

# Алгоритм биологической терапии поздней дискинезии

Современная терапия психических расстройств. –  
2021. – № 4. – С. 41–49.  
УДК 615.065  
DOI: 10.21265/PSYPH.2021.24.99.005

С.С. Потанин<sup>1</sup>, Б.А. Антонович<sup>2</sup>, А.М. Сайфулина<sup>3</sup>, Е.Ю. Федорова<sup>2</sup>, Н.А. Степанова<sup>2</sup>, А.В. Афанасьева<sup>4</sup>,  
Е.Ю. Чибикова<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.П. Сербского», Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», филиал «Психоневрологический диспансер № 10», Москва, Россия

<sup>4</sup> Клиника «Mental Health Center», Москва, Россия

<sup>5</sup> Клиника «НевроМедика», Самара, Россия

## РЕЗЮМЕ

Проблема поздней дискинезии (ПД) в настоящее время представляется крайне актуальной. Данное состояние приводит к инвалидизации пациентов, зачастую сохраняется пожизненно несмотря на проводимую терапию, в связи с чем в первую очередь важно уделять внимание профилактике возникновения ПД, особенно в группах риска (пожилой возраст, женский пол, наличие сопутствующих заболеваний, таких как ВИЧ, сахарный диабет и др.). Терапия ПД в рамках доказательной медицины представляет собой существенную проблему. Наиболее очевидное решение – отмена антипсихотика, как ни странно, не имеет весомых доказательств эффективности, но все же представляется разумной стратегией, хотя и далеко не всегда возможной для пациентов с психотическими расстройствами. Помимо этого для терапии поздней дискинезии представляются обоснованными стратегии снижения дозы антипсихотика, замены антипсихотика кветиапином или клозапином, а также добавление к текущей терапии тетрабеназина.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** поздняя дискинезия, психофармакотерапия, побочные эффекты антипсихотиков, терапия психозов, ингибиторы ВТМ-2

**КОНТАКТ:** Потанин Сергей Сергеевич, potanin\_ss@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Потанин С.С., Антонович Б.А., Сайфулина А.М., Федорова Е.Ю., Степанова Н.А., Афанасьева А.В., Чибикова Е.Ю. Алгоритм биологической терапии поздней дискинезии // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 4. – С. 41–49. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.24.99.005

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Tardive Dyskinesia Treatment Algorithm

S.S. Potanin<sup>1</sup>, B.A. Antonovich<sup>2</sup>, A.M. Saifulina<sup>3</sup>, E.Y. Fedorova<sup>2</sup>, N.A. Stepanova<sup>2</sup>, A.V. Afanasyeva<sup>4</sup>, E.U. Chibikova<sup>5</sup>

<sup>1</sup> FSBSI "Mental Health Research Center", Moscow, Russia

<sup>2</sup> FSBI "Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation", Moscow, Russia

<sup>3</sup> SBIHC "N.A. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1 of the Department of Health of the City of Moscow", branch "Psychoneurological Dispensary No. 10", Moscow, Russia

<sup>4</sup> Mental Health Center clinic, Moscow, Russia

<sup>5</sup> NevroMedica clinic, Samara, Russia

## SUMMARY

The problem of tardive dyskinesia (TD) is currently of particular relevance. This condition leads to disability of patients, often persists throughout the lifetime despite the treatment provided, and therefore it is primarily important to pay attention to the prevention of TD, especially in high-risk groups (elderly, female, patients with concomitant diseases, such as HIV, diabetes, etc.). TD treatment in the framework of evidence-based medicine is a significant problem. The most obvious solution – the withdrawal of the antipsychotic – has no solid evidence of effectiveness, but still seems a reasonable strategy, although not always implementable for patients with psychotic disorders. In addition, for the treatment of tardive dyskinesia, such strategies as antipsychotic dose reduction, switching the antipsychotic to quetiapine or clozapine, as well as adding tetrabenazine to the current treatment seems reasonable.

**KEY WORDS:** tardive dyskinesia, psychopharmacotherapy, antipsychotic side effects, therapy of psychosis, VMAT-2 inhibitors

**CONTACT:** Potanin Sergey, potanin\_ss@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>

**CITATION:** Potanin S.S., Antonovich B.A., Saifulina A.M., Fedorova E.Y., Stepanova N.A., Afanasyeva A.V., Chibikova E.U. Tardive Dyskinesia Treatment Algorithm // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 4. – Pp. 41–49. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.24.99.005 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** authors declare no conflict of interest.

## Введение

Поздняя дискинезия (ПД) в современном представлении – это группа ятрогенных двигательных расстройств гиперкинетического и гипокинетического типов, включающая в себя хореоподобные нарушения, акатизию, дистонию, тики, тремор или комбинацию различных типов аномальных движений [1]. Поздняя дискинезия чаще всего наблюдается у лиц, получавших блокаторы дофамина для лечения шизофрении, шизоаффективного и биполярного расстройств [2]. Кроме того, ПД может развиваться и при соматических заболеваниях в случае применения лекарственных средств, обладающих дофаминблокирующим действием (метоклопрамид, циннаразин, флунаризин, дипразин, амоксипин) [3].

Оценка распространенности ПД достаточно сильно различается в зависимости от источника. В литературе можно встретить разброс данных от 10 до 50 % пациентов, получавших антипсихотическую терапию [4–6]. Наиболее вероятно, что такая существенная разница связана с методикой оценки. При использовании шкал в строго контролируемых исследованиях значения получаются выше, чем при диагностике ПД в рутинной практике. Антипсихотики второго поколения (АВП) ассоциированы с меньшим риском возникновения ПД по сравнению с антипсихотиками первого поколения (АПП), но все же вероятность возникновения ПД на фоне терапии АВП, по различным оценкам, составляет от 5 до 20 % [5, 7].

Факторами, повышающими риск развития ПД, являются пожилой возраст, женский пол, высокие дозы антипсихотиков, длительный период лечения антипсихотиками, комбинированная терапия АПП и АВП, афроамериканская раса, злоупотребление психоактивными веществами, сахарный диабет, ВИЧ, аффективные, неврологические и когнитивные расстройства в анамнезе [8–12]. Генетические особенности, согласно результатам исследований, также вносят существенный вклад в развитие ПД [13, 14]. Было показано, что на риск возникновения ПД значительное влияние оказывают различия в гене, кодирующем цитохром CYP2D6, который крайне важен для метаболизма большинства антипсихотиков [15]. Кроме того, на вероятность возникновения ПД влияют генетические полиморфизмы дофаминовых рецепторов второго [16] и третьего типов [17], везикулярного транспортера моноаминов второго типа (ВТМ-2) [18] и серотонинового рецептора 5HT-2a [19].

Патофизиология ПД до настоящего времени остается неясной. Отметим, что существует вероятность развития спонтанной ПД у пациентов с шизофренией, никогда не получавших антипсихотики [20]. Тем не менее наиболее общепринятая гипотеза заключается в том, что ПД возникает вследствие длительной блокады D<sub>2</sub>-рецепторов, что приводит к увеличению их количества и повышению чувствительности к дофамину [21]. Вместе с тем эта гипотеза не позволяет объяснить, почему ПД часто сохраняется в течение многих лет после прекращения терапии блокаторами дофамина [22].

В соответствии с другой гипотезой – «неадаптивной синаптической пластичности» – гиперчув-

ствительность D<sub>2</sub>-рецепторов и дегенеративные изменения в нейронах вызваны увеличением активности процессов окисления в клетках, что негативно сказывается на синаптической пластичности глутаматергических синапсов интернейронов стриатума. Это вызывает дисбаланс в активности прямых и непрямых путей базальных ганглиев и приводит к аномальной продукции сигналов в сенсомоторной коре [21]. Также существует «нейродегенеративная гипотеза» ПД, которая подтверждается нередко наблюдающейся необратимостью симптомов даже после прекращения приема лекарственного средства [23]. Предполагается, что антипсихотики могут усиливать перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов, что приводит к повреждению нейронов и, следовательно, к дегенерации различных нейротрансмиттерных систем. Отметим, что в исследованиях на животных и посмертных патоморфологических исследованиях пациентов с ПД были выявлены структурные изменения в головном мозге, подтверждающие гибель нейронов и глиоз в базальных ганглиях [24].

Проявления ПД могут включать комбинацию различных симптомов. Отметим, что зачастую пациенты субъективно не чувствуют мышечных сокращений, а узнают о них от окружающих [6, 25]. Чаще всего встречается орофациальная дискинезия. Такие симптомы наблюдаются почти у трех четвертей пациентов, как самостоятельно, так и в сочетании с другими дискинетическими движениями. Типы периоральных движений могут включать в себя высовывание и скручивание языка, различные движения губами (надувание, причмокивание и др.), углами рта, надувание щек, жевательные движения, тонический блефароспазм [26]. Движения языка вначале могут ограничиваться тонкими движениями вперед-назад или боковыми движениями. У других пациентов начальными проявлениями являются тикоподобные движения лица или повышенная частота моргания. Тяжелая орофациальная дискинезия значительно инвалидизирует пациентов и может приводить к нарушению речи, проблемам с пережевыванием пищи, глотанием и дыханием [27]. У некоторых пациентов развиваются височно-нижнечелюстные боли и повреждаются зубы из-за постоянных движений челюсти и рта.

Помимо орофациальной формы, в сочетании с ней или отдельно, в процесс могут вовлекаться мышцы туловища и конечностей. В этом случае могут наблюдаться скручивание, растягивание и «фортепианные» движения пальцев, постукивание ногами, дистония пальцев, пожимание плечами, раскачивание всем телом, вращательные или толкающие движения бедрами и др. Дыхательная дискинезия может проявляться тахипноэ, нерегулярным ритмом дыхания и хрипами, которые обычно ошибочно интерпретируются как первичные респираторные проблемы. В редких случаях дыхательная дискинезия может быть опасна для жизни.

Отдельными вариантами поздней дискинезии являются поздняя дистония и поздняя акатизия. При поздней дистонии отмечаются постоянные или повторяющиеся сокращения мышц, которые приводят к скручиванию и повторяющимся движениям или не-

нормальным фиксированным позам [28]. При этом могут наблюдаться кривошея, опистотонус, дистония плеча, блефароспазм, дистония челюсти. Поздняя дистония чаще встречается у пациентов моложе 40 лет и имеет более низкую частоту спонтанной ремиссии. Поздняя акатизия отличается от острой отсутствием субъективного двигательного беспокойства, а также частым сочетанием с дискинезией. Проявления могут включать в себя скрещивание ног, покачивание или переступание на месте. Поздняя акатизия может быть очаговой или генерализованной и часто рефрактерна к лечению [29].

Тики, тремор и другие двигательные расстройства (поздние тики, поздний миоклонус, поздняя стереотипия, поздний тремор и др.) также были описаны как симптомы ПД, но их часто трудно отличить от других проявлений ПД или от симптомов основного заболевания пациента. Как правило, такие симптомы сочетаются с обычными проявлениями ПД [30].

Диагноз ПД вероятен при наблюдении трех условий: наличие характерных клинических симптомов; прием лекарственного препарата, блокирующего дофаминовые рецепторы; иные причины возникновения состояния исключены.

Обычно ПД возникает на фоне длительного приема блокаторов дофамина или после их отмены (в течение 4 недель для пероральных форм и в течение 6 недель для депонированных антипсихотиков) [22]. Если эти условия не соблюдены, следует провести тщательную дифференциальную диагностику в целях исключения иных причин возникновения симптомов.

В МКБ-10 ПД кодируется в разделе болезней нервной системы под названием «Дистония, вызванная лекарственными средствами» G24.01, при этом диагностические критерии четко не указаны, но есть рекомендация использовать дополнительные коды для уточнения причин из главы XX [31]. В МКБ-11 ПД также включена в раздел болезней нервной системы под названием «Хорея, вызванная приемом лекарственных препаратов» (Drug-induced chorea 8A01.16), без подробного описания симптомов и критериев диагноза [32]. В DSM-5 ПД включена под кодом 333.85 (Tardive dyskinesia), при этом подробно описаны характерные симптомы, в том числе с указанием возможности возникновения ПД после отмены антипсихотика [33]. Отметим, что в DSM-5 в диагностических критериях как этиологический фактор возникновения ПД указаны только антипсихотики.

## Алгоритм терапии поздней дискинезии

Поиск источников литературы для создания данного алгоритма осуществлялся по базам данных PubMed и Google Scholar по запросу *tardive dyskinesia treatment*. Из полученных результатов были отобраны оригинальные исследования и метаанализы исследований на вышеуказанную тему. Подчеркнем, что данная работа не является обзором литературы, в связи с чем в статье представлены не все полученные в результате поиска источники, а только те, ко-

торые, на взгляд авторов, в наибольшей степени наглядны для понимания текущей ситуации в области исследований тех или иных подходов к терапии ПД.

