarizine-induced parkinsonism: ten years later. *Mov Disord.* 1998;13(3):453–456. <https://doi.org/10.1002/mds.870130313>.
26. Padrell M.D., Navarro M., Faura C.C., Horga J.F. Verapamil-induced parkinsonism. *Am J Med.* 1995;99(4):436. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80195-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80195-8).
27. Revet A., Montastruc F., Roussin A., Raynaud J.P., Lapeyre-Mestre M., Nguyen T.T.H. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):308. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02711-z>.
28. Miletić V., Relja M. Citalopram-induced parkinsonian syndrome: case report. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34(2):92–93. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318210ea5e>.
29. Damali Amiri N., Wijenaike N. Citalopram-induced hyponatraemia and parkinsonism: potentially fatal side-effects not to be missed. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014206575. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206575>.
30. Ak S., Anil Yağcıoğlu A.E. Escitalopram-induced Parkinsonism. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(1):126.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.09.010>.
31. Kuloglu M., Caykoylu A., Ekinçi O., Bayindirli D., Vural G., Deniz O. Successful management of depression with reboxetine in a patient who developed Parkinsonism related to paroxetine use. *J Psychopharmacol.* 2010;24(4):623–624. <https://doi.org/10.1177/0269881108099962>.
32. Gernaat H.B., Van de Woude J., Touw D.J. Fluoxetine and parkinsonism in patients taking carbamazepine. *Am J Psychiatry.* 1991;148(11):1604–1605. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1604b>.
33. Christodoulou C., Papadopoulou A., Rizos E., Tournikioti K., Gonda X., Douzenis A., Lykouras L. Extrapramidal side effects and suicidal ideation under fluoxetine treatment: a case report. *Ann Gen Psychiatry.* 2010;9:5. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-9-5>.
34. Gray J.A. Parkinsonism and rabbit syndrome after discontinuation of low-dose ziprasidone and concomitant initiation of sertraline. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(1):142–143. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31823f912a>.
35. Di Rocco A., Brannan T., Prikhojan A., Yahr M.D. Sertraline induced parkinsonism. A case report and an in-vivo study of the effect of sertraline on dopamine metabolism. *J Neural Transm (Vienna).* 1998;105(2-3):247–251. <https://doi.org/10.1007/s007020050053>.
36. Pina Latorre M.A., Modrego P.J., Rodilla F., Catalán C., Calvo M. Parkinsonism and Parkinson's disease associated with long-term administration of sertraline. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26(2):111–112. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00307.x>.
37. Mendhekar D.N., Benuwal R.P., Puri V. Parkinsonism and elevated lactic acid with sertraline. *Can J Psychiatry.* 2005;50(5):301. <https://doi.org/10.1177/070674370505000516>.
38. Schechter D.S., Nunes E.V. Reversible parkinsonism in a 90-year-old man taking sertraline. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(6):275. <https://doi.org/10.4088/jcp.v58n0607f>.
39. Bayrak A., Cetin B., Meteris H., Kesimal S. Parkinsonism secondary to duloxetine use: a case report. *North Clin Istanbul.* 2015;2(3):243–246. <https://doi.org/10.14744/nci.2015.63634>.
40. Hong J.Y., Sunwoo M.K., Oh J.S., Kim J.S., Sohn Y.H., Lee P.H. Persistent drug-induced parkinsonism in patients with normal dopamine transporter imaging. *PLoS ONE.* 2016;11(6):e0157410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157410>.
41. Sarwar A.I. Trazodone and parkinsonism: the link strengthens. *Clin Neuropharmacol.* 2018;41(3):106–108. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000278>.
42. Albanese A., Rossi P., Altavista M.C. Can trazodone induce parkinsonism? *Clin Neuropharmacol.* 1988;11(2):180–182. <https://doi.org/10.1097/00002826-198804000-00010>.
43. Sotto Mayor J., Pacheco A.P., Esperança S., Oliveira e Silva A. Trazodone in the elderly: risk of extrapyramidal acute events. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015210726. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210726>.
44. Brugger F., Bhatia K.P., Besag F.M. Valproate-associated parkinsonism: a critical review of the literature. *CNS Drugs.* 2016;30(6):527–540. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0341-8>.
45. 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;53:37–41. <https://doi.org/10.1016/j.parkrelidis.2018.04.037>.
46. Ristić A.J., Vojvodić N., Janković S., Sindelić A., Sokić D. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(12):2183–2185. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00711.x>.
47. Muralidharan A., Rahman J., Banerjee D., Hakim Mohammed A.R., Malik B.H. Parkinsonism: a rare adverse effect of valproic acid. *Cureus.* 2020;12(6):e8782. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32724733>.
48. Pacheco-Paez T., Montastruc F., Rousseau V., Chebane L., Lapeyre-Mestre M., Renoux C., Montastruc J.L. Parkinsonism associated with gabapentinoid drugs: A pharmacoepidemiologic study. *Mov Disord.* 2020;35(1):176–180. <https://doi.org/10.1002/mds.27876>.
49. Rissardo J.P., Caprara A.L.F. Carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine-associated movement disorder: a literature review. *Clin Neuropharmacol.* 2020;43(3):66–80. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000387>.
50. Tsai S.C., Sheu S.Y., Chien L.N., Lee H.C., Yuan E.J., Yuan R.Y. 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;84(9):2000–2009. <https://doi.org/10.1111/bcp.13630>.
51. Lai C.H., Yeh Y.C., Chen Y.Y. Metoclopramide as a prokinetic agent for diabetic gastroparesis: revisiting the risk of Parkinsonism. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:2042098619854007. <https://doi.org/10.1177/2042098619854007>.
52. Kane J., Rifkin A., Quitkin F., Klein D.F. Extrapramidal side effects with lithium treatment. *Am J Psychiatry.* 1978;135(7):851–853. <https://doi.org/10.1176/ajp.135.7.851>.
53. Reches A., Tietler J., Lavy S. Parkinsonism due to lithium carbonate poisoning. *Arch Neurol.* 1981;38(7):471. <https://doi.org/10.1001/archneur.1981.00510070105031>.
54. Gmitterová K., Minář M., Žigrai M., Košťáková Z., Kušnírová A., Valkovič P. Tacrolimus-induced parkinsonism in a patient after liver transplantation – case report. *BMC Neurol.* 2018;18(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1052-1>.
55. Diaz-Segarra N., Edmond A., Yonclas P. Functional improvement of tacrolimus-induced parkinsonism with amantadine after liver transplantation: a case report. *Clin Neuropharmacol.* 2021;44(4):141–144. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000444>.
56. Marras C., Herrmann N., Fischer H.D., Fung K., Gruneir A., Rochon P.A. et al. Lithium use in older adults is associated with increased prescribing of parkinson medications. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24(4):301–309. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.11.004>.
57. Miyagi S., Sekiguchi S., Kawagishi N., Akamatsu Y., Sato A., Fujimori K., Satomi S. Parkinsonism during cyclosporine treatment in liver transplantation: an unusual case report. *Transplant Proc.* 2008;40(8):2823–2824. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.07.053>.
58. Kim H.C., Han S.Y., Park S.B., Suh S.J. Parkinsonism during cyclosporine treatment in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(2):319–321. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.2.319>.

