

УДК 616.89-008.43; 616.8-009.2

**Неврологические нежелательные явления антипсихотической терапии****Antipsychotic-Induced Neurological Adverse Events**<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-3-75-86>Черкасов Н.С., Шешенин В.С., Савина М.А.  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РоссияCherkasov N.S., Sheshenin V.S., Savina M.A.  
FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

75

**Цель работы:** предоставить данные научной литературы за последнее десятилетие, касающиеся распространённости, клиники и лечения неврологических нежелательных явлений антипсихотической терапии.

**Материал и методы:** по ключевым словам «неврологические нежелательные явления», «дискинезия», «антипсихотики» отобраны и проанализированы публикации за последние десять лет, найденные в базах данных Scopus, PubMed, Cochrane Library.

**Результаты:** представлены результаты изучения частоты этих расстройств, рассмотрены подходы к диагностике и лечению нежелательных явлений антипсихотиков, факторы риска и клинические особенности лекарственного паркинсонизма, дистонии и поздней дискинезии. Приведены гипотезы их возникновения, описаны методы лечения.

**Выводы:** более точное диагностическое разграничение разновидностей неврологических нежелательных эффектов антипсихотической терапии и учет факторов риска их развития позволит снизить вероятность их возникновения и повысить эффективность терапии.

**Ключевые слова:** неврологические нежелательные явления; двигательные осложнения; поздняя дискинезия; лекарственный паркинсонизм; антипсихотики.

**Для цитирования:** Черкасов Н.С., Шешенин В.С., Савина М.А. Неврологические нежелательные явления антипсихотической терапии. *Психиатрия*. 2019;17(3):75–86.

*Конфликт интересов отсутствует*

**Aim of study:** analyze recent publications, related to the incidence, clinical signs and treatment of antipsychotic-induced movement disorders.

**Material and methods:** articles published in the last 10 years were searched in Scopus, Pubmed and Cochrane Library using following keywords: neurological side-effects, dyskinesia, antipsychotics.

**Results:** current review summarizes the data on epidemiology, diagnosis, and treatment of neurological complications of antipsychotics were found. Provides information on risk factors and clinical features of parkinsonism, dystonia and tardive dyskinesia, as well as possible treatment options.

**Conclusion:** early differential diagnosis of neurological complications and taking into account risk factors will reduce frequency and increase compliance.

**Keywords:** neurological adverse events; movement disorders; tardive dyskinesia; drug parkinsonism; antipsychotics.

**For citation:** Cherkasov N.S., Sheshenin V.S., Savina M.A. Antipsychotic-Induced Neurological Adverse Events. *Psychiatry*. 2019;17(3):75–86.

*There is no conflict of interest*

**ВВЕДЕНИЕ**

Неврологические нежелательные явления при проведении антипсихотической терапии, такие как ранние и поздние формы дискинезии, лекарственный паркинсонизм, довольно часто встречаются в клинической практике. Ранние осложнения возникают в течение первых дней и часов после приема антипсихотиков, а поздние — спустя месяцы или годы после начала приема психотропных средств. Механизм возникновения этих расстройств достаточно сложен и до сих

пор до конца не изучен. Они имеют схожие внешние проявления с психическими расстройствами, что затрудняет их своевременную диагностику: нередко трудно отличить лекарственную акатизию от тревоги или кататонию от злокачественного нейролептического синдрома. Истинную причину двигательных нарушений не всегда удается проследить — они могут быть как нежелательным результатом лечения, так и признаком прогрессирования психического расстройства. В некоторых случаях двигательные расстройства не прекращаются даже после отмены препарата.

Неврологические нежелательные эффекты лекарственной терапии значительно снижают качество жизни больных, становятся причиной стигматизации, ухудшают адаптацию пациентов в обществе. Развитие двигательных осложнений ведет к низкой приверженности лечению, что наиболее актуально в случае хронических психических расстройств.

Первая публикация, касающаяся двигательных побочных явлений терапии у психиатрических пациентов, появилась в 1957 г. спустя 5 лет после внедрения нейролептиков в клиническую практику. В этом сообщении немецкий психиатр Schonecker описал персистирующий оральный гиперкинез после лечения нейролептиками [1]. Эта публикация повлекла за собой большое количество работ, описывающих расстройства движений после приема нейролептиков. Термин «поздняя (тардивная) дискинезия» появился позднее — только в середине 1960-х годов [2].

По данным исследований, проведенных в 1990-х годах, риск развития поздней дискинезии составляет от 6 до 25% в зависимости от продолжительности лечения, достигая 53% спустя 3 года приема антипсихотиков. Так, было показано, что за первые 4–5 лет лечения антипсихотиками частота дискинезий линейно возрастает вместе с длительностью терапии. Уже тогда была прослежена закономерность возрастания риска дискинезии вследствие применения высоких доз антипсихотиков и проведения ЭСТ в анамнезе [3, 4]. Эти данные подтверждены другими исследователями, которые длительно наблюдали пациентов, принимающих антипсихотики. В этих работах было показано, что двигательные побочные явления возникали у четверти больных спустя 5 лет от начала приема антипсихотиков, а к 10 годам лечения нарушения отмечались почти у половины обследуемых (49%) и к 25 годам составляли уже 68% [3–5].

С конца 1990-х годов, когда стали широко применять антипсихотики второго поколения, было опубликовано большое количество работ, касающихся риска развития побочных явлений терапии. В них сообщалось, что риск развития дискинезии при приеме оланзапина и рисперидона в среднем на 7% ниже по сравнению с типичными антипсихотиками. В более поздних исследованиях было показано, что число новых случаев дискинезии при использовании атипичных антипсихотиков на самом деле выше, чем считалось ранее [6–9]. Обзор, включающий результаты 12 исследований за период 2004–2008 гг., охватывал 30 000 больных. В нем было показано, что отличие по частоте развития дискинезии между типичными и атипичными антипсихотиками не так значительно, как это показывалось ранее: 5,5 и 3,9% соответственно [6].

Распространенность и особенности экстрапирамидных осложнений у пациентов пожилого возраста остаются малоизученной темой. Было показано, что в группе больных старшего возраста ежегодный риск развития дискинезии составлял в среднем от 5,3%

(0,7–9,9%) в группе рисперидона до 6,7% (0–15,6%) в группе оланзапина [10].

### КЛАССИФИКАЦИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Неврологические синдромы, вызываемые блокаторами D<sub>2</sub>-рецепторов, подразделяют на две группы:

- *ранние*, возникающие в течение первых дней или недель после начала приема препарата или увеличения его дозы и обычно регрессирующие вскоре после его отмены;
- *поздние*, возникающие вследствие длительного приема препарата в течение нескольких месяцев или лет, иногда — вскоре после его отмены, и имеющие стойкий или необратимый характер.

По преобладанию того или иного синдрома осложнения делятся на гипо- и гиперкинетические. К гипокинетическим расстройствам относится лекарственный паркинсонизм, проявляющийся повышением мышечного тонуса, тризмом, ригидностью, скованностью и замедленностью движений и речи. Гиперкинетические нарушения включают тремор, гиперкинезы (хореоформный, атетоидный, орально-лингвальный).

