

13. Aizenberg DJ. Cardiovascular testing in asymptomatic patients. *Med Clin North Am* 2016; 100 (5): 971–9.
14. European carotid surgery trialists' collaborative group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* (London, England) 1991; 337 (8752):1235–43.
15. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. *Stroke* 2011; 42 (2): 517–84.
16. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *J Neurointerv Surg* 2011; 3 (2): 100–30.
17. Ricotta JJ, Abu Rahma A, Ascher E, et al. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg* 2011; 54 (3): 1–31.
18. Mayberg MR, Winn HR. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis Resolving the controversy. *JAMA* 1995; 273 (18): 1459–61.
19. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328 (4): 221–7.
20. Halliday AL, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363 (9420): 1491–502.
21. Howard VJ, Meschia JF, Lal BK, et al. Carotid revascularization and medical management for asymptomatic carotid stenosis: Protocol of the CREST-2 clinical trials. *Int J Stroke* 2017; 12 (7): 770–8.
22. Eckstein HH, Reiff T, Ringleb P, et al. SPACE-2: A missed opportunity to compare carotid endarterectomy, carotid stenting, and best medical treatment in patients with asymptomatic carotid stenoses. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51 (6): 761–5.
23. Munster AB, Franchini AJ, Qureshi MI, et al. Temporal trends in safety of carotid endarterectomy in asymptomatic patients: systematic review. *Neurology* 2015; 85 (4): 365–72.
24. Naylor AR. Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2011; 9 (2): 116–24.
25. Drozdova LYu, Martsevich SYu, Voronina VP. Evaluation of cardiovascular risk factors prevalence and efficacy of their correction in physicians. Estimation of physicians' expertise in up-to-date clinical guidelines. *Rational Pharmacother Card* 2011; 7 (2): 137–44. Russian (Дроздова Л. Ю., Марцевич С. Ю., Воронина В. П. Одновременная оценка распространенности и эффективности коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей и их знания современных клинических рекомендаций. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 7 (2): 137–44).
26. Martsevich SI, Kutishenko NP, Drozdova LY, et al. Ursodeoxycholic acid-enhanced efficiency and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or biliary tract diseases: The RACURS study. *Ter Arkh* 2014; 86 (12): 48–52. Russian (Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты. Терапевтический архив 2014; 86 (12): 48–52).
27. Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russian Journal of Cardiology* 2006; (4): 45–50. Russian (Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; (4): 45–50).
28. Pujia A, Rubba P, Spencer MP. Prevalence of extracranial carotid artery disease detectable by echo-Doppler in an elderly population. *Stroke* 1992; 23 (6): 818–22.
29. Holloway RG, Benesch CG, Rahilly CR, Courtright CE. A systematic review of cost-effectiveness research of stroke evaluation and treatment. *Stroke* 1999; 30 (7): 1340–9.
30. Yin D, Carpenter JP. Cost-effectiveness of screening for asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1998; 27 (2): 245–55.
31. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *Rational Pharmacother Card* 2010; 6 (3): 381–90. Russian (Скрининг сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6 (3): 381–90).
32. Forsblad J, Gottsater A, Matsch T, Lindgarde F. Predictors of carotid endarterectomy in middle-aged individuals. *Vasc Med* 2001; 6 (2): 81–5.
33. Jacobowitz GR, Rockman CB, Gagne PJ, et al. A model for predicting occult carotid artery stenosis: screening is justified in a selected population. *J Vasc Surg* 2003; 38 (4): 705–9.

УДК 616.858:615.065

Клинический случай

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАНИФЕСТАЦИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА У ПАЦИЕНТКИ С НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИМ ПАРКИНСОНИЗМОМ

В. В. Юдина — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры неврологии им. К. Н. Третьякова, кандидат медицинских наук; **Н. С. Макаров** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры неврологии им. К. Н. Третьякова, кандидат медицинских наук; **Г. К. Юдина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры неврологии им. К. Н. Третьякова, кандидат медицинских наук.

