

УДК: 616.065:615.214.21:616.858-008.6
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-418>

Оригинальная статья | Original article



Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм: шкала оценки риска и алгоритм персонализированной диагностики

Н.А. Шнайдер[✉], Е.Э. Вайман, Р.Ф. Насырова

Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Центр общего пользования, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

✉ Шнайдер Наталья Алексеевна naschnaider@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм (АИП) — неврологическая нежелательная реакция со стороны экстрапирамидной системы, возникающая на фоне приема антипсихотиков (АП), которая относится к несерьезным нежелательным реакциям. Однако при развитии АИП у пациентов с расстройствами шизофренического спектра значительно снижается качество жизни, поэтому актуальной задачей является ранняя диагностика и своевременная коррекция АИП.

ЦЕЛЬ. Разработать шкалу оценки риска и персонализированный алгоритм диагностики АИП как наиболее распространенной и клинически значимой неврологической нежелательной реакции у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития АИП, шкал и опросников, которые используются для диагностики АИП, а также методов лабораторной диагностики АИП на основе информации из полнотекстовых публикаций на русском и английском языках, размещенных в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Springer, ClinicalKey, Google Scholar. Предварительно выполнена сравнительная оценка эффективности использования валидных шкал риска развития АИП: шкала Симпсона–Ангуса (Simpson–Angus Scale, SAS), шкала оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Symptom Rating Scale, EPRS), унифицируемая шкала оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), шкала Хэн и Яра (H&Y Scale), рейтинговая шкала Д.Д. Вебстера (Webster Scale), рейтинговая шкала оценки паркинсонизма R.H. Mindham (Mindham Scale). Учтены такие характеристики, как продолжительность тестирования, степень достоверности оценки клинических проявлений АИП, возможность оценки факторов риска (предикторов) АИП, возможность оценки скорости развития АИП. Полученные результаты легли в основу разработки авторского рискометра АИП и алгоритма диагностики.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Разработана авторская шкала диагностики и прогнозирования развития АИП, позволяющая оценить риск развития АИП. Для пациентов, имеющих высокий и средний риск развития АИП, определены направления персонализированной тактики ведения пациента. Представлен алгоритм диагностики АИП у пациентов с расстройствами шизофренического спектра в двух вариациях: с использованием прореактивного и реактивного фармакогенетического тестирования. Показано, что прореактивное фармакогенетическое тестирование позволяет определить риск развития АИП у пациента до применения основной терапии.

ВЫВОДЫ. Использование разработанной шкалы оценки риска и алгоритмов диагностики АИП может быть актуальным для практикующих неврологов, психиатров и клинических фармакологов. Разработка и внедрение в реальную клиническую практику новых инструментов для оценки риска, профилактики и диагностики АИП как наиболее распространенной неврологической нежелательной реакции при применении антипсихотических препаратов может обеспечить повышение качества лечебно-профилактической помощи пациентам с рассматриваемыми психическими расстройствами.

© Н.А. Шнайдер, Е.Э. Вайман, Р.Ф. Насырова, 2024

Ключевые слова: антипсихотики; шизофрения; антипсихотик-индуцированный паркинсонизм; нежелательные реакции; алгоритм диагностики; ранняя диагностика; факторы риска; рискометр; терапевтический лекарственный мониторинг; гомованилиновая кислота; фармакогенетическое тестирование

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Вайман Е.Э., Насырова Р.Ф. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм: шкала оценки риска и алгоритм персонализированной диагностики. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):70–85. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-418>

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации (XSOZ 2024 0012).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antipsychotic-Induced Parkinsonism: A Risk Assessment Scale and Personalised Diagnosis Algorithm

Natalia A. Shnayder✉, Elena E. Vaiman, Regina F. Nasyrova

Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Shared Use Center,
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology,
3 Bekhterev St., St Petersburg 192019, Russian Federation

✉ Natalia A. Shnayder naschnaider@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Antipsychotic-induced parkinsonism (AIP) is an extrapyramidal adverse drug reaction (ADR) associated with antipsychotics (APs). Despite its classification as a non-serious ADR, AIP significantly decreases the quality of life in patients with schizophrenia spectrum disorders, which makes early diagnosis and timely management of AIP an urgent issue.

AIM. This study aimed to develop a risk assessment scale and a personalised diagnostic algorithm for AIP as the most common and clinically significant neurological ADR in patients with schizophrenia spectrum disorders.

MATERIALS AND METHODS. The authors analysed modifiable and non-modifiable risk factors for AIP, as well as rating scales, questionnaires, and laboratory testing methods to diagnose the condition. The analysis was based on full-text publications in Russian or in English sourced from the eLIBRARY.RU, PubMed, Springer, ClinicalKey, and Google Scholar databases. As a preliminary step, the authors compared the effectiveness of validated AIP risk assessment scales, including the Simpson–Angus Scale (SAS), the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS), the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), the Hoehn and Yahr scale (H&Y Scale), the Webster Rating Scale, and the Mindham Rating Scale. Comparisons were made regarding the duration of testing, the degree of reliability in assessing clinical manifestations of AIP, and the ability to assess risk factors (predictors) of AIP and the rate of AIP development. The results obtained formed the basis for developing an AIP riskometer and a diagnostic algorithm.

RESULTS. The authors developed an original risk assessment scale for diagnosing and predicting AIP. Directions for personalised patient management were determined for patients at high and medium risk of AIP. This article presents an algorithm for diagnosing AIP in patients with schizophrenia spectrum disorders in two variants based on pro-reactive (predictive) or reactive pharmacogenetic testing. According to the study results, pro-reactive pharmacogenetic testing can help determine the risk of AIP in a patient before primary therapy.

CONCLUSIONS. The risk assessment scale and the personalised diagnostic algorithm developed by the authors may be useful for practising neurologists, psychiatrists, and clinical pharmacologists. The development and clinical implementation of novel tools for risk assessment, prevention, and diagnosis of AIP—the most common AP-associated neurological ADR—can improve the quality of treatment and preventive care for patients with schizophrenia spectrum disorders.

Keywords: antipsychotics; schizophrenia; antipsychotic-induced parkinsonism; adverse drug reactions; diagnostic algorithm; early diagnosis; risk factors; riskometer; therapeutic drug monitoring; homovanillic acid; pharmacogenetic testing

For citation: Shnayder N.A., Vaiman E.E., Nasyrova R.F. Antipsychotic-induced parkinsonism: A risk assessment scale and personalised diagnosis algorithm. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):70–85. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-418>

Funding. The research was performed as part of the state assignment of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Russian Ministry of Health (XSOZ 2024 0012).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм (АИП) — это неврологическая нежелательная реакция (НР), возникающая на фоне приема антипсихотических препаратов (АП), сопровождающаяся возникновением акинетико-ригидного синдрома с наличием типичной триады (акинезия, брадикинезия, тремор)¹ [1]. Кроме АИП известны и другие ранние и поздние экстрапирамидные НР у пациентов с психическими расстройствами (рис. 1) [2]. Лица с АИП составляют значительную часть пациентов психиатрических стационаров и психоневрологических диспансеров с АП-индуцированными экстрапирамидными расстройствами, требующими неврологической помощи, что вносит существенный вклад в структуру общей заболеваемости и смертности населения во всем мире².

Согласно принятой дефиниции, НР — это патологическая реакция, неожиданно возникающая при применении обычных (средних терапевтических) доз лекарственных средств (ЛС). АИП можно отнести к предсказуемым НР — тип А по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)³. Степень тяжести АИП варьирует от легкой (несерьезные НР) до средней тяжести и тяжелой (серьезные НР, которые могут увеличить сроки госпитализации в круглосуточный психиатрический стационар и/или привести к инвалидизации пациента) [3].