В настоящее время лекарственными дискинезиями считаются ятрогенные неврологические гиперкинетические двигательные нарушения, характеризующиеся повторными, произвольными движениями губ, языка, тела или хореоатетоидными движениями конечностей. Этот синдром является стигматизирующим и потенциально необратимым, а также связан со снижением качества жизни этих больных [11, 12]. Особенно важное практическое значение имеют дискинезии, вызванные блокаторами D<sub>2</sub>-рецепторов. К их числу относятся антипсихотики, а также схожие по структуре препараты, влияющие на дофаминергическую передачу (метоклопрамид, дипразин) [13].

В МКБ-10 неврологические эффекты антипсихотиков относятся к классу 6 «Болезни нервной системы», блоку G20–26 «Экстрапирамидные и другие двигательные нарушения»:

- G21 Вторичный паркинсонизм в виде злокачественного нейролептического синдрома (G21.0) или других форм вторичного паркинсонизма, вызванного лекарственными средствами (G21.1);
- G24 Дистония, в частности вызванная лекарственными средствами (G24.0). В эту же группу включена поздняя дискинезия в виде классического орально-лингвального синдрома;
- G25 Другие экстрапирамидные и двигательные нарушения в виде лекарственного тремора (G25.1), лекарственной хореи (G25.4), тиков (G25.6) и медикаментозной акатизии (G25.8).

Для уточнения лекарственного средства, которое вызвало нежелательное явление, используется класс 20 «Внешние причины заболеваемости и смертности». Шифр Y49 «Неблагоприятные реакции при терапевти-

Таблица 1/Table 1

**Факторы риска развития поздней дискинезии (цит. по [14])/Risk factors for tardive dyskinesia**

Немодифицируемые факторы риска/Nonmodifiable risk factors	
Со стороны пациента/Patient-related	Со стороны болезни/Illness-related
Пожилой возраст	Большая продолжительность заболевания
Женский пол	Когнитивные нарушения и органические поражения мозга
Европеоидная или негроидная раса	Негативные симптомы шизофрении
Варианты генетических нарушений, касающиеся метаболизма дофамина и нейролептиков	Сопутствующие аффективные расстройства
Модифицируемые факторы риска/Modifiable risk factors	
Коморбидные/Comorbidity-related	Связанные с лечением/Treatment-related
Сахарный диабет	Применение нейролептиков 1-го поколения
Курение	Острые неврологические осложнения (дистония, акатизия)
Злоупотребление алкоголем/кокаином	Дискинезии, вызванные отменой антипсихотика
	Высокая дозировка и длительность лечения антипсихотиками
	Прерывистое лечение
	Сопутствующее назначение антихолинергических средств

ческом применении психотропных средств, не классифицированных в других рубриках» включает в себя следующие состояния:

- Y49.3 Неблагоприятные реакции при терапевтическом применении антипсихотических и нейролептических препаратов фенотиазинового ряда;
- Y49.4 Неблагоприятные реакции при терапевтическом применении нейролептиков — производных бутирофенона и тиоксантена;
- Y49.5 Неблагоприятные реакции при терапевтическом применении других антипсихотических и нейролептических препаратов.

В DSM-5 выделяют антипсихотик-индуцированный паркинсонизм (332.1), злокачественный нейролептический синдром (333.92), острую и позднюю формы дистонии (333.72) и акатизии (333.99), позднюю дискинезию (333.85), постуральный тремор (333.1) и другие лекарственные двигательные расстройства. Для подтверждения диагноза поздней дискинезии считается необходимым персистирование симптомов не менее 1 месяца после отмены препарата.

### ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОЗДНЕЙ ДИСКИНЕЗИИ

Группой ученых из Италии, США и Германии был проведен специальный обзор литературы, посвященный поиску факторов, которые способствуют возникновению поздней дискинезии у лиц, получающих антипсихотическую терапию [14]. Результаты этой работы представлены в *табл. 1*.

### МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

В настоящее время с целью объяснения развития дискинезии было выдвинуто несколько гипотез.

- 1) Нарушение баланса между холинергическими и дофаминергическими системами [15].
- 2) Дисфункция норадреналиновой регуляции [16].
- 3) Дисфункция nigростриарных, ГАМКергических нейронов [16].
- 4) Эксайтотоксичность [17–20].
- 5) Глутаматная гипотеза [21].

Выдвинутая в 1970 г. теория гиперчувствительности дофаминовых рецепторов оказалась одной из первых и самых распространенных [15]. Однако она не могла целиком охватить все клинические наблюдения, потому что двигательные расстройства возникали не у всех пациентов, получающих блокаторы дофаминовых рецепторов [22].

Развитие гиперкинеза при приеме препаратов, блокирующих D<sub>2</sub>-рецепторы, указывает на то, что в основе действия лежит угнетение дофаминергической передачи. Однако синдром обычно возникает в период падения концентрации нейролептика к концу действия очередной дозы и может быть связан не столько с блокадой рецепторов, сколько с возникающим в ответ на нее компенсаторным усилением синтеза и высвобождения дофамина, который активирует незаблокированные D<sub>1</sub>- или гиперчувствительные D<sub>2</sub>-рецепторы. Усиление высвобождения дофамина может быть связано и с блокадой нейролептиком пресинаптических D<sub>2</sub>-рецепторов. При продолжающемся приеме препарата кругооборот дофамина уменьшается, в результате чего развивается толерантность к его действию на различных уровнях. Определенное значение в патогенезе осложнений может иметь дисбаланс между активностью прямого и непрямого пути, связанной с различной степенью активации или, наоборот, блокады дофаминовых рецепторов.

В последнее время всё большая роль отводится окислительному стрессу в развитии нейролептических экстрапирамидных расстройств. Антипсихотики

провоцируют выработку свободных радикалов, которые из-за своей липофильности свободно встраиваются в мембраны клеток. Это приводит к нарушению метаболизма, вызывая дисфункцию митохондрий, усиление продукции активных форм кислорода. Об этом свидетельствует несколько фактов. Во-первых, более высокая концентрация продуктов перекисного окисления липидов в цереброспинальной жидкости у больных с неврологическими осложнениями (по сравнению с контрольной группой). Во-вторых, умеренная эффективность при лечении препаратами с антиоксидантными свойствами, такими как витамин E, витамин B<sub>6</sub>, пирацетам [23].