Для лечения ПД в настоящее время применяются различные подходы, которые можно подразделить на две основных стратегии: коррекция антипсихотической терапии и назначение дополнительных препаратов.

С точки зрения рациональной фармакотерапии наиболее предпочтительно начинать именно с коррекции текущей терапии, а не с применения дополнительных препаратов. Самым очевидным решением выглядит отмена блокаторов дофамина, хотя она имеет серьезные ограничения. В первую очередь стоит сказать об отсутствии строго контролируемых исследований, которые бы сравнивали отмену блокаторов дофамина с продолжением терапии. Так, метаанализ 2018 г. [34] показал отсутствие весомых доказательств в пользу отмены антипсихотиков при поздней дискинезии. Кроме того, нередко ПД впервые возникает именно после попытки отменить антипсихотик или может усиливаться после снижения его дозы. Для многих пациентов в связи с основным состоянием полная отмена антипсихотической терапии невозможна.

Тем не менее, исходя из этиологии ПД, возможность отмены антипсихотика стоит рассмотреть в первую очередь. При этом важно учитывать, что в первые недели после отмены антипсихотика есть вероятность усиления симптомов ПД. В этом случае оптимально подождать около четырех недель, поскольку в дальнейшем выраженность этих симптомов может уменьшиться вплоть до полной редукции.

Снижение дозы антипсихотика также имеет ограниченные доказательства эффективности: только в двух небольших исследованиях была показана эффективность такой стратегии терапии ПД [34]. Тем не менее, поскольку данный подход не требует значительного вмешательства в схему терапии, его применение клинически оправдано.

В случае, когда отмена антипсихотика невозможна и снижение его дозы не привело к положительной динамике симптомов ПД, следует рассмотреть вариант смены антипсихотика. Подтверждений эффективности данной стратегии также немного. В небольших открытых исследованиях и в описаниях отдельных случаев оценивались эффекты клозапина [35–37] и кветиапина [38, 39]. Выбор этих препаратов для подобных исследований объясняется их низкой дофаминблокирующей активностью в сравнении с другими антипсихотиками [1], что соотносится с представлениями о возникновении ПД как следствия долговременной блокады D<sub>2</sub>-рецепторов. Таким образом, кветиапин и клозапин представляются наиболее оптимальным выбором у пациентов с ПД.

В тех ситуациях, когда вышеописанные стратегии неприменимы или не принесли результата, допустимо назначение дополнительных препаратов для коррекции симптомов ПД. В таблице представлены примеры исследований эффективности подобных стратегий. В последнее время в крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях доказана эффективность двух препаратов:

**Таблица.** Краткий обзор исследований терапевтических стратегий при ПД  
**Table.** Summary of studies of therapeutic strategies in TD

Исследование	Исследуемый метод терапии и группа сравнения	Число больных	Длительность терапии	Основные результаты
<i>Антипсихотики</i>				
Emsley et al., 2004 [38]	Кветиапин 400 мг/сут и галоперидол 10 мг/сут	47	50 нед.	Значимое улучшение по шкалам ESRS и CGI-TD при терапии кветиапином
Chan et al., 2010 [40]	Рisperидон (4,1 ± 1,4 мг/сут) и оланзапин (12,6 ± 5,4 мг/сут)	60	24 нед.	Значимое уменьшение общего балла по шкале AIMS в обеих группах
<i>Витамины E и B<sub>6</sub></i>				
Lerner et al., 2007 [41]	Витамин B <sub>6</sub> (1200 мг/сут) и плацебо	50	12 нед.	Значимое улучшение по шкале ESRS (в дальнейшем не подтвердилось в метаанализах)
Sajjad et al., 1998 [42]	Витамин E (600 ME/сут) и плацебо	20	7 мес.	Значимое улучшение по шкале AIMS (в дальнейшем не подтвердилось в метаанализах)
Soares-Weiser K. et al., 2011 [43]	Витамин E и плацебо (метаанализ)	427	8 нед. – 5 мес.	Нет никаких доказательств того, что витамин улучшает симптомы ПД
<i>Гинкго билоба</i>				
Zheng et al., 2016 [44]	Гинкго билоба (240 мг/сут) и плацебо	157	12 нед.	Значимое улучшение по шкале AIMS
<i>Бензодиазепины</i>				
Xiang et al., 1997 [45]	Клоназепам (4,5 мг/сут) и плацебо	19	12 нед.	Среднее улучшение на 26,5 % при оценке по шкале AIMS
<i>Ингибиторы везикулярного транспортера моноаминов типа 2 (ВТМ-2)</i>				
Hauser et al., 2017 [46]	Валбеназин (40 мг/сут, 80 мг/сут) и плацебо	205	6 нед.	Улучшение по шкале AIMS в зависимости от дозы
Fernandez et al., 2019 [47]	Деутетрабеназин (12–48 мг/сут) и плацебо	117	12 нед.	Значимое улучшение по шкале AIMS
O'Brien et al., 2015 [48]	Валбеназин (25–75 мг/сут) и плацебо	102	6 нед.	Значимое улучшение по шкале AIMS
Ondo et al., 1999 [49]	Тетрабеназин (150 мг/сут)	20	20 нед.	Значимое улучшение по шкале AIMS
<i>Глубокая стимуляция мозга</i>				
Damier et al., 2007 [50]	Билатеральная глубокая стимуляция (без группы сравнения)	10	6 мес.	Значимое улучшение по шкале ESRS по сравнению с начальным уровнем
Pouclet-Courtemanche et al., 2016 [51]	Билатеральная глубокая стимуляция (без группы сравнения)	19	12 мес.	Значимое изменение общего балла по шкале ESRS по сравнению с начальным уровнем

**Примечание.** ESRS – Extrapyramidal Symptoms Rating Scale (шкала оценки экстрапирамидных симптомов); CGI-TD – Clinical Global Impression of Change-Tardive Dyskinesia (шкала общего клинического впечатления изменения выраженности ТД); AIMS – Abnormal Involuntary Movement Scale (шкала патологических произвольных движений); ME – международные единицы.

деутетрабеназина и валбеназина [52–55]. Однако в РФ оба эти препарата не зарегистрированы. Среди зарегистрированных на территории нашей страны препаратов максимально близким к ним по механизму действия и структуре является тетрабеназин [56]. Все три препарата (тетрабеназин, валбеназин и деутетрабеназин) – представители группы ингибиторов везикулярного транспортера моноаминов типа 2 (ВТМ-2). Данный фермент отвечает за перенос молекул моноаминов (в первую очередь дофамина) в везикулы, из которых в дальнейшем нейромедиаторы выбрасываются непосредственно в синаптическую щель [57]. В результате ингибирования работы данного фермента нейромедиаторы не поступают в везикулы, что приводит к снижению активности дофаминовой системы без блокады самих рецепторов.

Родоначальником этой группы препаратов является тетрабеназин, который был впервые зарегистрирован в 1967 г. для лечения ПД [58]. При этом для него характерен ряд побочных эффектов, в значительной

мере связанных с фармакокинетическими аспектами, поскольку большая часть нежелательных явлений обусловлена метаболитами и резкими колебаниями концентрации препарата в плазме крови в связи с коротким периодом полувыведения [59–62]. Именно этот параметр и удалось скорректировать при разработке деутетрабеназина и валбеназина: в обоих случаях была модифицирована часть молекулы тетрабеназина, в наибольшей степени подверженная метаболизму. В случае валбеназина был применен традиционный метод – присоединение к определённому участку молекулы препарата дополнительного вещества, что приводит к замедлению метаболизма (в данном случае – остатка аминокислоты валина). В случае деутетрабеназина впервые (для официально зарегистрированного препарата) была использована инновационная технология – замена атомов водорода атомами дейтерия, что, в конечном счете, существенно замедлило метаболизм всей молекулы, поскольку ферментативные системы хуже связыва-

ются с веществами, содержащими дейтерий [57].

На территории нашей страны пока доступен только тетрабензин, зарегистрированный в РФ по одному показанию — хорея Гентингтона. В систематическом обзоре [57] отмечается высокая эффективность тетрабеназина (в том числе в отношении поздней дистонии и поздней акатизии), но качество включенных в этот обзор исследований невысоко (ретроспективный анализ случаев, открытые исследования, плацебо-контролируемые с небольшим числом участников). По совокупности имеющихся данных, с точки зрения доказательной медицины, тетрабензин является препаратом выбора для терапии ПД (включая позднюю дистонию и позднюю акатизию). Максимальные рекомендуемые разовые и суточные дозы (25 и 50 мг соответственно) тетрабеназина должны быть ниже у пациентов, принимающих препараты, в значительной степени ингибирующие фермент CYP2D6 [60].

Помимо деутетрабеназина и валбеназина достаточно крупное (157 участников) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено в отношении эффективности экстракта гинкго билоба (EGb-761) при ПД [44]. В нем была показана высокая эффективность исследуемого препарата: уменьшение балла по шкале AIMS составило  $2,13 \pm 1,75$  в группе препарата против  $0,10 \pm 1,69$  в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ). Тем не менее экстраполировать эти результаты на любые препараты, содержащие гинкго билоба, не совсем корректно, поскольку качество растительных препаратов (а значит, и содержание действующих веществ в них) в значительной степени зависит от особенностей производства [63].

В плацебо-контролируемых исследованиях с небольшим числом участников (до 20 пациентов) была показана эффективность амантадина [64, 65] и клоназепама [66] как добавочной терапии к антипсихотикам. Исходя из клинических аспектов использования этих препаратов, амантадин может быть рекомендован для терапии ПД, тогда как в отношении клоназепама риски, вероятно, могут превышать потенциальную пользу. В некоторых рекомендациях по терапии ПД назначение клоназепама короткими курсами допускается [67], тогда как в других его назначение не считается обоснованным [68]. В некоторых случаях, при условии отсутствия факторов риска (имеющиеся зависимости от психоактивных веществ, пожилой возраст и др.), назначение клоназепама для терапии ПД допустимо.

Антихолинергические препараты неэффективны при ПД. Исключением является рефрактерная к другим методам терапии поздняя дистония. В небольших исследованиях было показано [69], что у отдельных пациентов тригексифенидил может снизить выраженность дистонии.

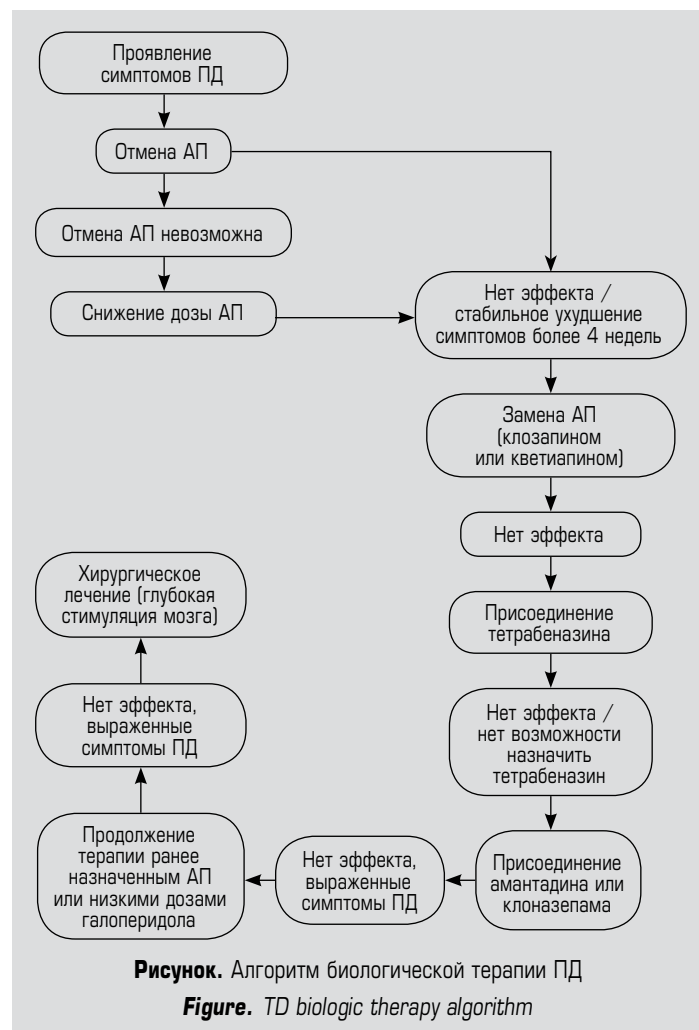
Эффективность других лекарственных средств при ПД исследована недостаточно. В целом в литературе представлены результаты исследований многих препаратов (бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты серотонина, агонисты ГАМК, вальпроаты, бупиرون, витамин B6, литий, леветирацетам) [67], но большинство из них проводились с открытым дизайном и малым количеством участников, поэтому сделать выводы об их эффективно-

сти и безопасности при ПД крайне затруднительно. Кроме того, показана неэффективность галантамина [70], холина [71], лецитина, витамина E [43], меклофеноксата и деанола [72].

В отдельных случаях при неэффективности или невозможности применять другие методы лечения допустима стратегия продолжения терапии ранее назначенным антипсихотиком или низкими дозами галоперидола. Такой вариант возможен тогда, когда отмена, снижение дозы или перевод на другие препараты приводит к усилению симптомов и в дальнейшем (на протяжении 4–6 недель) не отмечается тенденции к их редукции. Согласно имеющимся данным, продолжение терапии антипсихотиком не приводит к дальнейшему ухудшению, если симптомы ПД стабилизировались [73, 74].

Для пациентов с выраженными симптомами ПД, у которых вышеуказанные методы не привели к улучшению, допустимо хирургическое лечение в виде глубокой стимуляции бледного шара. В исследовании на 19 пациентах [51] была показана эффективность этого метода при рефрактерной к другим методам лечения ПД (в среднем выраженность симптомов уменьшилась на 49 %).

Предлагаемый авторами алгоритм терапии ПД представлен на рисунке.



## Профилактика ПД

Поскольку ПД зачастую плохо поддается терапии и приводит к инвалидизации пациентов, требуется уделять максимальное внимание профилактике возникновения этого состояния. Основным принципом является назначение антипсихотиков (и других блокаторов дофамина) строго по показаниям, в минимально эффективной дозе и минимальными по длительности курсами, особенно в группах высокого риска развития ПД. При состояниях, не сопровождающихся психотическими симптомами (депрессии без психотических симптомов, генерализованном тревожном расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве, расстройствах личности и т. п.), назначения антипсихотиков следует избегать. В процессе лечения психотических расстройств целесообразность продолжения антипсихотической терапии нужно оценивать как минимум каждые 6 месяцев [6, 26, 75]. После первого психотического эпизода при условии достижения ремиссии можно предпринять попытку отмены антипсихотической терапии через 6–12 месяцев лечения [1, 7].

Риск развития ПД при терапии АВП ниже, чем при терапии АПП [5], поэтому с точки зрения профилактики ПД более рационально назначение именно АВП. Отдельно стоит упомянуть частую практику назначения антихолинергических препаратов для профилактики экстрапирамидных побочных эффектов (ЭПС), что в определенной степени может повысить риски возникновения ПД. Известно, что выраженные ЭПС в начале лечения являются значимым фактором риска для развития ПД [76]. Антихолинергические препараты могут маскировать симптомы ЭПС, при этом не влияя на степень блокады дофаминовых рецепторов. Поэтому, если после назначения антипсихотика у пациента отмечаются выраженные ЭПС, в первую очередь следует рассмотреть вариант снижения дозы препарата, а не назначения корректоров. Данная стратегия также поддерживается результатами исследований с применением позитронно-эмиссионной томографии, в которых было показано, что уровень блокады дофаминовых рецепторов, достаточный для антипсихотического эффекта, у большинства пациентов ниже, чем тот уровень, при котором возникают ЭПС [77, 78]. В связи с этим профилактическое назначение корректоров в значительной степени может мешать подбору той дозы, которая была бы эффективной и максимально безопасной.

## Заключение

На данный момент терапия ПД представляет собой сложную проблему. Наиболее рациональной стратегией лечения, несмотря на недостаток доказательств эффективности, остается отмена антипсихотика. Поскольку во многих случаях это невозможно, также вполне обоснована замена антипсихотика кветиапином или клозапином по причине минимального воздействия этих препаратов на D<sub>2</sub>-рецепторы. При этом с точки зрения доказательной медицины наиболее эффективной и безопасной стратегией является назначение ингибиторов ВТМ-2 – деутетрабеназина и валбеназина, для которых были проведены крупные плацебо-контролируемые исследования, но данные препараты не зарегистрированы в РФ. В то же время в РФ зарегистрирован сходный по механизму действия лекарственный препарат тетрабеназин (также ингибитор ВТМ-2), но только как средство коррекции гиперкинетических двигательных нарушений при хорее Гентингтона. Отметим, что тетрабеназин применяется как средство терапии ПД в ряде стран (Австралия, Австрия, Великобритания, Германия, Израиль, Италия, Канада), и имеются (хотя и не столь высокого уровня, как для деутетрабеназина и валбеназина) доказательства его эффективности при ПД [57].

Законодательство Российской Федерации не запрещает назначать лекарственные препараты по показаниям, не указанным в действующей инструкции по медицинскому применению лекарства [79]. Однако такое назначение препарата должно быть научно обоснованным и опираться на качественные научные данные, т. е. врач должен представлять себе цель назначения лекарственного препарата, механизм действия препарата, благодаря которому эта цель будет достигнута, и соотношения пользы и риска при этом назначении; также необходимо подписание дополнительного информированного добровольного согласия пациентом. Поэтому и другие стратегии терапии ПД являются клинически релевантными. Вместе с тем, в связи с инвалидизирующим характером ПД и крайней ограниченностью методов ее коррекции с доказанной эффективностью, в первую очередь следует предпринять все возможные меры по профилактике возникновения ПД.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств: доказательная медицина – клинической практике. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
2. Brasic J. Tardive Dyskinesia: Overview, Pathophysiology, Etiology. – Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview> (accessed September 12, 2021).
3. Левин О.С. Лекарственные дискинезии // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2014. – № 3. – С. 4–13.
4. Kane J.M., Smith J.M. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979 // Arch Gen Psychiatry. – 1982. – Vol. 39 (4). – Pp. 473–481. – DOI: 10.1001/archpsyc.1982.04290040069010
5. Carbon M., Hsieh C.-H., Kane J.M. et al. Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use: A Meta-Analysis // J Clin Psychiatry. – 2017. – Vol. 78 (3). – Pp. e264–e278. – DOI: 10.4088/JCP.16r10832

## REFERENCES

1. Mosolov S.N. Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroivst: dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – 1080 s.
2. Brasic J. Tardive Dyskinesia: Overview, Pathophysiology, Etiology. – Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview> (accessed September 12, 2021).
3. Levin O.S. Lekarstvennyye diskinezii // Sovremennaya terapiya v psikhiiatrii i nevrologii. – 2014. – № 3. – S. 4–13.
4. Kane J.M., Smith J.M. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979 // Arch Gen Psychiatry. – 1982. – Vol. 39 (4). – Pp. 473–481. – DOI: 10.1001/archpsyc.1982.04290040069010
5. Carbon M., Hsieh C.-H., Kane J.M. et al. Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use: A Meta-Analysis // J Clin Psychiatry. – 2017. – Vol. 78 (3). – Pp. e264–e278. – DOI: 10.4088/JCP.16r10832

6. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. – М.: Вузовская книга, 2000. – 208 с.
7. Незнанов Н.Г., Мосолов С.Н., Иванов М.В. Психотропная фармакотерапия // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, А.Ю. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 976 с.
8. Eberhard J., Lindström E., Levander S. Tardive dyskinesia and antipsychotics: A 5-year longitudinal study of frequency, correlates and course // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 21 (1). – Pp. 35–42. – DOI: 10.1001/archpsyc.1982.04290040069010
9. Margolese H.C., Chouinard G., Kolivakis T.T. et al. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. – Part 1: Pathophysiology and mechanisms of induction // *Can J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 50 (9). – Pp. 541–547. – DOI: 10.1177/070674370505000907
10. Margolese H.C., Chouinard G., Kolivakis T.T. et al. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 2: Incidence and management strategies in patients with schizophrenia // *Can J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 50 (11). – Pp. 703–714. – DOI: 10.1177/070674370505001110
11. Shedlack K.J., Soldato-Couture C., Swanson C.L. Rapidly progressive tardive dyskinesia in AIDS // *Biol Psychiatry.* – 1994. – Vol. 35 (2). – Pp. 147–148. – DOI: 10.1016/0006-3223(94)91207-6
12. Woerner M.G., Correll C.U., Alvir J.M.J. 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. – Vol. 36 (8). – Pp. 1738–1746. – DOI: 10.1038/npp.2011.55
13. Zai C.C., Maes M.S., Tiwari A.K., et al. Genetics of tardive dyskinesia: Promising leads and ways forward // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2018. – Vol. 389. – Pp. 28–34. – DOI: 10.1016/j.jns.2018.02.011
14. Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Семке А.В. и др. Тардивная дискинезия: успехи современной фармакогенетики // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 1. – С. 22–28.
15. Patsopoulos N.A., Ntzani E.E., Zintzaras E. et al. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis // *Pharmacogenet Genomics.* – 2005. – Vol. 15 (3). – Pp. 151–158. – DOI: 10.1097/O1213011-200503000-00003
16. Zai C.C., De Luca V., Hwang R.W. et al. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients // *Mol Psychiatry.* 2007. – Vol. 12, no. 9. – Pp. 794–795. – DOI: 10.1038/sj.mp.4002023
17. Lerer B., Segman R.H., Fangerau H. et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism // *Neuropsychopharmacology.* – 2002. – Vol. 27 (1). – Pp. 105–119. – DOI: 10.1016/S0893-133X(02)00293-2
18. Tsai H.-T., Caroff S.N., Miller D.D. et al. A Candidate gene study of tardive dyskinesia in the CATIE schizophrenia trial // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2010. – Vol. 115B (1). – Pp. 336–340. – DOI: 10.1002/ajmg.b.30981
19. Lerer B., Segman R.H., Tan E.-C., et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8 (3). – Pp. 411–425. – DOI: 10.1017/S1461145705005389
20. Pappa S., Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 39 (7). – Pp. 1065–1076. – DOI: 10.1017/S0033291708004716
21. Teo J.T., Edwards M.J., Bhatia K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis // *Mov Disord.* – 2012. – Vol. 27 (10). – Pp. 1205–1215. – DOI: 10.1002/mds.25107
22. Waln O., Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment // *Tremor Other Hyperkinet Mov.* – 2013. – Vol. 3. – Pp. 1–11. – DOI: 10.7916/D88P5Z71
23. Elkashef A.M., Wyatt R.J. Tardive dyskinesia: possible involvement of free radicals and treatment with vitamin E // *Schizophr Bull.* – 1999. – Vol. 25 (4). – Pp. 731–740. – DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033414
24. Kiriakakis V., Bhatia K.P., Quinn N.P. et al. The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases // *Brain.* – 1998. – Vol. 121 (pt. 11). – Pp. 2053–2066. – DOI: 10.1093/brain/121.11.2053
25. Ortí-Pareja M., Jiménez-Jiménez F.J., Vázquez A. et al. Drug-induced tardive syndromes // *Parkinsonism Relat Disord.* – 1999. – Vol. 5 (1–2). – Pp. 59–65. – DOI: 10.1016/S1353-8020(99)00015-2
26. Jankovic J., Hallett M., Fahn S. Principles and practice of movement disorders e-book. USA: Elsevier Health Sciences, 2011. – 557 p.
27. Strassnig M., Rosenfeld A., Harvey P.D. Tardive dyskinesia: motor system impairments, cognition and everyday functioning // *CNS Spectr.* – 2018. – Vol. 23 (6). – Pp. 370–377. – DOI: 10.1017/S1092852917000542