Актуальность рассматриваемой проблемы объясняется достаточно высокой распространенностью паркинсонизма, ассоциированного с применением АП, которая по данным ранее опубликованного нами систематического обзора составляет 19% случаев, а в некоторых стра-

Лекарственно-индуцированный экстрапирамидный синдром <i>Drug-induced extrapyramidal syndrome</i>	
Первичный <i>Primary</i>	Вторичный <i>Secondary</i>
Острая дистония / <i>Acute dystonia</i> Паркинсонизм / <i>Parkinsonism</i> Острая акатизия / <i>Acute akathisia</i> Ранний тремор / <i>Early tremor</i> Злокачественный нейролептический синдром / <i>Malignant neuroleptic syndrome</i>	Тардивная дискинезия / <i>Tardive dyskinesia</i> Поздняя акатизия / <i>Late akathisia</i> Поздний тремор / <i>Late tremor</i> Поздняя миоклония / <i>Late myoclonia</i> Поздние тики / <i>Late ticks</i>

Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Виды лекарственно-индуцированного экстрапирамидного синдрома (по данным [2])

Fig. 1. Types of drug-induced extrapyramidal syndrome (based on [2])

¹ Левин ОС, Иллариошкин СН, Голубев ВЛ. Экстрапирамидные синдромы. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2022.

² Там же.

³ World Health Organisation. International Drug Monitoring: The Role of National Centres. Technical Report Series No. 498. WHO; 1972.

нах достигает 36% [3, 4]. На распространенность АИП могут влиять модифицируемые и немодифицируемые факторы риска, включая генетическую предрасположенность, а также региональные особенности лекарственного обеспечения и приверженности практикующих психиатров к более частому использованию АП с высоким риском развития рассматриваемой неврологической НР [5]. Кроме того, актуальность проблемы АИП у пациентов с расстройствами шизофренического спектра объясняется быстрым темпом развития этой НР и ее несвоевременной диагностикой, что не позволяет провести своевременное лечение на ранних стадиях развития этой неврологической НР на фоне психофармакотерапии и приводит к увеличению сроков госпитализации, снижению или быстрой утрате трудоспособности, ухудшению качества жизни пациентов [5].

Отечественные [6] и зарубежные [7, 8] ассоциативные генетические исследования продемонстрировали, что предрасположенность к развитию АИП зависит от носительства вариативных аллелей полиморфизмов генов-кандидатов, кодирующих ключевые ферменты биотрансформации (метаболизма) АП, генов, кодирующих белки-транспортёры, осуществляющие эффлюкс (выведение) АП через гематоэнцефалический барьер из головного мозга в кровь,

а также генов, кодирующих мишени действия АП, прежде всего дофаминэргические рецепторы D2 и D3 типов (рис. 2) [2, 9].

В настоящее время наиболее изученными генетическими предикторами развития АИП считаются вариативные аллели генов, кодирующих первую фазу метаболизма (Р-окисления) АП в печени [10, 11], которые определяют пять метаболических фенотипов: распространенный (экстенсивный или нормальный) метаболизатор; промежуточный метаболизатор; медленный метаболизатор; быстрый метаболизатор; ультрабыстрый метаболизатор [12]. Кроме того, риск развития нейротоксических НР, к которым относится АИП, может быть ассоциирован и с носительством низкофункциональных/нефункциональных вариативных аллелей генов, кодирующих белки транспортёры [13]. У исследователей нет единого мнения о роли вариативных аллелей генов, кодирующих ключевые мишени (рецепторы, ферменты) действия АП [8, 9, 14].

Существующие классические подходы к диагностике АИП пока не включают результаты предиктивного фармакогенетического тестирования (ФГТ) [15, 16], отсутствуют также системы поддержки принятия решений (СППР) при АИП для неврологов и психиатров. Для улучшения процесса опроса пациентов с расстройствами шизофренического спектра

Фармакогенетика антипсихотиков <i>Pharmacogenetics of antipsychotics</i>		
Гены-кандидаты, кодирующие мишени действия антипсихотиков <i>Candidate genes encoding targets of antipsychotic effects</i>	Гены-кандидаты, кодирующие ферменты метаболизма антипсихотиков <i>Candidate genes encoding enzymes in antipsychotic metabolism</i>	Гены-кандидаты, кодирующие белки-транспортёры антипсихотиков <i>Candidate genes encoding antipsychotic transporter proteins</i>
DRD1 DRD2 DRD3 DRD4 5HTR2A HTR2C Другие / <i>Other</i>	CYP1A2 CYP3A4 CYP3A5 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 Другие / <i>Other</i>	ABCB1 ABCC1 ABCG2 Другие / <i>Other</i>

Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Гены-кандидаты, перспективные для фармакогенетического тестирования антипсихотиков первой и новых генераций

Fig. 2. Candidate genes with the potential for pharmacogenetic testing of first- and new-generation antipsychotics

в психиатрии помимо Международной классификации болезней (МКБ)^{4,5} рутинно используются рекомендации, представленные в «Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам» (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5)⁶, позволяющие получить более достоверную информацию как для постановки эффективного и точного диагноза психического расстройства, так и для диагностики НР (в том числе АИП). Кроме того, для диагностики АИП рекомендовано использовать неврологическое обследование, ориентированное на углубленное исследование очаговой симптоматики, характерной для поражения экстрапирамидной системы, и шкалы/опросники [17]. Для АИП характерна триада симптомов: мышечная ригидность, брадикинезия и тремор покоя (встречается редко). Ригидность вовлекает мышцы верхних и нижних конечностей, а также аксиальную мускулатуру. Пациенты предъявляют жалобы на жесткость (скованность) в мышцах. На ранней стадии АИП ригидность может осознаваться пациентом как боль, особенно в плече, нижней части спины. Также у пациентов с АИП может присутствовать постуральная неустойчивость, которая диагностируется путем толчковой пробы (пробы Тевенара), и флексорная поза (камптокормия)⁷.

В качестве вспомогательных методов диагностики АИП актуально использование валидных шкал и опросников [17]. Распространенными являются: шкала Симпсона–Ангуса (Simpson–Angus Scale, SAS) (пп. 1–9) [18], шкала оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Symptom Rating Scale, ESRS) (блок I, II, VI) [19], унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) (блок III, пп. 18–31) [20], шкала Хэн и Яра (H&Y Scale; оценка тяжести паркинсонизма от 0 до 5 стадии) [21], рейтинговая шкала Д.Д. Вебстера (Webster Scale) (пп. 1–10) [22] и рейтинговая шкала оценки паркинсонизма Р.Х. Майндхэма (Mindham Scale) (блоки I–V) [23]. Однако чувствительность и специфичность валидизированных шкал и опросников, применяющихся в психиатрической практике, могут быть недостаточными для оценки риска,

прогноза и ранней диагностики АИП неврологом-консультантом психиатрических медицинских учреждений [17].

Правильность и своевременность постановки диагноза АИП у пациентов с расстройствами шизофренического спектра могут быть улучшены с помощью разработки шкал оценки риска АИП, персонализированных алгоритмов диагностики АИП и СППР для практикующих врачей. Внедрение в клиническую практику новых прогностических и диагностических инструментов позволит персонализировано оценить риск и динамику развития АИП, аддитивное влияние негенетических и генетических предикторов на развитие этой неврологической НР, межлекарственные взаимодействия, необходимость проведения дополнительных обследований и корректировки лечения [15]. Такой персонализированный подход согласуется с принципами предиктивной, превентивной и персонализированной медицины⁸.

Цель работы – разработать шкалу оценки риска и персонализированный алгоритм диагностики антипсихотик-индуцированного паркинсонизма как наиболее распространенной и клинически значимой неврологической НР у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск информации о факторах риска и методах диагностики АИП проводили в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Springer, ClinicalKey, Google Scholar по ключевым словам и их комбинациям: «антипсихотик-индуцированный паркинсонизм», «лекарственно-индуцированный паркинсонизм», «антипсихотики», «риск развития», «диагностика», «шкалы», «фармакогенетическое тестирование», «терапевтический лекарственный мониторинг». Были проанализированы статьи, опубликованные в период с 15.12.2013 по 15.12.2023. Критерии включения: 1) полнотекстовые публикации, включая: оригинальные исследования, клинические случаи, систематические обзоры, метаанализы, Кокрейновские обзоры; 2) язык публикаций: русский, английский; 3) соответствие публикаций цели насто-

⁴ Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). <https://mkb-10.com/>

⁵ ICD-11 for mortality and morbidity statistics. <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en>

⁶ American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>

⁷ Николаева ТЯ, Шнайдер НА, Попова ТЕ, Таппахов АА, Сапронова МР. Паркинсонизм: клиника, диагностика, лечение: учебное пособие. Якутск: Изд-во СВФУ; 2017.