Что касается глутаматной гипотезы, то она имеет общие механизмы с нарушением ГАМКергических путей. В исследовании на животных было продемонстрировано, что длительный прием антипсихотиков вызывает долгосрочное ингибирование ГАМКергических нейронов в одних подкорковых структурах и чрезмерную активацию в других. На нейроны, связывающие полосатое тело с черной субстанцией и бледным шаром, антипсихотик оказывал угнетающее воздействие, которое сохранялось в течение нескольких лет после отмены препарата. Это проявлялось развитием лекарственного паркинсонизма, который зачастую сосуществует с дискинезией. При этом нейроны, обеспечивающие связь черной субстанции и бледного шара с таламическими ядрами, претерпевали чрезмерную активацию в ответ на введение антипсихотика. К тому же наличие связей с глутаматергическими нейронами субталамического ядра обеспечивало эксайтотоксический эффект и со временем приводило к их повреждению и снижению синаптической активности. Впоследствии развивалась дискинезия, которая сохранялась в течение нескольких месяцев после отмены препарата [21].

Немаловажную роль в процессе развития двигательных симптомов играет индивидуальная чувствительность. На это указывает тот факт, что тяжесть осложнений не всегда зависит от длительности приема или суммарной дозы антипсихотика. Она является совокупностью индивидуальных факторов риска, перечисленных в соответствующем разделе. Этот феномен был особенно заметен в группе пожилых пациентов с измененными параметрами метаболизма и распределения лекарств [23].

Существуют данные, касающиеся характера морфологических изменений в условиях развития осложнений. Такие признаки органического поражения мозга, как: расширение боковых и третьего желудочков, уменьшение размеров головки хвостатого ядра и изменение интенсивности сигнала от базальных ганглиев — выявляются при КТ- и МРТ-исследовании у лиц с осложнениями чаще, чем у больных с тем же основным психиатрическим заболеванием, но без двигательных расстройств. Подобные структурные изменения не являются специфичными только для двигательных

нарушений, поэтому вопрос об их происхождении остается открытым [23].

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

До недавнего времени предполагалось, что только нейролептики могут вызвать данные осложнения. В настоящее время известно, что лекарственные средства из множества химических групп и классов со схожим терапевтическим применением, в том числе и атипичные антипсихотики, могут вызвать эти расстройства [24–26]. К ним относятся антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов, противорвотные и противоэпилептические средства, противопаркинсонические, антихолинергические средства. Все они в меньшей степени блокируют D<sub>2</sub>-рецепторы в стриатуме, и поэтому реже вызывают лекарственные дискинезии [23].

Злокачественный нейролептический синдром — сравнительно редкое, но наиболее опасное из осложнений антипсихотической терапии. Он встречается в среднем у 0,5–1% пациентов в первые две недели от начала приема препарата или увеличения его дозы. Чаще всего он наблюдается при назначении сильнодействующих нейролептиков, особенно их пролонгированных форм. Он проявляется тетрадой симптомов — гипертермией выше 38 °С, генерализованной мышечной ригидностью, спутанностью или угнетением сознания (вплоть до комы) и обильными вегетативными нарушениями (профузное потоотделение, тахикардия, тахипноэ, нестабильное АД, аритмия, бледность кожных покровов, олигурия). Патогенез синдрома не до конца ясен, но предполагается, что в его развитии основную роль играет блокада дофаминовых рецепторов в гипоталамусе. Она может быть причиной вегетативных проявлений и гипертермии. Блокада рецепторов в диэнцефалоспинальной области ведет к растормаживанию сегментарных нейронов симпатической нервной системы, что приводит к провокации сердечно-сосудистых нарушений. Выброс катехоламинов может индуцировать высвобождение кальция, что приводит к повышению мышечного тонуса и усилению термпродукции в мышцах. Спазм периферических сосудов препятствует достаточному уровню теплоотдачи, что также ведет к гипертермии.

Лекарственный паркинсонизм является типичным нежелательным явлением антипсихотиков. Считается, что блокада 75–80% постсинаптических D<sub>2</sub>-рецепторов приводит к появлению характерных двигательных нарушений. К ним относятся: общая скованность с характерной позой с согнутыми в локтях и приведенными к туловищу руками, тремор конечностей. Характерна симметричность акинетико-ригидного синдрома. Мышечный тонус повышен по пластическому типу с симптомом «зубчатого колеса». Симптомы могут появляться в течение нескольких недель от начала лечения антипсихотиком или повышения его дозы. Отличить лекарственный паркинсонизм от болезни Паркинсона только



по клиническим признакам достаточно сложно. Однако наличие таких вегетативных нарушений, как потливость и сальность лица, а также снижение обоняния, более характерно для идиопатической болезни Паркинсона [27].

Наряду с паркинсонизмом часто отмечаются явления акатизии — неусидчивости, «беспокойства в ногах», сочетающейся с такикинезией (потребностью двигаться, менять положение). В тяжелых случаях акатизия сопровождается тревогой, ажитацией, расстройствами сна. Это проявляется суетливостью пациента, неспособностью сидеть или стоять спокойно (топтанье с ноги на ногу, раскачивание, потребность постоянно двигаться для облегчения внутреннего беспокойства). При этом акатизия не должна быть обусловлена психическим расстройством — ажитированной депрессией, манией и другими состояниями [28].

Лекарственная дистония, как и дискинезия, чаще всего развивается как нежелательное действие антипсихотиков или препаратов леводопы. Выделяют острую дистонию, развивающуюся, как правило, в течение первых 5 дней после начала приема антипсихотика или увеличения его дозы, и позднюю — возникающую спустя несколько месяцев или лет, иногда после отмены препарата. Острая дистоническая реакция более чем в половине случаев развивается в первые 2 сут («синдром 48 часов»), иногда в связи с отменой холинергического корректора или парентеральным назначением антипсихотика. Препараты-депо, вводимые внутримышечно, чаще вызывают данное осложнение, чем пероральные средства. Симптомы дистонии при этом легкие, нередко остаются нераспознанными и могут повторно возникать в течение 72 ч после каждой инъекции [13].

Клиническая картина экстрапирамидных осложнений имеет важное диагностическое значение и достаточно подробно описана в отечественной и зарубежной литературе [28–30, 34]. Так при острой дистонии преобладают быстро развивающиеся дистонические спазмы мышц головы и шеи с неожиданным возникновением тризма или открыванием рта, высовыванием языка. Могут возникать насильственные гримасы, кривошея с поворотом или запрокидыванием головы. Нередко отмечаются окулогирные кризы, проявляющиеся форсированным содружественным отведением глазных яблок, длительностью от нескольких минут до часов. В это время больные жалуются на удвоение, нечеткость зрения. Помимо окулогирных кризов у больных может отмечаться блефароспазм или расширение глазных щелей (феномен «вытаращенных глаз»). При спазмах мышц гортани и дыхательных мышц возможны дыхательные нарушения. При вовлечении туловищной мускулатуры могут развиваться опистотонус, поясничный гиперлордоз, торсионная установка таза. Несмотря на выраженность описанных проявлений, авторы отмечают обратимый характер острой дистонии после отмены вызвавшего их препарата без дополнительного лечения [23, 34]. Авторами подчеркивается важность дифференциальной диагностики острой дистонии с кататоническими расстройствами, так называемой

мягкой кататонией, истерическими припадками, эпилепсией, столбняком в связи с внезапностью, драматичностью и причудливостью гиперкинеза, а также схожесть описанных симптомов с мышечными спазмами, вызванными гипокальциемией, внезапной отменой барбитуратов и бензодиазепинов [23].

Поздняя дистония часто возникает спустя несколько лет от начала лечения антипсихотиком и после отмены длительно персистирует. Она возникает у 5,3% больных (от 0,4 до 21,6%), но если учитывать более легкие формы, которые часто остаются нераспознанными, то распространенность достигнет 20–30% [29]. Поздняя дистония является одной из наиболее инвалидирующих форм осложнений — она чаще встречается у молодых людей (27–33 года), одинаково у представителей обоих полов, однако у мужчин в более молодом возрасте. В большинстве случаев дистонический гиперкинез нарастает постепенно на протяжении нескольких месяцев, а затем стабилизируется на многие годы. Если больной в это время продолжает принимать нейролептики, то гиперкинез обычно продолжает усиливаться в течение всего срока приема препарата, а иногда — и некоторое время после его отмены. Затрудняет установление причинно-следственной связи между гиперкинезом и приемом нейролептика тот факт, что у части больных он проявляется спустя многие недели или месяцы после отмены препарата [13].

Клинические проявления заключаются в гиперкинезах, возникающих в мышцах лица или шеи, которые чаще всего имеют фокальный или сегментарный характер. Генерализация с распространением на конечности наступает лишь в 14% случаев. Она может появляться или усиливаться при движении, в частности при ходьбе. Течение заболевания вариабельно, возможны спонтанные ремиссии в молодом возрасте, но не более чем у 10% при условии отмены препарата [23].

Термин «поздняя (тардивная) дискинезия» в широком смысле понимается как любой гиперкинез, связанный с приемом лекарственного средства, если он удовлетворяет двум критериям, установленным в DSM-V:

- 1) возникает вследствие длительного (более 3 мес., для пациентов старше 60 лет — более 1 мес.) приема препарата или после отмены препарата;
- 2) стойко сохраняется после отмены препарата в течение как минимум одного месяца.

В узком смысле термином «поздняя дискинезия» обозначается самый распространенный ее вариант — своеобразный гиперкинез хореоформного характера, вовлекающий мышцы области рта и языка (букколингво-мастикаторный синдром). Выделяют обратимую и персистирующую форму поздней дискинезии. В первом случае течение склонно к регрессированию гиперкинеза в течение нескольких месяцев, в противном случае заболевание имеет более стойкое течение. Характерной особенностью поздней дискинезии является то, что антипсихотики способны не только вызывать ее, но также и уменьшать ее проявления, маскируя их до определенного момента. В связи с этим возник-

новение и уменьшение проявлений дискинезии напрямую связано с увеличением дозы, отменой препарата или его заменой.

### ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

За последнее десятилетие разработан ряд рекомендаций, регламентирующих применение антипсихотиков. Однако в них часто не уделялось достаточно внимания основным психопатологическим особенностям заболевания, по поводу которого проводилось лечение. Нередко не учитывались суточная доза препаратов и продолжительность их приема, а также количество антипсихотиков, назначаемых одному больному: один или несколько (комбинированная терапия) [28]. Выбор препарата осуществляется при сопоставлении патогенеза наблюдающихся экстрапирамидных симптомов и механизмов действия таких препаратов. Потребность в корректорах возникает прежде всего при использовании сильных (высокопотентных) антагонистов  $D_2$ -рецепторов (галоперидола, рисперидона, палиперидона, флуфеназин, флупентиксола, трифлуоперазина, перфеназина), которые используются для купирования продуктивных симптомокомплексов. Патогенез этих расстройств может быть обусловлен повышением активности дофаминовых и ацетилхолиновых нейронов. В этой ситуации наиболее предпочтителен препарат, снижающий активность этих групп нейронов, и потому не способный спровоцировать обострение психического расстройства и/или снизить эффективность терапии антипсихотиками. В то же время не прямые агонисты  $D_2$ -рецепторов могут представлять потенциальную опасность из-за повышения активности дофаминовых нейронов. В этом случае можно ожидать как обострения симптомов психического расстройства, так и снижения эффективности терапии антипсихотиками. Поэтому некоторые авторы современных рекомендаций ставят под сомнение использование не прямых агонистов  $D_2$ -рецепторов в качестве корректоров [30].

Практика применения препаратов с целью коррекции осложнений предполагает их прием в течение длительного времени, который часто сопровождается терапией антипсихотиками. Действие корректоров направлено либо на повышение активности дофаминовых (не прямые агонисты  $D_2$ -рецепторов), либо снижение ацетилхолиновых нейронов (антагонисты  $M$ -рецепторов, холинолитики). Препараты подразделяются на селективные, являющиеся антагонистами только  $M_1$ -рецепторов, и неселективные, которые обладают способностью воздействовать на  $M_1$ -,  $M_2$ -,  $M_3$ -рецепторы. Селективные холинолитики имеют определенные преимущества, связанные с их механизмом действия, поскольку они избирательно блокируют рецепторы, ответственные за формирование экстрапирамидных симптомов. В результате фармакологические свойства селективного антагониста  $M_1$ -рецепторов будут «рас-

ходоваться» более рационально, что обеспечит большую эффективность терапии.

*Бипериден, тригексифенидил* — представители антихолинергической группы препаратов центрального действия, которые снижают активность нейронов полосатого тела. Более того, бипериден обладает мягкой периферической  $M$ -холиноблокирующей и ганглиоблокирующей активностью. Среди всех разрешенных к применению в психиатрической практике холинергических средств бипериден обладает наибольшим сродством к  $M_1$ -рецепторам, его равновесная константа диссоциации в 3 раза выше, чем у тригексифенидила, а профиль к  $M_2$ -,  $M_3$ -,  $M_4$ -рецепторам практически одинаков [31]. Несмотря на широкое применение в психиатрической практике, некоторые авторы не находят достаточных доказательств в исследованиях, посвященных эффективности холиноблокаторов, в частности биперидена, и не рекомендуют его к использованию, заявляя о необходимости дальнейшего изучения его действия в условиях масштабных исследований [31].

*Амантадин* является неконкурентным блокатором глутаматных NMDA-рецепторов и имеет антихолинергические свойства. Механизм его действия до конца не ясен, но предполагается, что он повышает дофаминовую активность, облегчая его пресинаптическое высвобождение и, возможно, блокируя обратный захват. Двойные слепые исследования, проводившиеся для оценки эффективности амантадина в качестве корректора осложнений у лиц, страдающих шизофренией и поздней дискинезией, показали значительно лучший эффект, чем плацебо. Так, в суточной дозировке 400 мг в течение 2 нед. отмечено значимое улучшение по шкале AIMS, где выраженность двигательных расстройств уменьшилась более чем на 20% в сравнении с плацебо [32]. В исследовании амантадина сульфат (300 мг/сут) показал свою эффективность в отношении орально-лингвального синдрома и дистонии и более достоверное уменьшение симптоматики по сравнению с тригексифенидилом [33].

*Пропранолол* —  $\beta$ -адреноблокатор, применяющийся в умеренных дозах при гипертензии, стенокардии, аритмиях и мигрени. В начале 1980-х годов пропранолол был проверен для использования в лечении дискинезии и оказался эффективен [32]. В дальнейших исследованиях авторами было показано быстрое и радикальное (вплоть до полного исчезновения симптомов) действие малых доз пропранолола. Интерес к его использованию пропал после исследований, сообщавших о связи улучшений двигательных расстройств с повышением плазменной концентрации антипсихотика, которая, возможно, и приводила к подавлению неврологических симптомов [34, 35].

### ПРЕПАРАТЫ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОТОРЫХ НЕДОСТАТОЧНО ДОКАЗАНА

*Золпидем* — снотворное небензодиазепинового ряда, механизм действия которого основан на се-

лективным связывании с омега-1-рецептором в альфа-субъединице ГАМК-комплекса. В отличие от бензодиазепинов, которые связываются с омега-2- и омега-5-подтипами рецепторов, золпидем не обладает миорелаксирующим, противосудорожным и седативным эффектами. По своему строению молекула золпидема схожа с мелатонином, благодаря чему препарат способен имитировать антиоксидантные свойства [36]. В исследованиях на мышах он показал нейропротективный эффект в отношении глутаматной эксайтотоксичности, препятствуя снижению активности ГАМК-рецепторов. Золпидем демонстрировал дозозависимый эффект: из всех групп (1, 2 и 5 мг/кг) наиболее выраженное улучшение наступало на дозировке 5 мг/кг, предотвращая развитие оролингвального синдрома у мышей, получавших галоперидол [37]. У пациентов золпидем также демонстрировал дозозависимый эффект, уменьшая выраженность проявлений поздней дискинезии, однако, по данным обзора библиотеки Кохрейн, существующие доказательства являются неубедительными [38].

*Клоназепам* относится к бензодиазепинам с непрямой ГАМКергической активностью. Его использование в качестве корректора началось в 1970-х годах, а первые двойные слепые исследования были проведены в 1990 г. В них клоназепам назначался в течение 6 нед., и было показано 35% снижение по шкале выраженности дискинезии по сравнению с плацебо. Однако у некоторых пациентов, длительно принимавших клоназепам, часто развивается лекарственная толерантность, а при прекращении терапии наблюдалось возвращение симптомов дискинезии [32].

*Разагилин, селегилин* являются ингибиторами MAO-B, фермента, на 80% определяющего активность MAO в головном мозге и метаболизм дофамина. В результате ингибирования значительно повышается уровень дофамина в ЦНС. Имеющиеся исследования не доказывают их эффективность в случае коррекции побочных эффектов нейролептической терапии [13].

*Аминокислоты* с разветвленными боковыми цепями показали свою эффективность в лечении поздней дискинезии [39]. Они снижают концентрацию ароматических аминокислот в плазме крови и стимулируют синтез белков (преимущественно в мышечной ткани) и высвобождение инсулина, что способствует защите и восстановлению мышц в условиях нейролептического синдрома. В исследованиях использовалась диета с комбинацией валина, изолейцина и лейцина в соотношении 3:3:4 соответственно, которая, по утверждению исследователей, способствовала снижению выраженности симптомов дискинезии. В другом исследовании диета с повышенным содержанием этих аминокислот (222 мг/кг массы тела) приводила к уменьшению выраженности симптомов на 60% по сравнению с 30% снижением в группе плацебо. По мнению авторов исследования, механизм действия связан со сниженным синтезом нейромедиаторов, что подтверждается положительной корреляцией между редукцией симпто-

мов поздней дискинезии и снижением концентрации ароматических аминокислот в плазме крови [40, 41].

Применение *ботулотоксина* и глубокой стимуляции мозга в лечении двигательных расстройств за последние десятилетия становится все более распространенным. По данным исследований и отчетов, инъекции ботулотоксина эффективны в лечении поздней дискинезии, особенно ее фокальных и сегментарных форм, в частности орально-лингвального гиперкинеза [42]. Глубокая стимуляция мозга по сути является стереотаксическим методом лечения, применение которого считается обоснованным в тяжелых клинических случаях, устойчивых к лечению. Стимуляция медиальной части бледного шара улучшает симптомы поздней дискинезии у большинства больных более чем на 50%. Эффект может наступить немедленно после операции или до полугода, но впоследствии он сохраняется длительное время. Несколько сообщений подтверждают успех стимуляции и других глубоких структур мозга — таламических и субталамических ядер. Таким образом, пока не сформировано однозначное мнение в отношении конкретных зон стимуляции. Согласно данным, опубликованным Американской академией неврологии, использование ботулотоксина и глубокой стимуляции мозга имеет недостаточный уровень доказательности (уровень U) [43].

#### ПРЕПАРАТЫ С НООТРОПНЫМИ И АНТИОКСИДАНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ

*Церебролизин* — нейротрофическое средство, представляющее собой комбинацию низкомолекулярных нейропептидов и аминокислот. Благодаря своим свойствам он обрел широкое применение в неврологии и психиатрии для лечения пациентов в постинсультном периоде, а также при лечении дегенеративных заболеваний головного мозга. В исследовании он показывал нейропротективный эффект, препятствуя развитию эксайтотоксичности, и подавлял образование свободных радикалов у животных [44]. Нейротрофическое действие, продемонстрированное на мышах, выражалось в стимуляции нейрогенеза и угнетении процессов нейровоспаления, апоптоза [45]. В исследовании в группе пожилых пациентов с экстрапирамидными осложнениями на фоне приема антипсихотиков было показано достоверное уменьшение тяжести симптомов к концу 28-дневного курса лечения церебролизином, назначаемого через день по 10–20 мл внутривенно капельно [46].

*Пирацетам* — ноотропное средство, по своей структуре относящееся к ГАМК. Ведущий механизм действия основан на модуляции клеточного метаболизма: повышение захвата холина и плотности ацетилхолиновых рецепторов в лобной коре, стимуляция калий-зависимого высвобождения глутамата из гиппокампальных окончаний [47]. Одно из последних исследований, проведенное в 2007 г. с участием 40 больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, продемон-

стрировало его эффективность в уменьшении проявлений поздней дискинезии [48]. Препарат назначался перорально в дозировке 4800 мг на протяжении 4 нед., что привело к уменьшению симптомов двигательных нарушений — паркинсонизма на 8,7 баллов (0,6 в группе плацебо), дискинезии на 3 балла (в группе плацебо отмечено ухудшение состояния –0,2 балла) [48].

*Йиган Сан* (Yì gān sǎn) — растение, получившее широкое распространение в лечении нейродегенеративных расстройств в традиционной восточноазиатской медицине. Оно обладает нейропротективными свойствами и помогает дофаминергическим нейронам избежать пиридиновой токсичности. В исследовании, проведенном на больных шизофренией, страдающих поздней дискинезией, получавших 7,5 мг/сут в течение 12 нед., было показано уменьшение симптомов на 56% по шкале AIMS. Прекращение приема, в свою очередь, сопровождалось возвращением симптомов [49, 50].