59. Ling H., Bhidayasiri R. Reversible Parkinsonism after chronic cyclosporin treatment in renal transplantation. *Mov Disord.* 2009;24(12):1848–1849. <https://doi.org/10.1002/mds.22530>.
60. Montastruc J.L., Durrieu G. Amiodarone and Parkinsonism: a pharmacovigilance study. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021;35(4):781–784. <https://doi.org/10.1111/fcp.12618>.
61. Werner E.G., Olanow C.W. Parkinsonism and Amiodarone Therapy. *Ann Neurol.* 1989;25(6):630–632. <https://doi.org/10.1002/ana.410250618>.
62. Dotti M.T., Federico A. Amiodarone-induced parkinsonism: a case report and pathogenetic discussion. *Mov Disorders.* 1995;10(2):233–234. <https://doi.org/10.1002/mds.870100223>.
63. Malaterre H.R., Renou C., Kallee K., Gauthier A. Akinesia and amiodarone therapy. *Int J Cardiol.* 1997;59(1):107–108. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(96\)02891-4](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(96)02891-4).
64. Ishida S., Sugino M., Hosokawa T., Sato T., Furutama D., Fukuda A. et al. Amiodarone-induced liver cirrhosis and parkinsonism: a case report. *Clin Neuropathol.* 2010;29(2):84–88. <https://doi.org/10.5414/npp29084>.
65. Sandyk R. Parkinsonism induced by captopril. *Clin Neuropharmacol.* 1985;8(2):197. <https://doi.org/10.1097/00002826-198506000-00013>.
66. Fisher J.F., Dewald J. Parkinsonism associated with intraventricular amphotericin B. *J Antimicrob Chemother.* 1983;12(1):97–99. <https://doi.org/10.1093/jac/12.1.97>.
67. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., Roberts E.A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
68. Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Klepikova M.V. et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Farmateka.* 2020;(6):113–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
69. The American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia.* 3^d ed. Washington: American Psychiatric Association; 2021. 312 p. <https://doi.org/appi.books.9780890424841>.

Информация об авторах:

Остроумова Татьяна Максимовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; t.ostroumova3@gmail.com

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ostroumova.olga@mail.ru

Соловьева Александра Сергеевна, студентка 5 курса, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; soloveva.a.s98@yandex.ru

Information about the authors:

Tatiana M. Ostroumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; t.ostroumova3@gmail.com

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Aleksandra S. Soloveva, 5th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia