

Лекарственный паркинсонизм

О.С. ЛЕВИН¹, Н.Н. ШИНДРЯЕВА², М.А. АНИКИНА¹

¹Кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва; ²Городская поликлиника №7, Нижний Новгород

Drug-induced parkinsonism

O.S. LEVIN, N.N. SHINDRYAEVA, M.A. ANIKINA

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Center of Extrapiramidal diseases, Moscow; City Polyclinic №7, Nizhny Novgorod

Ключевые слова: лекарственный паркинсонизм, нейролептики, холинолитики, бипериден.

Key words: drug-induced parkinsonism, neuroleptics, anticholinergics, biperiden.

Лекарственный паркинсонизм является одним из самых частых вариантов вторичного паркинсонизма. По данным эпидемиологических исследований, с приемом лекарственных средств можно связать от 4 до 22% всех случаев паркинсонизма [1, 3]. Именно лекарственный паркинсонизм должен в первую очередь исключить врач у больного с недавно развившимися гипокинезией, ригидностью или тремором. Большинство больных с лекарственным паркинсонизмом относятся к возрастной категории от 60 до 80 лет, в этом же возрасте часто встречаются и нейродегенеративные заболевания, проявляющиеся экстрапирамидной симптоматикой, что создает трудности в дифференциальной диагностике этих состояний [3, 8]. Хотя ключевое значение в диагностике лекарственного паркинсонизма приобретает тщательное выяснение лекарственного анамнеза, диагностическую значимость самого факта приема того или иного препарата нельзя переоценивать. Важную роль играет анализ особенностей клинических проявлений паркинсонизма [3, 12].

Препараты, вызывающие лекарственный паркинсонизм

Чаще всего лекарственный паркинсонизм связан с применением нейролептиков — нейролептический паркинсонизм. Поэтому его распространенность особенно высока среди пациентов психиатрических клиник [3, 14]. Значительно реже паркинсонизм могут вызывать: другие антагонисты (блокаторы) дофаминовых рецепторов (метоклопрамид, дипразин, циннаризин, флунаризин); препараты, снижающие кругооборот дофамина в синапсах (а-метилдофа); центральные симпатолитики, истощающие запасы дофамина в нервных терминалях (резерпин, тетрабеназин); серотонинергические средства (например, флуоксетин или другие ингибиторы обратного захвата серотонина), тормозящие активность дофаминергических нейронов черной субстанции [18, 21].

В литературе имеются описания отдельных случаев паркинсонизма, связанных с приемом α -интерферона, амоксапина, амлодипина, амиодарона, амфотерицина В, вальпроевой кислоты, диазепамы, дилтиазема, дисульфирама, дифенина, индометацина, каптоприла, клопамида, ловастатина, тразодона, фенелзина, циклоспорина, циметидина, цитозин-арабинозида, высоких доз морфина, а также после введения контрастирующих средств. Механизм развития экстрапирамидного синдрома в этих случаях остается неизвестным. Возможно усиление паркинсонизма при приеме холиномиметиков, в частности, пиридостигмина, донепезила и других ингибиторов холинэстеразы [3, 21].

Неоднократно сообщалось и о случаях развития паркинсонизма при приеме трициклических антидепрессантов и препаратов лития. Однако анализ этих публикаций показывает, что речь в них идет не столько о синдроме паркинсонизма, сколько о треморе постурального или постурально-кинетического характера, иногда довольно грубо и сопровождающемся феноменом «зубчатого колеса» [3, 19, 24].

Нейролептический паркинсонизм

Нейролептический паркинсонизм возникает у 10–25% принимающих нейролептики больных. Среди пациентов с шизофренией частота лекарственного паркинсонизма колеблется от 19 до 36% [14]. Значительную долю пациентов с лекарственным паркинсонизмом составляют пожилые лица, страдающие деменцией, у которых раннее выявление лекарственного паркинсонизма особенно затруднено [19, 23].