CLINICAL CASE OF THE MANIFESTATION OF PARKINSON'S DISEASE IN A PATIENT WITH NEUROLEPTIC-INDUCED PARKINSONISM

V. V. Yudina — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Assistant Professor of Department of Neurology n.a. K. N. Tretiakoff, PhD; **N. S. Makarov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Neurology n.a. K. N. Tretiakoff, PhD; **G. K. Yudina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Neurology n.a. K. N. Tretiakoff, PhD.

Дата поступления — 15.01.2019 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2019 г.

Юдина В. В., Макаров Н. С., Юдина Г. К. Клинический случай манифестации болезни Паркинсона у пациентки с нейролептическим паркинсонизмом. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2019; 15 (1): 199–202.

В статье приведены данные о механизмах формирования лекарственного паркинсонизма у больных, принимающих нейролептические препараты, а также об особенностях развития болезни Паркинсона у этих пациен-

тов. Описан клинический случай развития болезни Паркинсона у пациентки с лекарственным паркинсонизмом, длительно получающей нейролептики.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейролептический паркинсонизм, нейролептики, препараты для лечения болезни Паркинсона.

Yudina VV, Makarov NS, Yudina GK. Clinical case of the manifestation of Parkinson's disease in a patient with neuroleptic-induced parkinsonism. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (1): 199–202.

The article presents data on the mechanisms of development of drug-induced parkinsonism in patients taking neuroleptic drugs, as well as on specifics of the development of Parkinson's disease in these patients. A clinical case of Parkinson's disease development in a patient with drug-induced parkinsonism who has been taken antipsychotics for a long time is described.

Key words: Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism, neuroleptics, drugs for Parkinson's disease treatment.

Введение. Лекарственный паркинсонизм (ЛП) является вторым по распространенности после болезни Паркинсона (БП) и самым частым вариантом вторичного паркинсонизма. Его частота, по данным различных эпидемиологических исследований, составляет до 22–37% всех случаев паркинсонизма [1]. Чаще всего ЛП наблюдается у лиц старше 60 лет, в этом же возрасте развиваются и нейродегенеративные заболевания с экстрапирамидной симптоматикой [2, 3]. ЛП, в отличие от БП, чаще встречается у женщин. Как правило, ЛП связан с применением нейролептиков и наблюдается у 10–25% этих пациентов. Причиной развития ЛП является постсинаптическая блокада дофаминергических рецепторов. Клиническая симптоматика появляется при блокировании не менее 75% рецепторов. Чаще нейролептический паркинсонизм возникает при приеме сильнодействующих блокаторов D2-рецепторов (например, галоперидол или фторфеназин) [4]. Вызываемая нейролептиками блокада D2-дофаминергических рецепторов приводит к нарушению функционирования соответствующих нейронов, ингибирует функции митохондрий и препятствует выработке нейротрофических факторов, что способствует усилению процессов свободнорадикального перекисного окисления и токсическому воздействию на нейроны, ухудшению процессов тканевого дыхания, торможению образования аутофаголизосом и, в конечном итоге, активации белков апоптоза и смерти клетки [5]. Атипичные же нейролептики (клозапин, оланзапин, кветиапин) мягко взаимодействуют с D2-рецепторами в стриатуме, и вероятность развития паркинсонизма на фоне их приема значительно снижена.

Развитие ЛП непредсказуемо и, видимо, обусловлено возрастзависимыми компенсаторными механизмами обеспечения нормальной дофаминергической передачи и наследственной предрасположенности к экстрапирамидной патологии. Кроме того, значение имеют: доза нейролептиков, наличие фонового органического заболевания головного мозга и черепно-мозговая травма в анамнезе.