28. Burke R.E., Fahn S., Jankovic J. et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs // *Neurology.* – 1982. – Vol. 32 (12). – Pp. 1335–1346. – DOI: 10.1212/wnl.32.12.1335
29. Savitt D., Jankovic J. Tardive syndromes // *J Neurol Sci.* – 2018. – Vol. 389. – Pp. 35–42. – DOI: 10.1016/j.jns.2018.02.005
30. Jankovic J. Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders // *Clin Neuropharmacol.* – 1995. – Vol. 18 (3). – Pp. 197–214. – DOI: 10.1097/00002826-199506000-00001
6. Malin D.I. Pobochnoe deistvie psikhotroponykh sredstv. – M.: Vuzovskaya kniga, 2000. – 208 s.
7. Neznanov N.G., Mosolov S.N., Ivanov M.V. Psikhofarmakoterapiya // Psikhiiatriya: natsionalnoe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, A.Yu. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – 976 s.
8. Eberhard J., Lindström E., Levander S. Tardive dyskinesia and antipsychotics: A 5-year longitudinal study of frequency, correlates and course // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 21 (1). – Pp. 35–42. – DOI: 10.1001/archpsyc.1982.04290040069010
9. Margolese H.C., Chouinard G., Kolivakis T.T. et al. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. – Part 1: Pathophysiology and mechanisms of induction // *Can J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 50 (9). – Pp. 541–547. – DOI: 10.1177/070674370505000907
10. Margolese H.C., Chouinard G., Kolivakis T.T. et al. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 2: Incidence and management strategies in patients with schizophrenia // *Can J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 50 (11). – Pp. 703–714. – DOI: 10.1177/070674370505001110
11. Shedlack K.J., Soldato-Couture C., Swanson C.L. Rapidly progressive tardive dyskinesia in AIDS // *Biol Psychiatry.* – 1994. – Vol. 35 (2). – Pp. 147–148. – DOI: 10.1016/0006-3223(94)91207-6
12. Woerner M.G., Correll C.U., Alvir J.M.J. 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. – Vol. 36 (8). – Pp. 1738–1746. – DOI: 10.1038/npp.2011.55
13. Zai C.C., Maes M.S., Tiwari A.K., et al. Genetics of tardive dyskinesia: Promising leads and ways forward // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2018. – Vol. 389. – Pp. 28–34. – DOI: 10.1016/j.jns.2018.02.011
14. Fedorenko O.Yu., Ivanova S.A., Semke A.V. i dr. Tardivnaya diskinеziya: uspekhi sovremennoi farmakogenetiki // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2017. – № 1. – S. 22–28.
15. Patsopoulos N.A., Ntzani E.E., Zintzaras E. et al. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis // *Pharmacogenet Genomics.* – 2005. – Vol. 15 (3). – Pp. 151–158. – DOI: 10.1097/O1213011-200503000-00003
16. Zai C.C., De Luca V., Hwang R.W. et al. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients // *Mol Psychiatry.* 2007. – Vol. 12, no. 9. – Pp. 794–795. – DOI: 10.1038/sj.mp.4002023
17. Lerer B., Segman R.H., Fangerau H. et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism // *Neuropsychopharmacology.* – 2002. – Vol. 27 (1). – Pp. 105–119. – DOI: 10.1016/S0893-133X(02)00293-2
18. Tsai H.-T., Caroff S.N., Miller D.D. et al. A Candidate gene study of tardive dyskinesia in the CATIE schizophrenia trial // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2010. – Vol. 115B (1). – Pp. 336–340. – DOI: 10.1002/ajmg.b.30981
19. Lerer B., Segman R.H., Tan E.-C., et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8 (3). – Pp. 411–425. – DOI: 10.1017/S1461145705005389
20. Pappa S., Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 39 (7). – Pp. 1065–1076. – DOI: 10.1017/S0033291708004716
21. Teo J.T., Edwards M.J., Bhatia K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis // *Mov Disord.* – 2012. – Vol. 27 (10). – Pp. 1205–1215. – DOI: 10.1002/mds.25107
22. Waln O., Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment // *Tremor Other Hyperkinet Mov.* – 2013. – Vol. 3. – Pp. 1–11. – DOI: 10.7916/D88P5Z71
23. Elkashef A.M., Wyatt R.J. Tardive dyskinesia: possible involvement of free radicals and treatment with vitamin E // *Schizophr Bull.* – 1999. – Vol. 25 (4). – Pp. 731–740. – DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033414
24. Kiriakakis V., Bhatia K.P., Quinn N.P. et al. The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases // *Brain.* – 1998. – Vol. 121 (pt. 11). – Pp. 2053–2066. – DOI: 10.1093/brain/121.11.2053
25. Ortí-Pareja M., Jiménez-Jiménez F.J., Vázquez A. et al. Drug-induced tardive syndromes // *Parkinsonism Relat Disord.* – 1999. – Vol. 5 (1–2). – Pp. 59–65. – DOI: 10.1016/S1353-8020(99)00015-2
26. Jankovic J., Hallett M., Fahn S. Principles and practice of movement disorders e-book. USA: Elsevier Health Sciences, 2011. – 557 p.
27. Strassnig M., Rosenfeld A., Harvey P.D. Tardive dyskinesia: motor system impairments, cognition and everyday functioning // *CNS Spectr.* – 2018. – Vol. 23 (6). – Pp. 370–377. – DOI: 10.1017/S1092852917000542
28. Burke R.E., Fahn S., Jankovic J. et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs // *Neurology.* – 1982. – Vol. 32 (12). – Pp. 1335–1346. – DOI: 10.1212/wnl.32.12.1335
29. Savitt D., Jankovic J. Tardive syndromes // *J Neurol Sci.* – 2018. – Vol. 389. – Pp. 35–42. – DOI: 10.1016/j.jns.2018.02.005
30. Jankovic J. Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders // *Clin Neuropharmacol.* – 1995. – Vol. 18 (3). – Pp. 197–214. – DOI: 10.1097/00002826-199506000-00001