Вероятность развития паркинсонизма при приеме того или иного нейролептика прямо пропорциональна его способности блокировать дофаминовые D2- рецепторы и обратно пропорциональна его способности блокировать

Таблица 1. Основные нейролептические средства: эквивалентные дозы и частота побочных эффектов

Препарат	Эмпирическая эквивалентная доза, мг	Способность блокировать D2-рецепторы	Способность блокировать M-холинорецепторы	Способность блокировать 5-HT ₂ -рецепторы
Фенотиазины				
<i>Алифатические</i>				
Хлорпромазин	100	++	++	++
<i>Пиперазины</i>				
Фторфеназин	1,5–3	+++	+	+
Перфеназин	10	+++	+	++
Трифторперазин	5	+++	+	+
Левомепромазин	100	+++	++	++
Алимемазин	100	++	+	+
<i>Пиперидины</i>				
Тиоридазин	100	++	+++	
Бутирофеноны				
Галоперидол	2–5	+++	+	+
Тиоксантены				
Тиотиксен	2–5	+++	+	+
Хлорпротиксен	50	++	++	++
Бензамиды				
Сульпирид	200	++	—	—
Тиаприд	200	++	—	—
Дифенилбутил-пиперидоны				
Пимозид	1–2	+++	+	—
Дибензоксазепины				
Локсапин	10	++	+	+
Дибензазепины				
Клозапин	50	+	+++	+++
Оланзапин	5	++	+++	+++
Бензисоксазолы				
Рисперидон	2	++	—	+++
Кветиапин	75	+	—	++

мускариновые (M) холинорецепторы и серотониновые 5-HT₂-рецепторы (см. табл. 1) [2, 3]. Соответственно особенно часто паркинсонизм развивается при использовании сильнодействующих блокаторов D2-рецепторов со слабой холинолитической активностью и низкой аффинностью к серотониновым рецепторам (например, галоперидол или фторфеназин) [12].

В последние годы появились так называемые атипичные нейролептики (клозапин, оланзапин, кветиапин, арипипразол и др.). В силу того, что атипичные нейролеп-

тики слабо взаимодействуют с D2-рецепторами в стриатуме (их антипсихотическая активность в большей степени может быть обусловлена блокадой D4-рецепторов в лимбической системе и серотониновых рецепторов), вероятность развития паркинсонизма при их применении снижена. Близок к этой группе и рисперидон, который эффективно блокирует D2-рецепторы, но вероятность экстрапирамидных осложнений при его приеме частично нейтрализована блокадой серотониновых 5HT₂-рецепторов в стриатуме [3, 12]. Тем не менее, при применении риспе-

ридона, оланзапина, зипразидона и арипипразола все же возможно развитие лекарственного паркинсонизма, особенно у пожилых [22]. Паркинсонизм может развиваться и при приеме «мягких» нейролептиков, использующихся, например, как противорвотные средства, в частности прохлорперазина или алимемазина [18]. Наименьший риск развития паркинсонизма и других экстрапирамидных осложнений при приеме клозапина и кветиапина — именно эти два препарата рекомендуют для коррекции психоза у больных паркинсонизмом [1, 2, 18].

Холинолитические средства облегчают симптомы нейролептического паркинсонизма, что указывает на важную роль в его развитии гиперактивности холинергических вставочных нейронов стриатума, которые, как полагают, усиливают активность тормозных ГАМКергических стриарных нейронов, что в конечном итоге и приводит к паркинсонизму. Недавно показано, что применение галоперидола снижает экспрессию NMDA-рецепторов в стриатуме, что также может способствовать развитию паркинсонизма [5, 23].