Симптомы нейролептического паркинсонизма (ригидность, тремор) появляются в течение первых шести месяцев после начала лечения. Нейролептический паркинсонизм, как и БП, проявляется гипокинезией, ригидностью, тремором и постуральной неустойчивостью. Классический тремор покоя встречается сравнительно нечасто. Наиболее характерен грубый постурально-кинетический тремор конечностей, нижней челюсти, губ, языка. Часто встречается тремор периоральной области — «синдром кролика» и согбенная поза.

Особенностями нейролептического паркинсонизма являются подострое начало с быстрым нарастанием симптомов и регрессом после отмены препарата, относительная симметричность проявлений, сочетание с другими лекарственными дискинезиями, акатизией, эндокринными нарушениями (гиперпролактинемия с аменореей и галактореей) [6, 7]. После отмены нейролептика симптомы паркинсонизма регрессируют от нескольких недель до шести месяцев. Если отменить нейролептики невозможно, то желательно снизить их дозу или заменить на атипичный нейролептик [8]. Одновременно необходимо назначить холинолитики: бипериден или тригексифенидил, которые являются препаратами первого ряда, особенно у лиц молодого возраста [2, 6]. Эти препараты относятся к селективным блокаторам M1-холинорецепторов, которые в большом количестве располагаются в базальных ганглиях. Бипериден обладает более мягким действием и не вызывает выраженные периферические холинолитические побочные эффекты (артериальная гипотензия, учащение сердечного ритма, нарушение аккомодации, сухость во рту, задержка мочи). Бипериден назначается в дозе 1 мг 2 раза в сутки, с последующим повышением дозы до терапевтического эффекта (максимально 16 мг/сут.).

Важно помнить, что длительный прием холинолитика может привести к когнитивным нарушениям, особенно у лиц пожилого возраста. При нейролептическом паркинсонизме также применяют и амантадин (в дозе от 200 до 400 мг в сутки), особенно при наличии поздней дискинезии. Амантадин блокирует NMDA-глутаматные рецепторы, увеличивает высвобождение дофамина из пресинаптических окончаний и обладает легким холинолитическим действием. Возможна комбинированная терапия бипериденом и амантадином. С профилактической целью назначение холинолитиков не рекомендуется [6]. Дофаминергические препараты при нейролептическом паркинсонизме обычно не назначают, так как они могут усугубить первичное психотическое заболевание. Кроме того, показано назначение пиридоксина (витамина В6), витамина Е и других антиоксидантов [2, 3].

По определению, ЛП должен регрессировать в течение нескольких месяцев после отмены нейролептиков, что соответствует фактическому положению вещей: симптомы обычно редуцируются у 70% пациентов. Однако в остальных случаях признаки паркинсонизма сохраняются или даже усиливаются. Это может свидетельствовать о возникновении ЛП на фоне скрыто протекающего нейродегенеративного процесса и о развитии болезни Паркинсона. Этим пациентам необходимо проводить лечение по общепринятым правилам терапии болезни Паркинсона.

Причинно-следственная связь между приемом нейролептиков и развитием БП проанализирована в

Ответственный автор — Юдина Вера Владимировна
Тел.: +7 (986) 9973759
E-mail: dr_vera@bk.ru

15-летнем популяционном исследовании, проведенном во Франции [9]. Как оказалось, прием нейролептика в анамнезе увеличивал риск развития БП в 3,2 раза, а в 30% всех случаев клиническая картина БП проявлялась во время антипсихотической терапии. Изложенное подтверждает гипотезу, что нейролептическое воздействие провоцирует последующую клиническую манифестацию БП у предрасположенных больных, а пациенты, у которых развивается ЛП во время приема нейролептиков, относятся к группе высокого риска развития БП. Имеются данные о выявлении у пациентов с ЛП единичных гетерозиготных мутаций гена паркина.

Приводим собственное наблюдение пациентки с шизофренией, у которой на фоне приема нейролептиков развивается лекарственный паркинсонизм, сохраняющийся более 20 лет, и с последующей манифестацией болезни Паркинсона.