*Гинкго билоба* (*Ginkgo biloba*, гинкго двулопастный) — представитель голосеменных растений, семена и лепестки которого широко распространены в китайской традиционной медицине. Его экстракт (EGb-761) изучался в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 157 пациентов с шизофренией и поздней дискинезией. По истечении 12 нед. была произведена оценка групп, и выяснилось, что при применении EGb-761 в дозировке 240 мг/сут более половины больных показали 30% улучшение по шкале AIMS, тогда как в группе плацебо такого результата достигли лишь 5% больных. Эффективность была оценена как значимая, однако доказательства ограничены лишь одним исследованием, проведенным в группе больных шизофренией [51].

*Витамин В<sub>6</sub>* (*пиридоксин*) служит источником кофактора для ферментного декарбоксилирования дофы в дофамин и метаболизма других нейромедиаторов, включая серотонин, мелатонин, норадреналин, ГАМК и другие. В дополнение к этому В<sub>6</sub> предотвращает образование свободных радикалов [52]. Исследования подтвердили его эффективность в лечении поздней дискинезии в дозировках 400 и 1200 мг/сут [53]. Витамин Е (альфа-токоферол) является жирорастворимым антиоксидантом, который располагается на мембране клетки рядом со свободными радикалами, производимыми ферментами. Он связывается с радикалами, формируя промежуточное соединение, которое экскретируется, и реакция окисления блокируется. Исследования показали безопасность витаминов и хорошую переносимость, тем не менее их эффективность в лечении поздней дискинезии незначительна. Существует мнение, что токоферол может и не улучшать проявления двигательных расстройств, но может предотвращать их прогрессирование [53].

В настоящее время продолжается активный поиск препаратов, эффективных для лечения неврологических нежелательных явлений.

*Тетрабенезин* обладает сильным селективным обратимым ингибирующим действием на моноамины

в нервных окончаниях. Он используется с 1971 г. при лечении хорей, гемибализма и других гиперкинезов. В США тетрабенезин одобрен к использованию при некоторых двигательных расстройствах, сопровождающихся гиперкинезами, и в настоящий момент одобрен FDA для лечения хорей Гентингтона [54]. В исследовании в суточной дозировке 150 мг спустя 12 нед. тетрабенезин способен вызывать значимое улучшение у большинства (54–60%) больных [55]. Некоторые исследователи сообщают также о серьезных дозозависимых побочных эффектах, среди которых наблюдается выраженная сонливость, паркинсонизм, акатизия и депрессии с суицидальными мыслями, особенно у пациентов пожилого возраста. Вследствие схожести клинической картины побочных эффектов и основного заболевания, по поводу которого проводится лечение, часто невозможно отличить одно от другого, поэтому его использование при дискинезии в последнее время ставится под вопрос [55, 56].

В настоящее время проводятся клинические исследования эффективности *тетрабенезина* «KINECT». Завершена 3-я стадия, в которой были рандомизированы 227 пациентов, страдающих умеренными и тяжелыми формами поздней дискинезии в три группы: плацебо, тетрабенезин 40 и 80 мг (76, 72 и 79 больных соответственно) со средним исходным показателем по шкале AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale — шкала оценки аномальных непроизвольных движений) 9,7–10,4. На шестой неделе лечения среднее отклонение показателя от исходного составило  $\pm 0,1$  в группе плацебо,  $-1,9$  и  $-3,2$  в группе валбеназина 40 и 80 мг соответственно (доверительный интервал 0,4), что говорит об эффективности препарата [57].

*Дейтетрабенезин* — дейтерированная формула тетрабенезина, схожая с ним по фармакологическому действию [58]. В клиническом исследовании этот препарат показал достоверную эффективность в лечении поздней дискинезии у больных с шизофренией и шизоаффективным расстройством или аффективными расстройствами, требующими назначения антипсихотиков. К концу 6-недельного периода лечения в дозировке 6–36 мг было показано, что 58% пациентов показали улучшение по шкале CGI (Clinical Global Impression scale — шкала общего клинического впечатления), соответствующее снижению по шкале AIMS на 5 и более баллов. К концу 54-й недели почти три четверти больных показали значительное улучшение симптомов дискинезии — 72%. Таким образом, дейтетрабенезин показал высокую эффективность в лечении поздней дискинезии по сравнению со своим предшественником тетрабенезином [58].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмечаемое увеличение частоты экстрапирамидных расстройств в целом и поздней дискинезии в частности у больных, принимающих антипсихотики [6–8], обусловлено несколькими причинами. Важную роль играет



несоблюдение режима приема антипсихотиков и схем отмены этих препаратов. Одним из основных факторов риска развития побочных явлений является неоправданно длительный курс лечения антипсихотиками без учета динамики состояния пациента. Рост числа больных с такими факторами риска, как полиморбидность, полипрагмазия, наличие предшествующих расстройств психотического регистра, пожилой возраст, органическая патология головного мозга, играет определенную роль в развитии как ранних, так и поздних осложнений антипсихотической терапии.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных патогенезу и патоморфологии неврологических осложнений у психиатрических пациентов за последние десятилетия, отсутствует общепринятый взгляд на этиологию и патогенез происходящих нарушений. Рассматривается множество гипотез: о роли дисбаланса в нейромедиаторных системах мозга, влиянии окислительного стресса на метаболизм клеток в головном мозге, феномене эксайтотоксичности, расстройстве чувствительности рецепторов.

Анализ результатов проведенных исследований показал, что часть авторов считает недостаточно научно обоснованным применение целых групп препаратов, используемых в качестве корректоров неврологических осложнений (витамины, антиоксиданты, холинэстеразы,  $\beta$ -блокаторы и др.) [13, 32, 44]. Разнородность и малый масштаб выборки, недооценка важных клинических проявлений, особенности диагностического подхода — это причины, по которым возникают трудности при сопоставлении результатов исследований. Отмечено крайне ограниченное количество исследований, касающихся распространенности, клиники и методов лечения экстрапирамидных нарушений у па-

циентов пожилого возраста. Полиморфизм внешних проявлений неврологических осложнений вызывает определенные трудности в правильной квалификации состояния у клиницистов: вызвана ли симптоматика прогрессирующим течением основного расстройства (например, шизофрении) или она является следствием уже сформированного побочного действия лекарств. В первом случае необходимо либо увеличивать дозировку антипсихотика, либо переходить на другой препарат этой группы, во втором — отменить вызвавший осложнения препарат и добавить в схему корректоры. Определенные сложности возникают при выборе тактики лечения больных с сочетанными экстрапирамидными нарушениями — поздней дискинезией и паркинсонизмом, когда применение нейролептиков усиливает проявления паркинсонизма, а назначение противопаркинсонических средств может привести к усугублению дискинезии. В таких ситуациях требуется персонализированный подход, заключающийся в коррекции тех состояний, которые доставляют наибольшие страдания пациенту.