Вероятность развития нейролептического паркинсонизма выше при применении высоких доз нейролептиков, наличии фонового органического поражения головного мозга, особенно сопровождающегося выраженными когнитивными нарушениями, черепно-мозговой травмы в анамнезе или наследственной предрасположенности (по экстрапирамидной патологии). Нейролептический паркинсонизм возможен в любом возрасте, но в большинстве случаев возникает у лиц старше 40 лет, у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин. По мере старения уязвимость к действию нейролептиков растет, что объясняется естественным возрастным снижением уровня дофамина и численности клеток черной субстанции [8]. Относительно новая группа пациентов, склонных к развитию лекарственного паркинсонизма — пациенты с ВИЧ-инфекцией: при лечении нейролептиками паркинсонические симптомы появляются у них почти в 100% случаев [21].

Признаки нейролептического паркинсонизма (ригидность, тремор покоя, и др.) могут проявиться через несколько дней или недель (в 75% случаев — в 1-й мес, в 90% случаев — в первые 3 мес) после начала лечения нейролептиком, резкого увеличения его дозы или отмены применявшегося ранее холинолитического корректора. Однако, как показывает опыт, первые проявления лекарственного паркинсонизма плохо распознаются и нередко проходит несколько месяцев, прежде чем будет поставлен диагноз. В течение этого времени больной, как правило, продолжает принимать вызывающий паркинсонизм препарат, что приводит к неуклонному нарастанию симптомов [3, 21].

По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), четкие признаки паркинсонизма развиваются в том случае, когда заблокировано не менее 80% D2-рецепторов в стриатуме, в то время как эффективный антипсихотический эффект, как правило, проявляется при блокаде 50—80% рецепторов, когда возможны лишь минимальные симптомы паркинсонизма. Таким образом, при осторожном титровании дозы нейролептика можно добиться адекватного эффекта, избежав развития лекарственного паркинсонизма [19].

Механизм развития нейролептического паркинсонизма не вполне ясен. Его отсроченный характер указывает на то, что он связан не только с непосредственной

блокадой D2-рецепторов в nigrostriарной системе. Как показывают экспериментальные исследования, при блокаде постсинаптических D2-рецепторов дофаминергические нейроны черной субстанции (как и нейроны вентральной части покрышки среднего мозга) постепенно (в течение нескольких недель) прекращают разряжаться вследствие деполяризационного блока, что совпадает по времени с развитием паркинсонизма [19].

К развитию лекарственного паркинсонизма может предрасполагать и скрыто текущий дегенеративный процесс, поражающий черную субстанцию. D. Burn и D. Brooks [6] с помощью ПЭТ выявили снижение захвата [¹⁸F]-флуородопа пресинаптическими nigrostriарными нейронами почти у 1/3 больных с тяжелым лекарственным паркинсонизмом. У большинства из них даже на фоне полной отмены блокатора дофаминовых рецепторов в последующем отмечалось прогрессирование симптомов. Более того, нейролептики способны тормозить активность комплекса I электронно-транспортной цепи митохондрий и, тем самым усиливая окислительный стресс, возможно, «подстегивают» развитие дегенеративного процесса.

При нейролептическом паркинсонизме возможны те же основные симптомы, что и при болезни Паркинсона — гипокинезия, ригидность, тремор, постуральная неустойчивость. Гипокинезия — наиболее частое и иногда единственное проявление лекарственного паркинсонизма. Ее выражением могут быть гипомимия, общая замедленность движений, выпадение содружественных движений, нарушение тонких движений кистей, истощение быстрых альтернирующих движений конечностями, короткий шаркающий шаг и застывания при ходьбе, микрография. Гипокинезия, как правило, сопровождается ригидностью мышц, но ее выраженность часто бывает умеренной.

Классический тремор покоя (по типу «скатывания пилуль») встречается сравнительно нечасто. Более характерен грубый постурально-кинетический тремор частотой 5—8 Гц, который может вовлекать конечности, нижнюю челюсть, губы, язык. Иногда встречается тремор, охватывающий только периоральную область и напоминающий жующие движения у кролика («синдром кролика»). Он является своеобразной «локальной» формой нейролептического паркинсонизма. В тяжелых случаях возможны мутизм и дисфагия. Постуральная неустойчивость наблюдается относительно редко. Однако согбенность позы встречается регулярно и нередко бывает первым симптомом, обращающим внимание врача.