⁸ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.04.2018 № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины».

ящего исследования; 4) клинические исследования с участием пациентов с расстройствами шизофренического спектра и АИП.

Критерии исключения: 1) тезисы конференций, постеры, аннотации публикаций без доступа к полной версии; 2) публикации на других иностранных языках, кроме английского; 3) оригинальные исследования на животной модели АИП; 4) статьи, опубликованные ранее декабря 2013 г.; 5) оригинальные статьи с сомнительными данными или выполненные на небольшой выборке пациентов ($n < 30$).

Кроме того, были использованы данные ранее опубликованного нами систематического обзора наиболее часто используемых шкал и опросников для диагностики АИП (SAS, ESRS, UPDRS, H&Y Scale, Webster Scale, Mindham Scale), в котором были проанализированы возможности и ограничения этих диагностических инструментов, включая такие характеристики, как продолжительность тестирования, степень достоверности оценки клинических проявлений АИП, возможность оценки факторов риска (предикторов) АИП, возможность оценки скорости развития АИП [17]. Продemonстрировано, что шкалы SAS, ESRS, UPDRS, H&Y Scale, Webster Scale, Mindham Scale не могут обеспечить оценку риска АИП и улучшить скрининг АИП на ранних стадиях развития [9]. Кроме того, эти шкалы и опросники не позволяют оценить аддитивный вклад генетических и негенетических факторов риска развития АИП, выявить клинические особенности (формы АИП, включая акинетико-ригидную, смешанную и дрожательную), а также не позволяют оценить особенности течения и скорость прогрессирования АИП. Проанализированные шкалы не учитывают результаты современных методов лабораторной диагностики АИП, а в опросники эти показатели не включаются априори. Кроме того, использование ранее предложенных шкал и опросников трудозатратно для практикующих неврологов и психиатров, и в ряде случаев у врачей могут возникнуть сложности в интерпретации полученных результатов.

Результаты анализа шкал и опросников для диагностики АИП, а также результаты собственных исследований по инициативным темам «Изучение влияния генетической вариативности рецепторов дофамина 2 и 3 типов на возникновение нежелательных реакций экстрапирамидного спектра» (номер государственной регистрации АААА-А16-116091550002-2, протокол Проблемной комиссии от 26.10.2021

№ 9/2021) и «Антипсихотик-индуцированные экстрапирамидные нарушения: клинические и генетические предикторы» (протокол Проблемной комиссии от 26.10.2021 № 9/2021), проведенных на базе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, легли в основу разработки авторской шкалы оценки риска АИП (рискометра) и алгоритма персонализированной диагностики АИП. Настоящий этап исследования выполнен в рамках государственного задания Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации (XSOZ 2024 0012).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного анализа данных литературы установлено, что пациенты пожилого возраста более подвержены риску развития АИП, а у женщин АИП развивается в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами [24–26]. Генетическая теория АИП развивается уже более 40 лет. На основе данных ранее проведенных ассоциативных генетических исследований продемонстрировано, что риск развития АИП повышается у пациентов — носителей генетических полиморфизмов (однонуклеотидных вариантов и tandemных повторов) широкого круга генов-кандидатов, включая: rs1799732, rs1800497, rs6275 гена *DRD2*; rs167771 гена *DRD3*; rs4680 гена *COMT*; rs6311 гена *5HTR2A*; rs6318, rs3813929 гена *HTR2C*; rs2179652, rs2746073, rs4606, rs1819741, rs1152746, rs1933695 гена *RGS2*; rs4795390 гена *PPP1R1B*; rs6265 гена *BDNF*; rs12678719 гена *ZFPM2*; rs938112 гена *LSMAP*; rs2987902 гена *ABL1*; HLA-B44 гена *HLAB*; rs16947, rs1135824, rs3892097, rs2837173, rs5030867, rs5030865, rs1065852, rs5030863, rs5030862, rs28371706, rs28371725 и rs1080983 гена *CYP2D6* [9, 27]. Среди модифицируемых факторов риска АИП выделяют характеристики АП [3, 28] и сопутствующие заболевания [3, 26, 29–32] (рис. 3).

В рамках лабораторной диагностики АИП актуально определение уровня гомованилиновой кислоты или 3-метокси-4-гидроксифенилуксусной кислоты (ГМК), ФГТ и терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) [2].

Определение уровня ГМК в ликворе и моче — высокоэффективный метод лабораторной и дифференциальной диагностики АИП и болезни Паркинсона. ГМК представляет собой основной продукт обмена катехоламинов, в том числе дофамина, и ранее предложена в качестве

Факторы риска развития антипсихотик-индуцированного паркинсонизма <i>Risk factors for antipsychotic-induced parkinsonism</i>	
Немодифицируемые <i>Non-modifiable</i>	Модифицируемые <i>Modifiable</i>
• Возраст >60 лет / <i>Age >60 years</i> • Женский пол (ж:м = 2:1) / <i>Female sex (f:m = 2:1)</i> • Генетическая предрасположенность / <i>Genetic predisposition</i>	• Характеристика терапии антипсихотиками / <i>Characteristics of antipsychotic therapy</i>: - длительность приема / <i>duration of treatment</i>; - поколение антипсихотика (чаще I поколения) / <i>antipsychotic generation (usually, first-generation antipsychotics)</i>; - высокие суточные дозы / <i>high daily doses</i>; - политерапия антипсихотиками / <i>antipsychotic polytherapy</i> • Случаи антипсихотик-индуцированного паркинсонизма в анамнезе / <i>History of antipsychotic-induced parkinsonism</i> • Экстрапирамидный синдром иной этиологии / <i>Extrapyramidal syndrome of other aetiology</i> • Черепно-мозговая травма в анамнезе / <i>History of traumatic brain injury</i> • Наличие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) в анамнезе / <i>History of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)</i> • Деменция в анамнезе у пациентов пожилого возраста / <i>History of dementia in elderly patients</i> • Инсульт (ишемический, геморрагический) в анамнезе / <i>History of stroke (ischaemic, haemorrhagic)</i>

Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 3. Факторы риска развития антипсихотик-индуцированного паркинсонизма

Fig. 3. Risk factors for antipsychotic-induced parkinsonism

специфического и высоко чувствительного биомаркера АИП [33]. На старте терапии АП уровень ГМК в ликворе кратковременно повышается в случае развития острого/подострого АИП. Однако на фоне хронической терапии АП уровень ГМК в ликворе (в норме 1,4–8,8 мг/мл) может снижаться из-за развития толерантности к АП. Поэтому важно проводить исследование уровня ГМК на старте терапии АП. В связи с тем что люмбальная пункция является инвазивной процедурой [33], предложены малоинвазивные и неинвазивные методы исследования ГМК [34]. Наиболее удобным в рамках клинической практики является исследование уровня ГМК в суточной моче (в норме 0–15 мг/сут).

Чувствительный и информативный метод молекулярно-генетической диагностики для прогноза и профилактики АИП – ФГТ, которое позволяет исследовать носительство вариативных аллелей генов-кандидатов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику АП, а также генов – мишеней действия АП (рис. 2) [35]. Результаты прореактивного (предиктивно-го) ФГТ позволяют определить, в какую группу риска развития АИП (низкий, средний, высокий) входит конкретный пациент, и выбрать персо-

нализованную стратегию профилактики АИП. Результаты реактивного ФГТ могут помочь уточнить причины развития АИП и выбрать персонализированную стратегию коррекции этой неврологической НР [36].