Описание клинического случая. Больная Ш. 68 лет раньше работала врачом-терапевтом. В 44 года (1994 г.) на фоне стрессовой ситуации появилась общая слабость, головная боль, плохое настроение, подавленность, бессонница, нежелание жить, навязчивые суицидальные мысли, слышала «голоса в голове», которые хотят нанести ей вред. Обратилась к психиатру. Диагностирована шизофрения, параноидная форма. С этого времени принимала трифлуоперазин 5 мг 2 раза в день и амитриптилин 75 мг в сутки. Дополнительно, с профилактической целью возможного развития нейролептического паркинсонизма, психиатром назначен тригексифенидил 4 мг в сутки. На фоне лечения через 1,5–2 месяца появилась скованность и замедленность движений с двух сторон, гипомимия, застывания при ходьбе, постурально-кинетический тремор рук, акатизия, гиперсаливация, что соответствовало клиническим проявлениям ЛП, в связи с чем доза тригексифенидила была увеличена до 8 мг в сутки.

На фоне приема психотропных препаратов психопатологическая продукция частично регрессировала, но вести врачебную деятельность больной запретили. Она была вынуждена переквалифицироваться в цитолога, работала в лаборатории до пенсионного возраста. С 2010 г. (60 лет) состояние стабилизировалось, чувствовала себя вполне удовлетворительно. Психиатром уменьшена доза трифлуоперазина до 2 мг в сутки и амитриптилина до 25 мг в сутки. Выраженность нейролептических экстрапирамидных нарушений (гипокинезии и постурально-кинетического тремора рук) также уменьшилась до легкой степени и имела непостоянный характер, в связи с чем холинолитики (тригексифенидил) стала принимать периодически по 2 мг в сутки.

В 66 лет появился тремор покоя в левой руке, усилилась скованность в ней, а через 6 месяцев аналогичные симптомы возникли и в правой руке.

Неврологический статус. Пациентка контактна, правильно ориентирована, эмоционально лабильна, общий фон настроения снижен. Со стороны черепных нервов без патологии. Сухожильные и надкостничные рефлексы живые, симметричные; патологических знаков нет. Координаторные пробы выполнила удовлетворительно, в замедленном темпе. Чувствительность и функция тазовых органов сохранены. Выявляется синдром паркинсонизма — акинетико-ригидно-дрожательная форма с преобладанием слева: поза согбенная, походка шаркающая, мелкими шажками, ахейрокинез, симптом «редкого мигания», гипомимия, микрография. Комбинирован-

ный тремор рук, с преобладанием тремора покоя над постурально-кинетическим, больше выраженный слева. Повышение мышечного тонуса по пластическому типу, также более выражено в левых конечностях. При пробе Тевенара самостоятельно восстанавливает равновесие с тенденцией к ретропульсии. Имеются немоторные симптомы: гипосмия, запоры, нейрогенный мочевой пузырь, инсомния, дневная сонливость. Оценка по унифицированной шкале болезни Паркинсона (UPDRS) [2] часть 2, 3 составила 58 баллов. Проведено нейропсихологическое тестирование. Краткая шкала оценки психического статуса — 26 баллов, Монреальская шкала оценки когнитивных функций — 24 балла [10].

При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены единичные очаговые изменения сосудистого характера, неравномерное расширение субарахноидальных пространств. Транскраниальная сонография базальных ганглиев: в области ножек среднего мозга с двух сторон отчетливо визуализируется гиперэхогенная черная субстанция, площадь которой справа составила 0,23 см², слева 0,26 см², что достоверно превышает общепринятую границу нормальных значений (<0,20 см²) и характерно для сонографической картины болезни Паркинсона.

Семейный анамнез. Известно, что бабушка по линии отца страдала сенильным психозом.