Особенностями нейролептического паркинсонизма, отличающими его от болезни Паркинсона, являются как же подострое начало с относительно быстрым нарастанием симптомов, последующим стационарным или регрессирующим течением (после отмены препарата), относительная симметричность проявлений, сочетание с другими лекарственными дискинезиями (в частности, орофациальной хореоформной дискинезией или акатизией), эндокринными нарушениями (гиперпролактинемией с аменореей и галактореей) [1, 3, 23].

Паркинсонизм при приеме других препаратов

По данным некоторых исследователей, не менее половины случаев лекарственного паркинсонизма или усиления паркинсонизма под действием лекарственных пре-

Таблица 2. Дифференциальный диагноз лекарственного паркинсонизма и болезни Паркинсона

Признак	Лекарственный паркинсонизм	Болезнь Паркинсона
Течение	Подострое начало с регрессом после отмены препарата	Медленное прогрессирование
Симметричность симптомов	Относительно симметричные	Асимметричные, наличие фазы гемипаркинсонизма
Тремор	Часто — резко выраженный постуральный тремор, частота 5—8 Гц (примерно в 50% случаев), возможен «синдром кролика»	Часто — тремор покоя по типу «скатывания пилль», частота 3—6 Гц (80%)
Гипокинезия	Умеренной выраженности	Нарастающая вплоть до выраженной
Сопутствующие дискинезии	Часто (орофациальные дискинезии, акатизия)	У нелеченых больных — редко
Нарушения обоняния, поведения во сне с быстрыми движениями глаз	Отсутствуют	Встречаются часто
Реакция на дофаминергические средства	Вариабельна	Положительная
Данные функциональной нейровизуализации	Пресинаптические nigrostriарные нейроны интактны	Снижение связывания радиофармпрепарата с nigrostriарными окончаниями

паратов связано с приемом средств, не относящихся к нейролептикам: антагонистов кальция, антидепрессантов, блокаторов периферических дофаминовых рецепторов, антигистаминных средств (например, пиперазина — пипольфена) и т.д.

Метоклопрамид широко используется при лечении желудочно-кишечных расстройств, а также как противорвотное средство. Существует структурное сходство между боковой цепью метоклопрамида и хлорпромазином, которое, очевидно, объясняет его способность блокировать дофаминовые рецепторы в стриатуме. Гипокинезия, ригидность, иногда в сочетании с тремором покоя, постуральным тремором, оральными дискинезиями обычно возникают у пожилых после многомесячного приема препарата в дозе 30 мг в сутки (в среднем паркинсонизм развивается после 7,5 мес лечения) После отмены препарата симптомы паркинсонизма регрессируют через несколько месяцев (от 1 до 12, в среднем — через 4) [4, 11].

Длительный прием высоких доз циннаризина, способного блокировать дофаминовые рецепторы или снижать пресинаптический синтез дофамина, может вызывать паркинсонизм, но чаще демаскирует скрыто протекающий нейродегенеративный процесс. Вероятность развития циннаризинового паркинсонизма выше у женщин. Следует отметить, что даже легкие симптомы паркинсонизма у пожилых могут существенно ограничивать степень их бытовой независимости и повышать риск падений [9].

За последние годы описано несколько случаев паркинсонизма, вызванных применением препаратов вальпроевой кислоты. Паркинсонизм, вызванный вальпроатами, чаще наблюдался у пожилых, принимавших препарат в высокой дозе длительное время (в течение 8—16 мес). Помимо гипокинезии и ригидности у больных отмечались тремор покоя, постуральный тремор, иногда тугоухость и когнитивные нарушения. При отмене препарата или снижении дозы симптомы паркинсонизма, как правило, регрессировали в течение нескольких недель [13, 25].

Диагностика

Основными признаками лекарственного паркинсонизма могут служить: — сочетание гипокинезии с мышечной ригидностью и/или тремором покоя; временная связь с приемом препарата, потенциально вызывающего паркинсонизм (как правило, появление симптомов паркинсонизма на фоне приема данного препарата или повышения его дозы); регресс симптомов паркинсонизма на фоне отмены или снижения дозы данного препарата; исключение других заболеваний, способных лучше объяснить клиническую картину [3].

Установление временной связи паркинсонизма с приемом лекарственного препарата затрудняется высокой вариабельностью латентного периода развития паркинсонизма после начала приема препарата или повышения его дозы. Ретроспективный анализ показывает, что после начала приема нейролептиков признаки паркинсонизма появляются в первые 6 мес, а при приеме антагонистов кальция — в период от 9 до 12 мес. Регресс симптомов паркинсонизма после прекращения приема или снижения дозы вызвавшего их препарата чаще всего происходит в течении 1—2 мес, но может задерживаться и на более длительный срок [12, 234].

К дополнительным симптомам, повышающим вероятность диагноза лекарственного паркинсонизма можно отнести: подострое начало; двусторонний дебют и относительную симметричность симптомов; сочетание с другими лекарственными экстрапирамидными синдромами (орофациальной дискинезией, акатизией и т.д.).

Основные признаки, помогающие в дифференциальной диагностике между лекарственным паркинсонизмом и болезнью Паркинсона, суммированы в **табл. 2**.

В пожилом возрасте лекарственный паркинсонизм нередко ошибочно диагностируется у больных деменцией с тельцами Леви, при которой депрессия и другие психические расстройства могут опережать появление экстрапирамидных симптомов и нередко бывают основанием для назначения психофармакологических средств. У всех

лиц до 50 лет при появлении симптомов паркинсонизма следует исключить возможность гепатолентикулярной дегенерации, поражение головного мозга при которой может дебютировать психиатрической патологией, по поводу которой нередко назначаются нейролептики.

Лечение

После отмены препарата симптомы паркинсонизма, как правило, регрессируют в течение нескольких недель (в большинстве случаев — до 4 мес). Но у небольшой части больных (чаще у пожилых) восстановление происходит более медленно, и симптомы могут сохраняться в течение года и даже более длительное время. Более медленный регресс симптомов отмечается и при применении препаратов длительного действия. Если отменить нейролептики невозможно, то следует рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата, вызвавшего паркинсонизм, либо о замене его другим средством, в меньшей степени вызывающим экстрапирамидные осложнения, прежде всего атипичным нейролептиком, например, кветиапином или клозапином [7].

Одновременно следует назначить холинолитик, считающийся средством первого ряда, особенно у пациентов молодого и среднего возраста, при наличии сопутствующей дистонии или акатизии [3, 16, 23]. В настоящее время в нашей стране чаще всего используют 2 препарата холинолитика: бипериден (акинетон) и тригексифенидил (циклодол). Оба препарата являются относительно селективными блокаторами M1-холинорецепторов, широко представленными в базальных ганглиях. Преимущества биперидена (акинетона) связаны с «мягкостью» его действия, что определяется более благоприятными фармакокинетическими свойствами (более медленным достижением пика дозы). В силу большей селективности действия на M1-холинорецепторы головного мозга бипериден в меньшей степени вызывает периферические холинолитические побочные эффекты (нарушение аккомодации, сухость во рту, учащение сердечного ритма, артериальная гипотензия, задержка мочи и т.д.), что особенно важно для более возрастной категории лиц [5, 16, 21, 24]. Наконец, бипериден превосходит тригексифенидил в способности блокировать NMDA-глутаматные рецепторы, что может способствовать более быстрому регрессу симптомов паркинсонизма [17]. Бипериден (акинетон) первоначально назначается в дозе 1 мг 2 раза, затем дозу повышают до достижения терапевтического эффекта (300–800 мг в сутки). В тяжелых случаях возможно внутримышечное введение биперидена в дозе 5 мг.

Вместе с тем, длительного приема холинолитика следует избегать, чтобы не допустить развития когнитивного снижения — это особенно важно у лиц среднего или пожилого возраста, но в этом, благодаря регрессу симптомов, зачастую и нет необходимости. Если больной продолжает принимать нейролептик, то в отсутствие симптомов паркинсонизма спустя 4 мес можно сделать попытку постепенно отменить холинолитик. Если на фоне отмены холинолитика симптомы паркинсонизма вновь появляются, то следует продолжить прием холинолитика в течение длительного времени. При лекарственном паркинсонизме применяют и амантадин, однако его эффективность установлена не столь четко, как в отношении холинолитиков. Тем не менее, применение препаратов аман-

тадина (в дозе от 200 до 400 мг в сутки) может быть целесообразным у больных пожилого возраста, которые могут его лучше переносить, а также при наличии поздней дискинезии [10, 12, 20]. Механизм действия амантадина связан с блокадой NMDA-глутаматных рецепторов, усилением высвобождения дофамина из пресинаптических окончаний, легким холинолитическим действием [23]. В тяжелых случаях рациональна комбинация биперидена и амантадина. Профилактическое назначение холинолитиков не рекомендуется [23].

Препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов обычно не назначают, так как они могут вызвать ухудшение первичного психотического заболевания, по поводу которого назначались нейролептики. В то же время они могут быть назначены на непродолжительный срок, если больной не страдает психиатрическим заболеванием и принимал нейролептик как противорвотное средство, а его отмена не привела к быстрому регрессу симптомов [12, 23].

Поскольку, в отличие от нейролептиков, метоклопрамид в большинстве случаев назначают больным, не имеющим психических расстройств, то для облегчения симптомов вплоть до восстановления функций используют не только холинолитики и амантадин, но и препараты леводопы [11, 23]. При выраженном треморе возможно применение малых доз клозапина (начиная с 12,5 мг в сутки). У некоторых больных уменьшению экстрапирамидных симптомов способствует также пиридоксин (витамин B₆), назначаемый внутрь или парентерально. При нейролептическом паркинсонизме применение витамина E и других антиоксидантов может снижать риск развития поздней дискинезии [2, 3].