Другим лабораторным методом диагностики является ТЛМ, который позволяет исследовать уровень АП и/или его активного метаболита(ов) в сыворотке/плазме крови. Наиболее информативно проведение ТЛМ в трех точках: 1-я точка – до приема АП во время максимального снижения стационарной концентрации АП в крови, непосредственно перед очередным введением этого ЛС; 2-я точка – на концентрационном максимуме АП (пиковая концентрация АП), который измеряют, как правило, спустя 2–3 ч после перорального приема, или спустя 1 ч после внутримышечной инъекции ЛС, или через 30 мин после внутривенного введения ЛС; 3-я точка – перед вторым приемом АП (при приеме АП 2 раза/сут), где определяется остаточная концентрация ЛС [37–43]. Для определения взаимосвязи между развитием АИП и концентрацией АП в крови полученные показатели ТЛМ сравнивают с данными таблиц терапевтической пороговой концентрации АП (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендованный уровень терапевтического лекарственного мониторинга с учетом терапевтической пороговой концентрации антипсихотиков в сыворотке крови (по данным [44] с изм.)

Table 1. Levels of recommendation for therapeutic drug monitoring based on therapeutic thresholds for antipsychotic serum concentrations (adapted from [44])

Название антипсихотического препарата <i>Antipsychotic agent</i>	Терапевтическая пороговая концентрация (мкг/л) <i>Therapeutic threshold concentration (µg/L)</i>	Уровень рекомендации терапевтического лекарственного мониторинга* <i>Level of recommendation for therapeutic drug monitoring*</i>
Азенапин / <i>Asenapine</i>	1–5	4
Амисульприд / <i>Amisulpride</i>	100–320	1
Арипипразол / <i>Aripiprazole</i>	100–350	2
Брексипипразол / <i>Brexipiprazole</i>	40–140	3
Галоперидол / <i>Haloperidol</i>	5–15	1
Зипрасидон / <i>Ziprasidone</i>	50–200	2
Зотепин / <i>Zotepine</i>	10–150	3
Илоперидон / <i>Iloperidone</i>	15–40	3
Карипразин / <i>Cariprazine</i>	10–20	3
Кветиапин / <i>Quetiapine</i>	100–500	2
Клозапин / <i>Clozapine</i>	350–600	1
Луразидон / <i>Lurasidone</i>	15–40	3
Оланзапин / <i>Olanzapine</i>	20–80	1
Палиперидон / <i>Paliperidone</i>	20–60	2
Рисперидон / <i>Risperidone</i>	20–60	2
Сертиндол / <i>Sertindole</i>	50–100	2
Хлорпромазин / <i>Chlorpromazine</i>	30–300	2

Таблица модифицирована авторами / The table is modified by the authors

* Уровни рекомендаций: 1 — настоятельно рекомендуется, установлен терапевтический диапазон; 2 — рекомендовано; 3 — возможно использование; 4 — вероятно полезно использование.

* Levels of recommendation: 1, strongly recommended (established therapeutic range); 2, recommended; 3, useful; 4, probably useful.

Американская психиатрическая ассоциация (American Psychiatric Association)⁹ рекомендует с целью профилактики и диагностики ранних проявлений АИП у пациентов с расстройствами шизофренического спектра проведение ТЛМ для исключения высоких концентраций АП в крови каждые 3–12 мес. в зависимости от индивидуальных (персональных) факторов риска: фенотип (медленный или промежуточный метаболитатор и/или медленный транспортер) [45] и поколения назначенного АП. При назначении АП первого поколения рекомендуется проведение ТЛМ каждые 6 мес., а при применении АП новых поколений — каждые 12 мес. Частоту проведения ТЛМ в рамках скрининга АИП следует увеличить в 2 раза у пожилых пациентов и пациентов с фенотипом «медленный метаболитатор» [46].

На основе результатов изучения данных о модифицируемых и немодифицируемых факторах риска развития АИП [3, 24–26, 28–32] нами раз-

работана авторская шкала оценки риска (рискометр) АИП (табл. 2). Интерпретация результатов была проведена с использованием шкалы перцентилей (Гальтон, 1885) [47], где низкий риск оценивался от 0 до 25%, средний риск — от 26 до 75%, высокий риск — от 76 до 100%.

Тип ФГТ может влиять на стратегию ведения пациентов с расстройствами шизофренического спектра, получающими АП, прежде всего на прогнозирование, профилактику и диагностику АИП у конкретного пациента [48]. С учетом этого нами были разработаны два варианта персонализированного алгоритма диагностики АИП в зависимости от типа проводимого ФГТ (табл. 3): прореактивного (рис. 4) или реактивного (рис. 5).

Отличия предложенных нами вариантов персонализированного алгоритма диагностики АИП в следующем. Реактивное ФГТ назначают после развития АИП на фоне приема

⁹ American Psychiatric Association. <https://www.psychiatry.org/>

Таблица 2. Шкала оценки риска (рискометр) антипсихотик-индуцированного паркинсонизма**Table 2.** Risk assessment scale (riskometer) for antipsychotic-induced parkinsonism

Фактор риска (предиктор) <i>Risk factor (predictor)</i>	Критерий оценки (балл) <i>Evaluation criterion (score)</i>
Пол пациента / <i>Patient sex</i> • мужской / <i>male</i> • женский / <i>female</i>	0 1
Возраст пациента / <i>Patient age</i> • моложе 60 лет / <i>under 60 years old</i> • 60 лет и старше / <i>over 60 years old</i>	0 1
Наличие экстрапирамидного синдрома у родителей пациента <i>History of extrapyramidal syndrome in the patient's parents</i>	1
Наличие АИП при ранее назначаемой АП-терапии или препаратов других фармакологических групп <i>History of AIP associated with previously prescribed APs or products from other pharmacological classes</i>	1
Наличие экстрапирамидного синдрома иной этиологии (в том числе на фоне болезни Паркинсона, гепатолентикулярной дегенерации) <i>History of extrapyramidal syndrome of other aetiology (including associated with Parkinson's disease, hepatolenticular degeneration)</i>	1
Черепно-мозговая травма в анамнезе / <i>History of traumatic brain injury</i> • отсутствует / <i>absent</i> • присутствует / <i>present</i>	0 1
Наличие деменции в анамнезе / <i>History of dementia</i> • дебют в возрасте до 60 лет / <i>debut before the age of 60 years</i> • дебют в возрасте после 60 лет / <i>debut after the age of 60 years</i>	0 1
Инсульт в анамнезе / <i>History of stroke</i> • отсутствие инсульта (ишемического, геморрагического) в анамнезе / <i>no history of stroke (ischaemic, haemorrhagic)</i> • наличие инсульта (ишемического, геморрагического) в анамнезе / <i>history of stroke (ischaemic, haemorrhagic)</i>	0 1
СПИД в анамнезе / <i>History of AIDS</i> • отсутствует / <i>absent</i> • присутствует / <i>present</i>	0 1
Прием АП / <i>AP use by the patient</i> • пациент АП не принимает / <i>no APs</i> • пациент принимает АП новых генераций / <i>new-generation APs</i> • пациент принимает АП первой генерации / <i>first-generation APs</i>	0 1 2
Синдром «кролика» (орофациальный тремор) / <i>Rabbit syndrome (orofacial tremor)</i> • отсутствует / <i>absent</i> • присутствует / <i>present</i>	0 1
Брадикинезия и гипокинезия / <i>Bradykinesia and hypokinesia</i> • отсутствуют / <i>absent</i> • минимальная замедленность движений / <i>minimal slowness of movement</i> • небольшое, но очевидное замедление движений или уменьшение их амплитуды / <i>slight but obvious slowness or decreased amplitude of movement</i> • умеренная замедленность движений / <i>moderate slowness</i> • выраженная замедленность движений / <i>severe slowness</i>	0 1 2 3 4
Мышечная ригидность / <i>Muscle rigidity</i> : • отсутствует / <i>absent</i> • легкая ригидность или определяемая лишь при разнонаправленных движениях / <i>slight rigidity or rigidity detectable only with multidirectional movements</i> • легкая или умеренная ригидность / <i>mild or moderate rigidity</i> • выраженная ригидность, но возможен полный объем движений / <i>marked rigidity with full range of motion</i> • тяжелая ригидность / <i>severe rigidity</i>	0 1 2 3 4
Мышечный тонус / <i>Muscle tone</i> • в норме / <i>normal</i> • гипотонус / <i>hypotonia</i> • гипертонус по экстрапирамидному типу / <i>extrapyramidal hypertonia</i> • гипертонус по пирамидному типу / <i>pyramidal hypertonia</i> • гипертонус по смешанному типу / <i>mixed hypertonia</i>	0 1 2 3 4