С учетом клинических проявлений и данных транскраниальной сонографии у больной диагностирована болезнь Паркинсона, смешанная форма, 2,5 степень тяжести (по Хён и Яру), с преобладанием слева. В соответствии с Национальным протоколом ведения больных с болезнью Паркинсона от 2005 г. [11] пациентке назначен прамипексол 0,375 мг/сут. с постепенным увеличением дозы до 1,5 мг/сут., препарат леводопы по 50 мг 3 раза в день с постепенным увеличением дозы до 600 мг/сут. С учетом возраста пациентки тригексифенидил был отменен. Препарат трифлуоперазин 2 мг заменен на кветиапин 12,5 мг, а амитриптилин 25 мг заменен на эсциталопрам 10 мг (все препараты указаны в суточной дозе). На фоне лечения через 2–3 месяца симптомы паркинсонизма значительно уменьшились (UPDRS часть 2, 3 составила 37 баллов). Однако появились зрительные и слуховые галлюцинации (ощущение присутствия посторонних в квартире, возобновились «голоса в голове»). В связи с этим прамипексол был отменен, а доза кветиапина увеличена до 25 мг. На фоне коррекции медикаментозной терапии психопатологические проявления в течение недели регрессировали.

Заключение. Данный клинический случай представляет значительный интерес в связи с манифестацией болезни Паркинсона у пациентки с нейролептическим паркинсонизмом на фоне длительного (более 20 лет) приема нейролептиков. По всей видимости, прием нейролептиков способствовал проявлению дегенеративного процесса в базальных ганглиях, типичного для БП.

Конфликт интересов не заявляется

Авторский вклад: написание статьи — В. В. Юдина, Н. С. Макаров, Г. К. Юдина; утверждение рукописи для публикации — Г. К. Юдина

References (Литература)

1. Friedman A, Sanotsky Y, Wolter EC. Drug-induced parkinsonism. In: Wolter E.C., Baumann C., eds. Parkinson Disease and other Movement Disorders. Amsterdam: VU University Press, 2013; p. 373–84.
2. Levin OS, Ilarionovskiy SN Secondary parkinsonism. In: Stock VN, et al., eds. Extrapyramidal disorders. Moscow:

- MEDpress-inform, 2003; p. 156–75. Russian (Левин О.С., Иллариошкин С. Н. Вторичный паркинсонизм. В кн: Экстрапирамидные расстройства / под ред. В.Н. Штока и др. М.: МЕДпресс-информ, 2003; с. 156–75).
3. Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2008; (23): 401–4.
4. Gershanik OS Drug-induced parkinsonism in the aged: Recognition and prevention. *Drugs Aging* 1994; (5): 127–32.
5. Erro R, Bhatia KP, Tinazzi M. Parkinsonism following neuroleptic exposure: A double-hit hypothesis? *Movement Disorders* 2015; 30 (6): 780–5. DOI: 10.1002/mds.26209.
6. Levin OS, Shindryaeva NN, Anikina MA. Drug-induced parkinsonism. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2012; (8): 69–74. Russian (Левин О.С., Шиндряева Н.Н., Аникина М.А. Лекарственный паркинсонизм. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2012; (8): 69–74).
7. Nodel' MR Drug parkinsonism: the possibilities of minimizing the risk. *Nervous Diseases* 2015; (3): 18–22. Russian (Нодель М.Р. Лекарственный паркинсонизм: возможности минимизации риска. *Нервные болезни* 2015; (3): 18–22).
8. Cortese L, Caligiuri MP, 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.
9. Foubert-Samier A, Helmer C, Perez F, et al. Past exposure to neuroleptic drugs and risk of Parkinson disease in an elderly cohort. *Neurology* 2012; (79): 1615–21.
10. Zaharov VV, Voznesenskaja TG. Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests. Moscow: MEDpress-inform, 2014; 315 p. (Russian Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Невропсихические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2014; 315 с.).
11. Protocol for the management of patients: Parkinson's disease (enacted from 14 January 2015 by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation). URL: <http://base.garant.ru/4182826/> (15 March 2019). Russian (Протокол ведения больных: Болезнь Паркинсона (утв. Минздравсоцразвития РФ 14.01.2005). URL: <http://base.garant.ru/4182826/> (дата обращения: 15.03.2019)).