Разработка и появление новых препаратов для лечения неврологических осложнений психофармакотерапии свидетельствует об актуальности этой проблемы во всем мире. Преодоление фармакорезистентности — одно из основных направлений исследований в этой области. Перспективными являются применение в диагностике двигательных расстройств методов нейровизуализации и терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков. Это позволит в будущем с большей результативностью прогнозировать и дифференцировать состояния, протекающие с экстрапирамидной симптоматикой, подбирать индивидуальную схему лечения.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schonecker M. Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen. *Nervenarzt*. 1957;28(12):550–553. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13517450>.
- Faurbye A, Rasch P-J, Petersen PB, et al. Neurological Symptoms in Pharmacotherapy of Psychoses. *Acta Psychiatr. Scand*. 1964;40(1):10–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1964.tb05731.x>.
- Woerner MG, Alvir JM, Saltz BL, et al. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am. J. Psychiatry*. 1998;155(11):1521–1528. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.11.1521>.
- Glazer WM, Morgenstern H, Doucette JT. Predicting the long-term risk of tardive dyskinesia in outpatients maintained on neuroleptic medications. *J. Clin. Psychiatry*. 1993;54(4):133–139. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8098030>.
- Chakos MH, Alvir JM, Woerner MG, et al. Incidence and correlates of tardive dyskinesia in first episode of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1996;53(4):313–319. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830040049009>.
- Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2008;21(2):151–156. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f53132>.
- Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J. Clin. Psychiatry*. 2010;71(4):463–474. <https://doi.org/10.4088/JCP.07m03890yel>.
- Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, van Os J. Incidence and persistence of tardive dyskinesia and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. *J. Psychopharmacol*. 2010;24(7):1031–1035. <https://doi.org/10.1177/0269881109106306>.
- de Leon J. The effect of atypical versus typical antipsychotics on tardive dyskinesia: a naturalistic study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2007;257(3):169–172. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-0705-z>.
- Woerner MG, Correll CU, Alvir JM, et al. Incidence of Tardive Dyskinesia with Risperidone or

- Olanzapine in the Elderly: Results from a 2-Year, Prospective Study in Antipsychotic-Naïve Patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(8):1738–1746. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.55>.
11. Youssef HA, Waddington JL. Morbidity and mortality in tardive dyskinesia: associations in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1987;75(1):74–77. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb02754.x>.
  12. Ballesteros J, González-Pinto A, Bulbena A. Tardive dyskinesia associated with higher mortality in psychiatric patients: Results of a meta-analysis of seven independent studies. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000;20(2):188–194. <https://doi.org/10.1097/00004714-200004000-00011>.
  13. Skidmore F, Reich SG. Tardive dystonia. *Current Treatment Options in Neurology*. 2005;7(3):231–236. DOI:10.1007/s11940-005-0016-0.
  14. Solmi M, Pigato G, Kane JM, Correll CU. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia. *J. Neurol. Sci.* 2018;389:21–27. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.012>.
  15. Jr HK, Ilahi MM, Shenker D. Theoretical Implications of the Use of L-Dopa in Parkinsonism. *Acta Neurol. Scand.* 1970;46(4–5):409–441. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1970.tb05804.x>.
  16. Z. L, X.L. S. Etiological characteristics and treatment of tardive dyskinesia. *Neural Regen. Res.* 2006;1(6):549–552. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=351606435>.
  17. Vaddadi K, Hakansson K, Clifford J, Waddington J. Tardive dyskinesia and essential fatty acids. *Int. Rev. Psychiatry*. 2006;18(2):133–143. <https://doi.org/10.1080/09540260600583114>.
  18. Lohr JB, Kuczenski R, Niculescu AB. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. *CNS Drugs*. 2003;17(1):47–62. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317010-00004>.
  19. Elkashef AM, Wyatt RJ. Tardive dyskinesia: Possible involvement of free radicals and treatment with vitamin E. *Schizophr. Bull.* 1999;25(4):731–740. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033414>.
  20. Bishnoi M, Chopra K, Kulkarni SK. Possible anti-oxidant and neuroprotective mechanisms of zolpidem in attenuating typical anti-psychotic-induced orofacial dyskinesia-A biochemical and neurochemical study. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. 2007;31(5):1130–1138. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.04.007>.
  21. Gunne LM, Andrén PE. An Animal Model for Coexisting Tardive Dyskinesia and Tardive Parkinsonism. *Clin. Neuropharmacol.* 1993;16(1):90–95. <https://doi.org/10.1097/00002826-199302000-00012>.
  22. Kulkari SK, Naidu PS. Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: Current concepts and future perspectives. *Drugs of Today*. 2003;39(1):19–49. <https://doi.org/10.1358/dot.2003.39.1.799430>.
  23. Левин ОС. Лекарственные дискинезии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2014;3:4–13. [Levin OS. Lekarstvennyye diskinezii. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2014;3:4–13. (In Russ.)].
  24. Mendhekar DN, Duggal HS. Clozapine-induced tardive dyskinesia and hypothyroidism. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2006;18(2):245–246. <https://doi.org/10.1176/jnp.2006.18.2.245>.
  25. Duggal HS, Mendhekar DN. Clozapine-induced tardive dystonia (blepharospasm). *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2007;19(1):86–87. <https://doi.org/10.1176/jnp.2007.19.1.86>.
  26. Molho ES, Factor SA. Possible tardive dystonia resulting from clozapine therapy. *Mov. Disord.* 1999;14(5):873–874. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199909\)14:5<873::AID-MDS1027>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199909)14:5<873::AID-MDS1027>3.0.CO;2-U).
  27. Frei K, Truong DD, Fahn S, et al. The nosology of tardive syndromes. *J. Neurol. Sci.* 2018;389:10–16. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.008>.
  28. Тиганов АС, Снежневский АВ, Орловская ДД. Руководство по психиатрии. В 2 томах. Том 1. Под ред. Тиганова АС. Москва: Медицина; 2012. [Tiganov AS, Snezhnevskii AV, Orlovskaya DD. *Rukovodstvo po psikiatrii*. V 2 tomakh. Tom 1. Pod red. Tiganova AS. Moskva: Meditsina; 2012. (In Russ.)].
  29. Ryu S, Yoo JH, Kim JH, et al. Tardive Dyskinesia and Tardive Dystonia With Second-Generation Antipsychotics in Non-Elderly Schizophrenic Patients Unexposed to First-Generation Antipsychotics. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2015;35(1):13–21. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000250>.
  30. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению шизофрении. Российское общество психиатров. 2013. Доступно по: <http://psychiatr.ru/download/1271?view=1&name=Огранические+псих+расстр+проект+клин+рекоменд+ноябрь+13.pdf>. (Ссылка активна на 16.09.18). [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu shizofrenii. Rossiiskoe Obshchestvo Psikiatrov. 2013. (In Russ.). Available at: <http://psychiatr.ru/download/1271?view=1&name=Огранические+псих+расстр+проект+клин+рекоменд+ноябрь+13.pdf>. (Accessed 16.09.18)].
  31. Bergman H, Soares-Weiser K. Anticholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000204.pub2>.
  32. Pappa S, Tsouli S, Apostolou G, et al. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Neuropharmacol.* 2010;33(6):271–275. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181ffde32>.
  33. Ветохина ТН, Федорова НВ, Воронина ЕФ. Клинические проявления и течение нейролептической поздней дискинезии. *Психиатрия*. 2006;3(21):47–