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Фактор риска (предиктор) <i>Risk factor (predictor)</i>	Критерий оценки (балл) <i>Evaluation criterion (score)</i>
Постуральная неустойчивость / <i>Postural instability</i> • отсутствует / <i>absent</i> • ретропульсия, но пациент самостоятельно восстанавливает равновесие / <i>retropulsion is present, but the patient independently restores balance</i> • пациент не может сохранять равновесие самостоятельно, без поддержки падает / <i>the patient cannot maintain balance independently and falls without support</i> • выражена неустойчивость, пациент теряет равновесие спонтанно / <i>instability is pronounced; the patient loses balance spontaneously</i> • пациент не может стоять без посторонней помощи / <i>the patient cannot stand without assistance</i>	0 1 2 3 4
Тремор покоя / <i>Resting tremor</i> • отсутствует / <i>absent</i> • незначительный и непостоянный тремор / <i>insignificant and transient tremor</i> • постоянный тремор небольшой амплитуды или периодический тремор средней амплитуды / <i>constant tremor of small amplitude or periodic tremor of medium amplitude</i> • почти постоянный тремор средней амплитуды / <i>almost constant tremor of medium amplitude</i> • почти постоянный тремор большой амплитуды / <i>almost constant tremor of large amplitude</i>	0 1 2 3 4
Тремор действия или постуральный / <i>Action or postural tremor:</i> • отсутствует / <i>absent</i> • легкий тремор действия / <i>slight action tremor</i> • тремор действия средней амплитуды / <i>action tremor of medium amplitude</i> • сочетание тремора действия и постурального тремора средней амплитуды / <i>combination of action tremor and postural tremor of medium amplitude</i> • тремор действия большой амплитуды, мешает приему пищи / <i>action tremor of large amplitude, interfering with food intake</i>	0 1 2 3 4
Проявления экстрапирамидного синдрома / <i>Manifestations of extrapyramidal syndrome</i> • односторонние проявления / <i>unilateral manifestations</i> • двусторонние проявления / <i>bilateral manifestations</i>	0 1
Констипация / <i>Constipation:</i> • отсутствует / <i>absent</i> • присутствует / <i>present</i>	0 1
Суточный уровень (экскреция) гомованилиновой кислоты в моче / <i>Daily urine level (excretion) of homovanillic acid</i> • ниже 15 мг/сут / <i>below 15 mg/day</i> • выше 15 мг/сут / <i>above 15 mg/day</i>	0 1
Результаты ФГТ для прогнозирования скорости метаболизма АП с печеночным или преимущественно печеночным путем биотрансформации [10, 12] / <i>PGx testing results for predicting the rate of metabolism of APs that undergo hepatic or primarily hepatic biotransformation</i> • быстрый метаболизатор / <i>fast metaboliser</i> • экстенсивный (распространенный) метаболизатор / <i>extensive (normal) metaboliser</i> • промежуточный метаболизатор / <i>intermediate metaboliser</i> • медленный метаболизатор / <i>poor metaboliser</i>	-1 0 1 2
Результаты ФГТ для прогнозирования скорости эффлюкса АП (выведение лекарства из головного мозга в кровь [13]) / <i>PGx testing results for predicting the rate of AP efflux (removal of the medicine from the brain to blood)</i> • быстрый транспортер / <i>fast transporter</i> • экстенсивный (распространенный) транспортер / <i>extensive (normal) transporter</i> • промежуточный транспортер / <i>intermediate transporter</i> • медленный транспортер / <i>poor transporter</i>	-1 0 1 2

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. Уровень гомованилиновой кислоты определяется при дебюте антипсихотик-индуцированного паркинсонизма (АИП). ФГТ — фармакогенетическое тестирование, АП — антипсихотик.

Интерпретация результатов:

0–11 баллов — низкий риск развития АИП (возможный АИП);

12–32 балла — средний риск развития АИП (вероятный АИП);

33–43 балла — высокий риск развития АИП (определенный АИП).

Note. The level of homovanillic acid is determined at the onset of antipsychotic-induced parkinsonism (AIP). PGx, pharmacogenetic testing; AP, antipsychotic agent.

Interpretation of results:

0–11 points, low risk of AIP (possible AIP);

12–32 points, medium risk of AIP (probable AIP);

33–43 points, high risk of AIP (definite AIP).

Таблица 3. Типы фармакогенетического тестирования**Table 3.** Types of pharmacogenetic testing

Параметр <i>Parameter</i>	Фармакогенетическое тестирование <i>Pharmacogenetic testing</i>	
	Прореактивное <i>Pro-reactive</i>	Реактивное <i>Reactive</i>
Тип исследования <i>Type of testing</i>	Прогностическое или предиктивное исследование носительства аллелей риска генов-кандидатов, ассоциированных с нарушением фармакокинетики и/или фармакодинамики лекарственного средства <i>Prognostic or predictive testing for carriage of risk alleles of candidate genes associated with impaired pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of a medicinal product</i>	Подтверждающее исследование носительства аллелей риска генов-кандидатов, ассоциированных с нарушением фармакокинетики и/или фармакодинамики лекарственного средства <i>Confirmatory testing for carriage of risk alleles of candidate genes associated with impaired pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of a medicinal product</i>
Время проведения исследования <i>Time of testing</i>	Рекомендовано проведение до назначения лекарственного средства или на старте терапии (на стадии титрации дозы). Проводится ДО развития нежелательных лекарственных реакций <i>Recommended before prescribing or when starting therapy (at the dose titration stage). Carried out BEFORE the development of adverse drug reactions</i>	Рекомендовано проведение после назначения лекарственного средства или после старта терапии (после стадии титрации дозы). Проводится ПОСЛЕ развития нежелательных лекарственных реакций <i>Recommended after prescribing or starting therapy (after the dose titration stage). Carried out AFTER the development of adverse drug reactions</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

одного или нескольких АП и/или при повышении уровня принимаемого АП в крови выше верхней границы терапевтического коридора по данным ТЛМ или при повышении уровня ГМК в моче. Использование этого варианта алгоритма [15, 49] может быть полезно для диагностики и коррекции АИП, а также для выбора дозы принимаемого АП или замены принимаемого АП на альтернативный АП с меньшим индивидуальным (персональным) риском АИП, но не позволяет провести профилактические мероприятия до развития АИП.

Вариант алгоритма с использованием прореактивного ФТГ, напротив, позволяет оценить риск АИП и провести профилактические мероприятия до назначения АП или на стадии титрования дозы до проведения ТЛМ как у naïve пациента, так и у пациентов с наличием в анамнезе случаев развития НР при приеме ЛС других фармакологических групп. Это дает возможность лечащему врачу своевременно и персонализировано принимать меры по профилактике АИП у пациентов, относящихся к группам среднего и высокого риска развития этой неврологической НР. Профилактические мероприятия могут включать отказ от назначения конкретного АП, метаболизм которого у пациента значительно замедлен (медленный метаболизатор — группа высокого риска), или снизить дозу этого АП в случае умеренного снижения его метаболизма (промежуточный метаболизатор — группа среднего риска). Таким образом, этот вари-

ант алгоритма является наиболее полезным для прогноза и профилактики АИП как с клинической точки зрения (снижение частоты и тяжести АП-индуцированных НР), так и с экономической точки зрения (снижение затрат на терапию вследствие снижения суточной дозы АП на 25 и 50% у пациентов с фармакогенетическим профилем промежуточного и медленного метаболизатора соответственно, и уменьшение затрат на назначение ЛС — корректоров АИП).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безопасность и риск применения АП при лечении расстройств шизофренического спектра во многом определяются их возможностью индуцировать нейротоксические НР, в первую очередь АИП. Разработанная авторами шкала оценки риска (рискометр) АИП может помочь лечащему врачу персонализированно назначить антипсихотическую терапию с минимально возможным риском развития рассматриваемой неврологической НР у конкретного пациента. Данная шкала включает наиболее значимые факторы риска АИП, а также современные возможности лабораторной диагностики. Представленный рискометр прост в использовании, не занимает много времени в реальной клинической практике и может быть включен в электронную историю болезни пациента медицинских учреждений психиатрического профиля.