У небольшой части больных даже после отмены нейролептика симптоматика продолжает прогрессировать. Следует предположить, что у этих пациентов вызвавшие паркинсонизм лекарственные средства способствовали проявлению дегенеративного процесса в базальных ганглиях, характерного для болезни Паркинсона, который оставался до времени субклиническим. Но нельзя исключить и возможность так называемого позднего паркинсонизма — аналога поздней дискинезии, возникающего в результате необратимого повреждения (под действием нейролептиков) нейронов черной субстанции. У отдельных больных признаки болезни Паркинсона или другого нейродегенеративного заболевания (в том числе гепатолентикулярной дегенерации) развиваются спустя несколько месяцев или лет после регресса лекарственного паркинсонизма. Вероятно, в подобных случаях лекарственный паркинсонизм возникал на фоне ранней стадии скрыто протекавшего дегенеративного процесса, который повышал чувствительность к побочному действию нейролептиков. Чаще подобное развитие событий наблюдается в тех случаях, когда у пациентов отмечаются: асимметрия симптомов паркинсонизма; нарушение обоняния; нарушение поведения во сне с быстрыми движениями глаз; признаки вегетативной недостаточности [15]. В подобных случаях лечение должно проводиться по правилам, принятым при терапии болезни Паркинсона или другого нейродегенеративного заболевания, в частности, предполагающим более широкое применение препаратов леводопы [1, 23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М: Медпресс 1999; 415.
2. Левин О.С. Лекарственные дискинезии. Экстрапирамидные расстройства. Под ред. В.Н. Штока и соавт. Медпресс-информ 2003; 400—424.
3. Левин О.С., Иллариошкин С.Н. Вторичный паркинсонизм. Экстрапирамидные расстройства. Под ред. В.Н. Штока и соавт. Медпресс-информ 2003; 156—175.
4. Bateman D.N., Darling W.M., Boys R. et al. Extrapyramidal reactions to metoclopramide and prochlorperazine. Q J Med 1989; 71: 307—311.
5. Brocks D.R. Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. J Pharm Pharmacol 1999; 2: 39—46.
6. Burn D.J., Brooks D.J. Nigral dysfunction in drug-induced parkinsonism. Neurology 1993; 43: 552—556.
7. Cortese L., Caligiuri M.P., Williams R. et al. Reduction in neuroleptic-induced movement disorders after a switch to quetiapine in patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 69—73.
8. Esper C.D., Factor S.A. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. Mov Disord 2008; 23: 401—404.
9. Fabiani G., Pastro P.C., Froehner C. Parkinsonism and other movement disorders in outpatients in chronic use of cinnarizine and flunarizine. Arq Neuropsiquiatr 2004; 62: 784—788.
10. Fann W.E., Lake C.R. Amantadine versus trihexyphenidyl in the treatment of neuroleptic-induced parkinsonism. Am J Psychiatry 1976; 133: 940—943.
11. Ganzini L., Casey D.E., Hoffman W.F. et al. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. Arch Intern Med 1993; 153: 1469—1475.
12. Gershanik O.S. Drug-induced parkinsonism in the aged. Recognition and prevention. Drugs Aging 1994; 5: 127—132.
13. Jamora D., Lim S.H., Pan A. et al. Valproate-induced parkinsonism in epilepsy patients. Mov Disord 2007; 22: 130—133
14. Janno S., Holi M., Tuisku K. et al. Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients. Am J Psychiatry 2004; 161: 160—163.
15. Lee P.H., Yeo S.H., Yong S.W. et al. Odour identification test and its relation to cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine in patients with drug induced parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 1250—1252.
16. Magnus R.V. A comparison of biperiden hydrochloride (Akineton) and benzhexol (Artane) in the treatment of drug-induced parkinsonism. J Int Med Res 198; 8: 343—346.
17. McDonough J.H., Shih T.-M. A study of the N-methyl-D-aspartate antagonistic properties of anticholinergic drugs. Pharmacology Biochemistry and Behavior 1995; 51: 249—253.
17. Montastruc J.L., Llau M.E., Rascol O. et al. Drug-induced parkinsonism: a review. Fundamental and clinical pharmacology 1994; 8: 293—306.
19. Osher D.N. Neuroleptic-induced pseudoparkinsonism. In: A.B. Joseph, R.R. Young Movement disorders in neurology and neuropsychiatry. Blackwell Science 1999; 61—68.
20. Silver H., Geraisy N., Schwartz M. No difference in the effect of biperiden and amantadine on parkinsonian- and tardive dyskinesia-type involuntary movements: A double-blind crossover, placebo-controlled study in medicated chronic schizophrenic patients. Journal of Clinical Psychiatry 1995; 56: 167—170.
21. Susatia F., Fernandez H.H. Drug-Induced Parkinsonism. Current Treatment Options in Neurology 2009; 11: 162—169.
22. Tarsy D., Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. CNS Drugs 2002; 16: 23—45.
23. Timberlake W.H., Schwab R.S., England A.C. Biperiden (Akineton) in Parkinsonism. Arch Neurol 1961; 5: 560—564.
24. Thanvi B., Treadwell S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. Postgrad Med J 2009; 85: 322—326.
25. Zadikoff C., Munhoz R.P., Asante A.N. et al. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 147—151.