54. [Vetokhina TN, Fedorova NV, Voronina EF. Clinical manifestations and course of neuroleptic tardive dyskinesia. *Psychiatry*. 2006;3(21):47–54. (In Russ.)].
34. Vestal RE, Kornhauser DM, Hollifield JW, Shand DG. Inhibition of propranolol metabolism by chlorpromazine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979;25(1):19–24. <https://doi.org/10.1002/cpt197925119>.
35. Silver JM, Yudofsky SC, Kogan M, Katz BL. Elevation of thioridazine plasma levels by propranolol. *Am. J. Psychiatry*. 1986;143(10):1290–1292. <https://doi.org/10.1176/ajp.143.10.1290>.
36. García-Santos G, Herrera F, Martín V, et al. Antioxidant activity and neuroprotective effects of zolpidem and several synthesis intermediates. *Free Radic. Res.* 2004;38(12):1289–1299. <https://doi.org/10.1080/10715760400017343>.
37. Bishnoi M, Chopra K, Kulkarni SK. Possible anti-oxidant and neuroprotective mechanisms of zolpidem in attenuating typical anti-psychotic-induced orofacial dyskinesia — A biochemical and neurochemical study. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. 2007;31(5):1130–1138. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.04.007>.
38. Alabed S, Latifeh Y, Mohammad HA, Bergman H. Gamma-aminobutyric acid agonists for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4:CD000203. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000203.pub4>.
39. Richardson MA, Bevans ML, Weber JB, et al. Branched chain amino acids decrease tardive dyskinesia symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;143(4):358–364. <https://doi.org/10.1007/s002130050959>.
40. Richardson MA, Small AM, Read LL, et al. Branched chain amino acid treatment of tardive dyskinesia in children and adolescents. *J. Clin. Psychiatry*. 2004;65(1):92–96. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0116>.
41. Richardson MA, Bevans ML, Read LL, et al. Efficacy of the branched-chain amino acids in the treatment of tardive dyskinesia in men. *Am. J. Psychiatry*. 2003;160(6):1117–1124. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1117>.
42. Waln O, Jankovic J. An Update on Tardive Dyskinesia: From Phenomenology to Treatment. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 2013;3:1–11. <https://doi.org/10.7916/D88P5Z71>.
43. Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-Induced Dyskinesia, Part 1: Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesia. *Drugs*. 2016;76(7):759–777. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0566-3>.
44. Zhang L, Chopp M, Meier DH, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke*. 2013;44(7):1965–1972. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000831>.
45. Zhang C, Chopp M, Cui Y, et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J. Neurosci. Res.* 2010;88(15):3275–3281. <https://doi.org/10.1002/jnr.22495>.
46. Концевой ВА, Медведев АВ, Андрусенко МП и др. Использование церебролизина для лечения тяжелых экстрапирамидных осложнений. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1997;97(6):39–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11517474>. [Kontsevoi VA, Medvedev AV, Andrusenko MP et al. Use of cerebrolysin in the treatment of prolonged extrapyramidal complications of neuroleptic therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1997;97(6):39–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11517474>. (In Russ.)].
47. Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs*. 2010;70(3):287–312. <https://doi.org/10.2165/11319230-000000000-00000>.
48. Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y, et al. Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J. Clin. Psychiatry*. 2007;68(7):1031–1037. <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n0709>.
49. Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, et al. Yi-gan san for the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia: an open-label study. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2008;32(3):761–764. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.12.003>.
50. Doo A-R, Kim S-N, Park J-Y, et al. Neuroprotective effects of an herbal medicine, Yi-Gan San on MPP<sup>+</sup>/MPTP-induced cytotoxicity in vitro and in vivo. *J. Ethnopharmacol.* 2010;131(2):433–442. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.008>.
51. Zhang W-F, Tan Y-L, Zhang X-Y, et al. Extract of Ginkgo biloba Treatment for Tardive Dyskinesia in Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Clin. Psychiatry*. 2010; 72(5):615–621. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05125yel>.
52. Viswanathan M, Siow YL, Paulose CS, Dakshinamurti K. Pineal indoleamine metabolism in pyridoxine-deficient rats. *Brain Res.* 1988;473(1):37–42. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90312-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90312-5).
53. Lerner V, Miodownik C, Kaptsan A, et al. Vitamin B(6) in the treatment of tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am. J. Psychiatry*. 2001;158(9):1511–1514. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.9.1511>.
54. Guay DRP. Tetrabenazine, a monoamine-depleting drug used in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2010;8(4):331–373. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.08.006>.
55. Rana AQ, Chaudry ZM, Blanchet PJ. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2013;7:1329–1340. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S32328>.

56. Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA. Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics*. 2014;11(1):166–176. <https://doi.org/10.1007/s13311-013-0222-5>.
57. Hauser RA, Factor SA, Marder SR, et al. KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*. 2017;174(5):476–484. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16091037>.
58. Citrome L. Deutetrabenazine for tardive dyskinesia: A systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved novel medication—What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int. J. Clin. Pract.* 2017;71(11):e13030. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13030>.

**Информация об авторах**

*Черкасов Никита Сергеевич*, ординатор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. ORCID 0000-0002-0464-9080

E-mail: [nikita.cherkasov@hotmail.com](mailto:nikita.cherkasov@hotmail.com)

*Шешенин Владимир Сергеевич*, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. ORCID 0000-0003-3992-115X

E-mail: [vlash2003@mail.ru](mailto:vlash2003@mail.ru)

*Савина Мария Александровна*, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдел гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. ORCID 0000-0002-0086-5704

E-mail: [maria\\_savina@mail.ru](mailto:maria_savina@mail.ru)

**Information about the authors**

*Nikita S. Cherkasov*, Clinical Resident, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-0464-9080

E-mail: [nikita.cherkasov@hotmail.com](mailto:nikita.cherkasov@hotmail.com)

*Vladimir S. Sheshenin*, PhD, MD, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia. ORCID 0000-0003-3992-115X

E-mail: [vlash2003@mail.ru](mailto:vlash2003@mail.ru)

*Maria A. Savina*, PhD, MD, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-0086-5704

E-mail: [maria\\_savina@mail.ru](mailto:maria_savina@mail.ru)

**Автор для корреспонденции/Corresponding author**

*Шешенин Владимир Сергеевич/Vladimir S. Sheshenin*

E-mail: [vlash2003@mail.ru](mailto:vlash2003@mail.ru)