Представлен алгоритм персонализированной диагностики АИП, включающий два

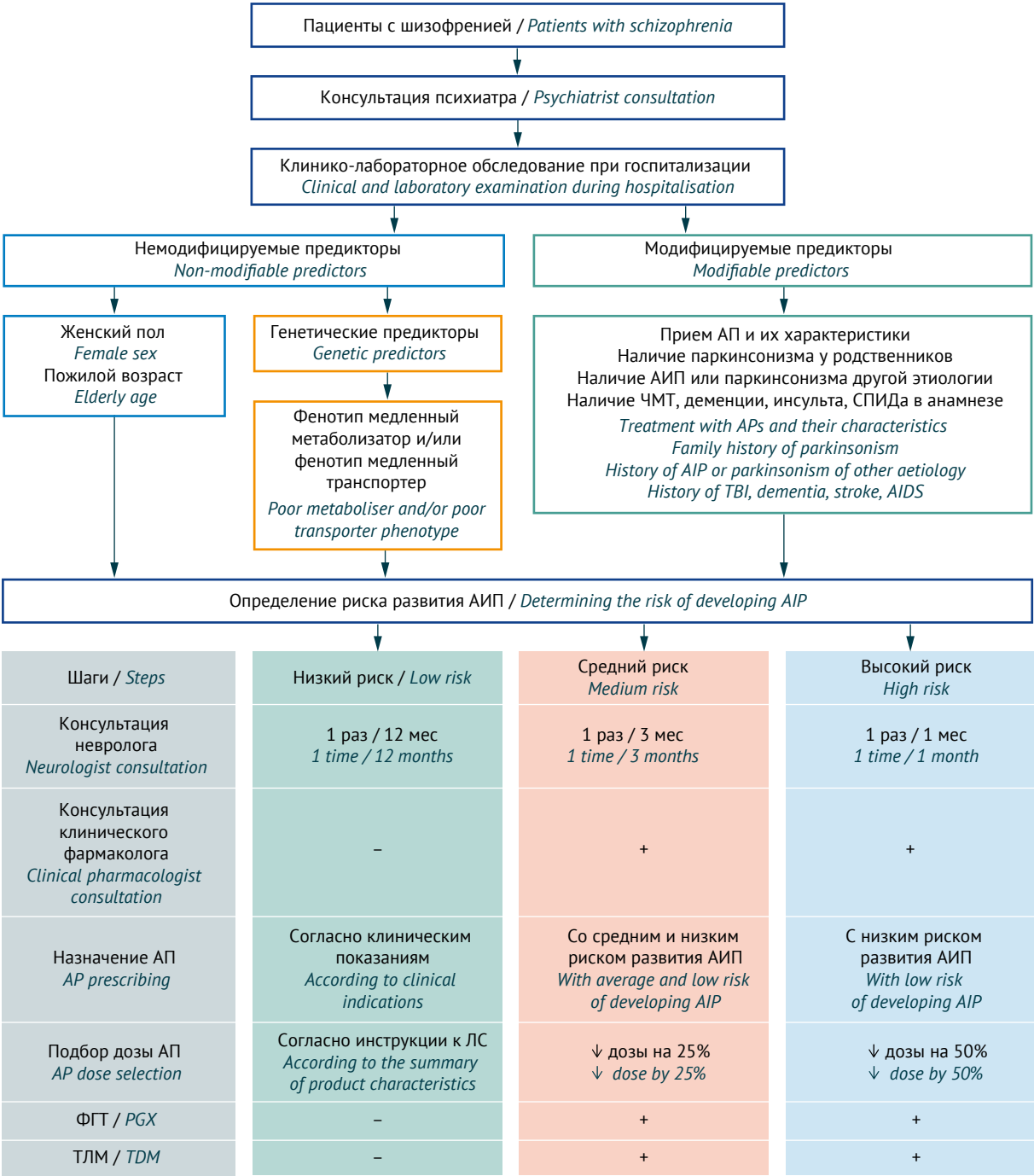


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 4. Алгоритм персонализированной диагностики антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с расстройствами шизофренического спектра с использованием прореактивного фармакогенетического тестирования. ФГТ — фармакогенетическое тестирование; АП — антипсихотик; АИП — антипсихотик-индуцированный паркинсонизм; ЧМТ — черепно-мозговая травма; ЛС — лекарственное средство; ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг; «+» — использование показано; «-» — использование не показано

Fig. 4. Algorithm for personalised diagnosis of antipsychotic-induced parkinsonism in patients with schizophrenia spectrum disorders based on pro-reactive pharmacogenetic testing. PGx, pharmacogenetic testing; AP, antipsychotic agent; AIP, antipsychotic-induced parkinsonism; TDM, therapeutic drug monitoring; +, recommended; -, not recommended

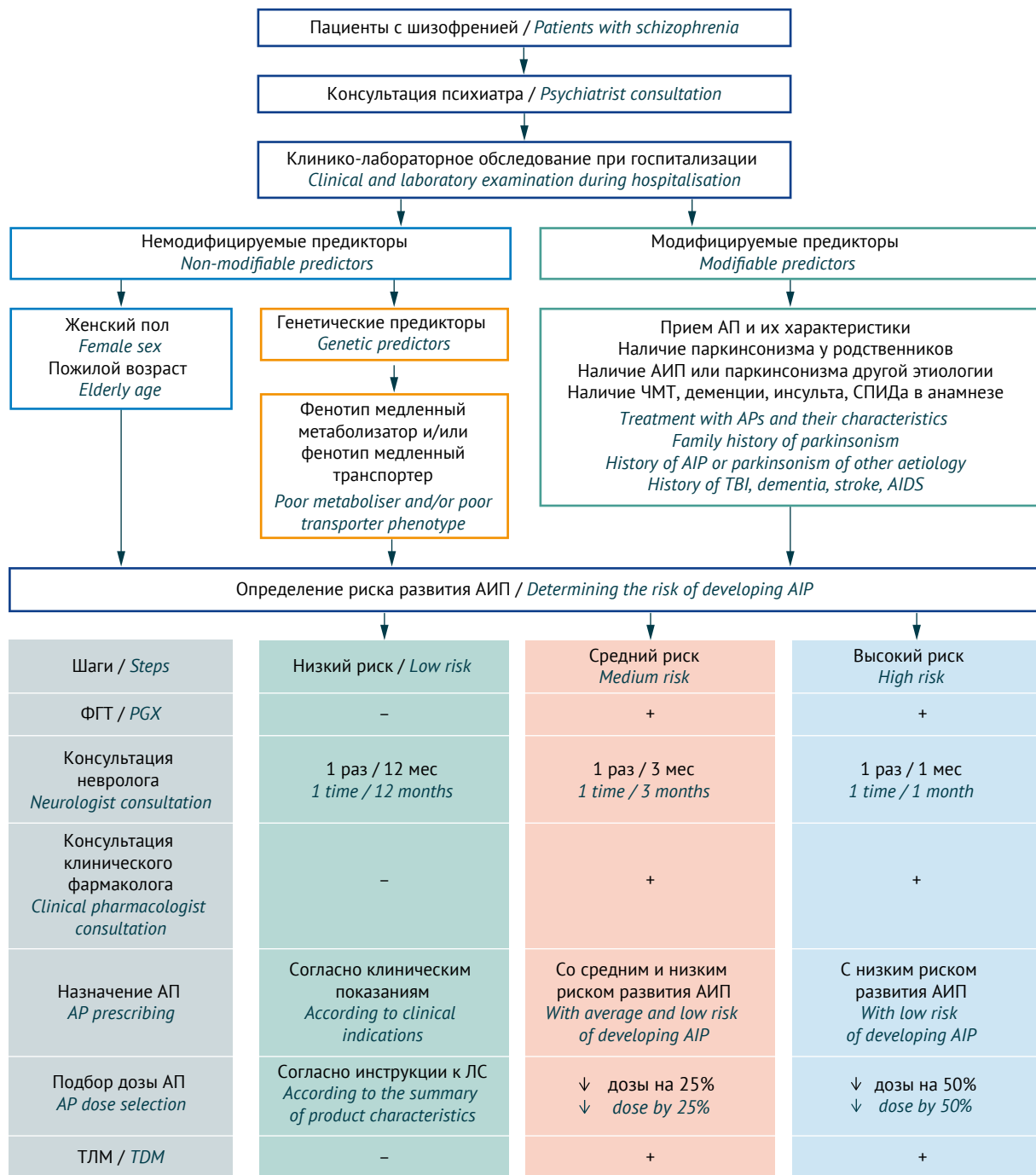


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 5. Алгоритм персонализированной диагностики антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с расстройствами шизофренического спектра с использованием реактивного фармакогенетического тестирования. ФГТ – фармакогенетическое тестирование; АП – антипсихотик; АИП – антипсихотик-индуцированный паркинсонизм; ЧМТ – черепно-мозговая травма; ЛС – лекарственное средство; ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг; «+» – использование показано; «–» – использование не показано

Fig. 5. Algorithm for personalised diagnosis of antipsychotic-induced parkinsonism in patients with schizophrenia spectrum disorders based on reactive pharmacogenetic testing. PGx, pharmacogenetic testing; AP, antipsychotic agent; AIP, antipsychotic-induced parkinsonism; TDM, therapeutic drug monitoring; +, recommended; –, not recommended

варианта в зависимости от времени проведения ФГТ (до развития АИП — преактивное ФГТ, после развития АИП — реактивное ФГТ). Наиболее перспективным в плане прогнозирования, профилактики и диагностики АИП является использование прореактивного ФГТ, учитывая возможность получения всех необходимых данных на старте психофармакотерапии. Использование реактивного ФГТ, которое назначается после развития АИП, также может быть актуально для дальнейшей персонализированной коррекции терапии в связи с появлением возможности выбора наиболее безопасного АП и его дозы, а также (в случае

политерапии или комбинированной терапии) выбора нескольких АП и психотропных ЛС других фармакологических групп (антидепрессантов, нормотимиков, анксиолитиков) с учетом генетически детерминированных особенностей их метаболизма и межлекарственного взаимодействия у конкретного пациента.

Разработка и внедрение в реальную клиническую практику новых инструментов для оценки риска профилактики и диагностики АИП могут обеспечить повышение качества специализированной неврологической и психиатрической помощи пациентам с расстройствами шизофренического спектра.

Литература / References

1. Левин ОС, ред. *Экстрапирамидные расстройства — вчера, сегодня, завтра*. М.: МЕДпресс-информ; 2015. Levin OS, ed. *Extrapyramidal disorders — yesterday, today, tomorrow*. Moscow: MEDpress-inform; 2015 (In Russ.).
2. Шнайдер НА, Вайман ЕЭ, Незнанов НГ, Насырова РФ. *Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств*. СПб: Издательство ДЕАН; 2022. Shnayder NA, Vaiman EE, Neznanov NG, Nasyrova RF. *Pharmacogenetics of antipsychotic-induced extrapyramidal disorders*. St Petersburg: DEAN Publishing House; 2022 (In Russ.).
3. Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(1):96–103. Vaiman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Drug-induced parkinsonism. *Social and Clinical Psychiatry*. 2021;31(1):96–103 (In Russ.). EDN: [MWEAHI](https://doi.org/10.3390/genes14051085)
4. Mentzel CL, Bakker PR, van Os J, Drukker M, Matroos GE, Tijsen MAJ, vanHarten PN. Blink rate is associated with drug-induced parkinsonism in patients with severe mental illness but does not meet requirements to serve as a clinical test: The Curacao extrapyramidal syndromes study XIII. *J Negat Results Biomed*. 2017;16(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12952-017-0079-y>
5. Левин ОС. Диагностика и лечение экстрапирамидных гиперкинезов. *Лечащий врач*. 2005;(6):20–6. Levin OS. Diagnosis and treatment of extrapyramidal hyperkineses. *Lechaschi Vrach Journal*. 2005;(6):20–6 (In Russ.).
6. Иванова СА, Алифиров ВМ, Жукова ИА, Бойко АС, Федоренко ОЮ, Бокан Н.А. Ассоциация DRD3 гена с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):71–4. Ivanova SA, Alifirova VM, Zhukova IA, Boiko AS, Fedorenko OY, Zhukova NG, Bokhan NA. The association of the DRD3 gene with Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(5):71–4 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165171-74>
7. Koning JP, Vehof J, Burger H, Wilffert B, Al Hadithy A, Alizadeh B, et al. Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) investigators. Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;219(3):727–36. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2394-1>
8. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Strengman E, Al Hadithy AF, Wilffert B, et al. Genetic variation and the risk of haloperidol-related parkinsonism in elderly patients: a candidate gene approach. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(3):405–10. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182902708>
9. Vaiman EE, Shnayder NA, Novitsky MA, Dobrodeeva VS, Goncharova PS, Bochanova EN, et al. Candidate genes encoding dopamine receptors as predictors of the risk of antipsychotic-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Biomedicine*. 2021;9:879. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9080879>
10. Shnayder NA, Abdyrahmanova AK, Nasyrova RF. Oxidation of antipsychotics. *Encyclopedia*. 2022;2:974–89. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia2020064>
11. Preskorn SH. Drug-drug interactions (DDIs) in psychiatric practice, Part 9: Interactions mediated by drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes. *J Psychiatr Pract*. 2020;26(2):126–34. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000458>
12. Шнайдер НА, Хасанова АК, Насырова РФ. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль окисления. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(1):15–30. Shnayder NA, Khasanova AK, Nasyrova RF. First phase of antipsychotic metabolism in the liver: The role of oxidation. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2022;(1):15–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-1-15-30>
13. Nasyrova RF, Shnayder NA, Osipova SM, Khasanova AK, Efremov IS, Al-Zamil M, et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: Role of transport proteins. *Genes*. 2023;14:1085. <https://doi.org/10.3390/genes14051085>
14. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence. *Schizophr Res*. 2013;149(1–3):1–14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.035>
15. Насырова РФ, Добродеева ВС, Скопин СД, Шнайдер НА, Незнанов НГ. Проблемы и перспективы внедрения фармакогенетического тестирования в реальной клинической практике в Российской Федерации. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2020;(3):6–12. Nasyrova RF, Dobrodeeva VS, Skopin SD, Shnayder NA, Neznanov NG. Problems and prospects for the implementation of pharmacogenetic testing in real clinical practice in the Russian Federation. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020;(3):6–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-01-2003-01>
16. Костюк ГП, Захарова НВ, Резник АМ, Суркова ЕИ, Ильинский ВВ. Перспективы применения фармакогенетических тестов в психиатрии и неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):131–5. Kostyuk GP, Zakharova NV, Reznik AM, Surkova EI, Ilinsky VV. Perspectives of the use of pharmacogenetic tests in neurology and psychiatry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9):131–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119091131>
17. Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Методы диагностики лекарственно-индуцированного паркинсонизма: обзор отечественной и зарубежной литературы. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020;4(109):64–72. Vaiman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Diagnostic methods for drug-induced parkinsonism: A review of Russian and foreign literature. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;4(109):64–72 (In Russ.). [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72)

18. Temmingh HS, van den Brink W, Howells F, Sibeko G, Stein DJ. Methamphetamine use and antipsychotic-related extrapyramidal side-effects in patients with psychotic disorders. *J Dual Diagn*. 2020;16(2):208–17.
<https://doi.org/10.1080/15504263.2020.1714099>
19. Chouinard G, Cosci F, Chouinard VA, Alphs L. The Extrapyramidal Symptom Rating Scale and its abbreviated version: A critical review of clinimetric properties. *Psychother Psychosom*. 2023;92(6):359–66.
<https://doi.org/10.1159/000535113>
20. Martínez-Martin P, Rodríguez-Blázquez C, Mario Alvarez, Arakaki T, Arillo VC, Chaná P, et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(1):50–4.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.10.026>
21. Opara J, Matecki A, Matecka E, Socha T. Motor assessment in Parkinson's disease. *Ann Agric Environ Med*. 2017;24(3):411–5.
<https://doi.org/10.5604/12321966.1232774>
22. Kapoor S, Saluja A, Margekar SL, Agarwal M, Mondal S, Dhamija RK. Neurogenic supine hypertension and cardiovascular autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol*. 2023;26(1):33–8.
https://doi.org/10.4103/aian.aian_476_22
23. Bersani G, Grispi A, Marini S, Pasini A, Valducci M, Ciani N. 5-HT₂ antagonist ritanserin in neuroleptic-induced parkinsonism: A double-blind comparison with orphenadrine and placebo. *Clin Neuropharmacol*. 1990;13(6):500–6.
<https://doi.org/10.1097/00002826-199012000-00003>
24. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: Incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol*. 1984;16(3):278–82.
<https://doi.org/10.1002/ana.410160303>
25. Kennedy PF, Hershon HI, McGuire RJ. Extrapyramidal disorders after prolonged phenothiazine therapy. *Br J Psychiatry*. 1971;118(546):509–18.
26. Левин ОС, Шиндряева НН, Аникина МА. Лекарственный паркинсонизм. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012;8:69–74. EDN: PDXMSD
27. Levin OS, Shindryaeva NN, Anikina MA. Drug-induced parkinsonism. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;8:69–74 (In Russ.).
28. Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова Р.Ф. Гены-кандидаты развития антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с шизофренией. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2021;57(4):15–35.
29. Vaiman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Candidate genes of the development of antipsychotic-induced parkinsonism in patients with schizophrenia. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2021;55(4):15–35 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-57-4-15-35>
30. Micheli FE, Cersosimo MG. Drug-induced parkinsonism. *Handb Clin Neurol*. 2007;84:399–416.
[https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)84051-6](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)84051-6)
31. Caligiuri MR, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly: Epidemiology and treatment recommendations. *Drugs Aging*. 2000;17(5):363–84.
<https://doi.org/10.2165/00002512-200017050-00004>
32. Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: A common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J*. 2009;85(1004):322–6.
<https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.073312>
33. López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: Incidence, management and prevention. *Drugs Aging*. 2012;29(2):105–18.
<https://doi.org/10.2165/11598540-000000000-00000>
34. Van Gerpen JA. Drug-induced parkinsonism. *Neurologist*. 2002;8(6):363–70.
<https://doi.org/10.1097/00127893-200211000-00006>
35. Stefani A, Pierantozzi M, Olivola E, Galati S, Cerroni R, D'Angelo V, et al. Homovanillic acid in CSF of mild stage Parkinson's disease patients correlates with motor impairment. *Neurochem Int*. 2017;105:58–63.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.01.007>
36. Chia LG, Cheng FC, Kuo JS. Monoamines and their metabolites in plasma and lumbar cerebrospinal fluid of Chinese patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1993;116(2):125–34.
[https://doi.org/10.1016/0022-510x\(93\)90316-q](https://doi.org/10.1016/0022-510x(93)90316-q)
37. Khasanova AK. Pharmacogenetic factors of clozapine-induced metabolic syndrome. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(2):38–47.
<https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-2-38-47>
38. Neznanov NG. A paradigm shift to treat psychoneurological disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2021;1(1):1–2.
39. Lara DV, Melo DO, Silva RAM, Santos PCIL. Pharmacogenetic testing in psychiatry and neurology: An overview of reviews. *Pharmacogenomics*. 2021;22(8):505–13.
<https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0187>
40. Redenšek S, Dolžan V. The role of pharmacogenomics in the personalization of Parkinson's disease treatment. *Pharmacogenomics*. 2020;21(14):1033–43.
<https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0031>
41. Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: Useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(7):453–70.
<https://doi.org/10.2165/00003088-200241070-00001>
42. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, Amare AT, Aschauer H, Baune BT, et al. Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(1):5–17.
<https://doi.org/10.1055/a-1288-1061>
43. Eum S, Lee AM, Bishop JR. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: Clinical implications and considerations. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016;18(3):323–37.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.3/jbishop>
44. Urban AE, Cubata WJ. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics. *Psychiatr Pol*. 2017;51(6):1059–77.
<https://doi.org/10.12740/PP/65307>
45. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, Reggiori A, Cirnigliaro G, Valli I, et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: An update. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(12):1493–528.
<https://doi.org/10.1007/s40262-018-0664-3>
46. Потанин СС, Морозова МА, Бениашвили АГ, Бурминский ДС, Миросниченко ИИ. Рекомендации по применению терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков для индивидуализации подбора терапии при обострении шизофрении. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2023;57(4):111–9.
47. Potanin SS, Morozova MM, Beniashvili AG, Burminskiy DS, Mirosnichenko II. Guideline for the use of therapeutic drug monitoring of antipsychotics to individualize the selection of therapy in the treatment of exacerbation of schizophrenia. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2023;57(4):111–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-778>
48. Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pešic V, Molden E, et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 poor and intermediate metabolizer status with antidepressant and antipsychotic exposure: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(3):270–80.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3643>
49. Luvsantseren S, Whirl-Carrillo M, Sangkuhl K, Shin N, Wen A, Empey P, et al. Variant interpretation in current pharmacogenetic testing. *J Pers Med*. 2020;10(4):204.
<https://doi.org/10.3390/jpm10040204>
50. Aronson JK. Francis Galton and the invention of terms for quantiles. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(12):1191–4.
[https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00420-6](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00420-6)
51. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: Drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia – key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurol Ther*. 2018;7(2):233–48.
<https://doi.org/10.1007/s40120-018-0105-0>
52. Сычев ДА, Кутузова ЛС, Васькова ЛБ. Современный подход к персонализации дозирования варфарина: где и как можно сделать фармакогенетическое тестирование в России? *Фармакогеномика и фармакогеномика*. 2016;(1):24–8.
53. Sychev DA, Kutuzova LS, Vas'kova LB. Modern approach personalization warfarin dosing: Where and how you can make a pharmacogenetic testing in Russia? *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2016;(1):24–8 (In Russ.). EDN: WCLQWD

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.А. Шнайдер* – концепция и дизайн исследования, разработка алгоритма, редактирование и утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *Е.Э. Вайман* – сбор и анализ данных литературы, анализ нормативных документов, написание текста рукописи; *Р.Ф. Насырова* – концепция и дизайн рискометра, руководство проектом.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Natalia A. Shnayder* conceptualised and designed the study, developed the algorithm, edited and approved the final version of the manuscript for publication. *Elena E. Vaiman* collected and analysed literature data, analysed regulatory documents, and drafted the manuscript. *Regina F. Nasyrova* conceptualised and designed the riskometer and administered the project.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шнайдер Наталья Алексеевна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Вайман Елена Эдуардовна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6836-9590>

Насырова Регина Фаритовна, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Natalia A. Shnayder, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Elena E. Vaiman

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6836-9590>

Regina F. Nasyrova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Поступила 28.12.2023

После доработки 22.03.2024

Принята к публикации 06.06.2024

Online first 12.07.2024

Received 28 December 2023

Revised 22 March 2024

Accepted 6 June 2024

Online first 12 July 2024