31. ICD-10 [Electronic resource]. – Available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (accessed September 14, 2021).
32. ICD-11 [Electronic resource]. – Available at: <https://icd.who.int/en> (accessed September 14, 2021).
33. DSM-5 [Electronic resource]. – Available at: [https://archive.org/stream/DSM5Eng/DSM-5%20Eng\\_djvu.txt](https://archive.org/stream/DSM5Eng/DSM-5%20Eng_djvu.txt) (accessed September 14, 2021)
34. Bergman H., Rathbone J., Agarwal V. et al. Antipsychotic reduction and/or cessation and antipsychotics as specific treatments for tardive dyskinesia // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – No. 2. – DOI: 10.1002/14651858.CD000459.pub3
35. Factor S.A., Friedman J.H. The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders // *Mov Disord*. – 1997. – Vol. 12 (4). – Pp. 483–496. – DOI: 10.1002/mds.870120403
36. Spivak B., Mester R., Abesgaus J. et al. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients // *J Clin Psychiatry*. – 1997. – Vol. 58 (7). – Pp. 318–322. – DOI: 10.4088/jcp.v58n0706
37. Lieberman J.A., Saltz B.L., Johns C.A. et al. The effects of clozapine on tardive dyskinesia // *Br J Psychiatry*. – 1991. – Vol. 158. – Pp. 503–510. – DOI: 10.1192/bjp.158.4.503
38. Emsley R., Turner H.J., Schronen J. et al. A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65 (5). – Pp. 696–701. – DOI: 10.4088/jcp.v65n0516
39. Bouckaert F., Herman G., Peuskens J. Rapid remission of severe tardive dyskinesia and tardive dystonia with quetiapine // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2005. – Vol. 20 (3). – Pp. 287–288. – DOI: 10.1002/gps.1285
40. Chan H.-Y., Chiang S.-C., Chang C.-J. et al. A randomized controlled trial of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced tardive dyskinesia // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71 (9). – Pp. 1226–1233. – DOI: 10.4088/jcp.09m05155yel
41. Lerner V., Miodownik C., Kaptzan A., et al. Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68 (11). – Pp. 1648–1654. – DOI: 10.4088/jcp.v68n1103
42. Sajjad S.H. Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia: a preliminary study over 7 months at different doses // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1998. – Vol. 13 (4). – Pp. 147–155. – DOI: 10.1097/00004850-199807000-00001
43. Soares-Weiser K., Maayan N., McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2011. – No. 2. – DOI: 10.1002/14651858.CD000209.pub2
44. Zheng W., Xiang Y.-Q., Ng C.H. et al. Extract of Ginkgo biloba for Tardive Dyskinesia: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Pharmacopsychiatry*. – 2016. – Vol. 49 (3). – Pp. 107–111. – DOI: 10.1055/s-0042-102884
45. Xiang H. Clonazepam therapy of tardive dyskinesia: a double-blind trial // *West China Medical Journal*. – 1997. – Vol. 12 (1). – Pp. 17–18.
46. Hauser R., Factor S., Marder S. et al. KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia // *American Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 174 (5). – Pp. 476–484. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16091037
47. Fernandez H.H., Factor S.A., Hauser R.A., et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: The ARM-TD study // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88 (21). – Pp. 2003–2010. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000003960
48. O'Brien C.F., Jimenez R., Hauser R.A. et al. NBI-98854, a selective monoamine transport inhibitor for the treatment of tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Mov Disord*. – 2015. – Vol. 30 (12). – Pp. 1681–1687. – DOI: 10.1002/mds.26330
49. Ondo W.G., Hanna P.A., Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (8). – Pp. 1279–1281. – DOI: 10.1176/ajp.156.8.1279
50. Damier P., Thobois S., Witjas T. et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia // *Arch Gen Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64 (2). – Pp. 170–176. – DOI: 10.1001/archpsyc.64.2.170
51. Pouclet-Courtemanche H., Rouaud T., Thobois S. et al. Long-term efficacy and tolerability of bilateral pallidal stimulation to treat tardive dyskinesia // *Neurology*. – 2016. – Vol. 86 (7). – Pp. 651–659. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000002370
52. Citrome L. Valbenazine 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? // *International Journal of Clinical Practice*. – 2017. – Vol. 71 (7). – Pp. 1–14. – DOI: 10.1111/ijcp.12964
53. Uhlyar S., Rey J.A. Valbenazine (Ingrezza) // *Pharmacy and Therapeutics*. – 2018. – Vol. 43 (6). – Pp. 328–331.
54. 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. – Vol. 71 (11). – Pp. 1–17. – DOI: 10.1111/ijcp.13030
55. Anderson K.E., Stamler D., Davis M.D. et al. Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia (AIM-TD): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4 (8). – Pp. 595–604. – DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30236-5
56. Селиверстов Ю.А. Тетрабензалин: сводная характеристика и роль в коррекции двигательных расстройств: учеб. пособие. 2017. – URL: <https://www.neurology.ru/monografii-ru-kovodstva-i-metodicheskie-rekomendacii-monografii-uchebniki-uchebnye-posobiya-7> (дата обращения 12.09.2021).
31. ICD-10 [Electronic resource]. – Available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (accessed September 14, 2021).
32. ICD-11 [Electronic resource]. – Available at: <https://icd.who.int/en> (accessed September 14, 2021).
33. DSM-5 [Electronic resource]. – Available at: [https://archive.org/stream/DSM5Eng/DSM-5%20Eng\\_djvu.txt](https://archive.org/stream/DSM5Eng/DSM-5%20Eng_djvu.txt) (accessed September 14, 2021)
34. Bergman H., Rathbone J., Agarwal V. et al. Antipsychotic reduction and/or cessation and antipsychotics as specific treatments for tardive dyskinesia // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – No. 2. – DOI: 10.1002/14651858.CD000459.pub3
35. Factor S.A., Friedman J.H. The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders // *Mov Disord*. – 1997. – Vol. 12 (4). – Pp. 483–496. – DOI: 10.1002/mds.870120403
36. Spivak B., Mester R., Abesgaus J. et al. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients // *J Clin Psychiatry*. – 1997. – Vol. 58 (7). – Pp. 318–322. – DOI: 10.4088/jcp.v58n0706
37. Lieberman J.A., Saltz B.L., Johns C.A. et al. The effects of clozapine on tardive dyskinesia // *Br J Psychiatry*. – 1991. – Vol. 158. – Pp. 503–510. – DOI: 10.1192/bjp.158.4.503
38. Emsley R., Turner H.J., Schronen J. et al. A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65 (5). – Pp. 696–701. – DOI: 10.4088/jcp.v65n0516
39. Bouckaert F., Herman G., Peuskens J. Rapid remission of severe tardive dyskinesia and tardive dystonia with quetiapine // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2005. – Vol. 20 (3). – Pp. 287–288. – DOI: 10.1002/gps.1285
40. Chan H.-Y., Chiang S.-C., Chang C.-J. et al. A randomized controlled trial of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced tardive dyskinesia // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71 (9). – Pp. 1226–1233. – DOI: 10.4088/jcp.09m05155yel
41. Lerner V., Miodownik C., Kaptzan A., et al. Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68 (11). – Pp. 1648–1654. – DOI: 10.4088/jcp.v68n1103
42. Sajjad S.H. Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia: a preliminary study over 7 months at different doses // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1998. – Vol. 13 (4). – Pp. 147–155. – DOI: 10.1097/00004850-199807000-00001
43. Soares-Weiser K., Maayan N., McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2011. – No. 2. – DOI: 10.1002/14651858.CD000209.pub2
44. Zheng W., Xiang Y.-Q., Ng C.H. et al. Extract of Ginkgo biloba for Tardive Dyskinesia: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Pharmacopsychiatry*. – 2016. – Vol. 49 (3). – Pp. 107–111. – DOI: 10.1055/s-0042-102884
45. Xiang H. Clonazepam therapy of tardive dyskinesia: a double-blind trial // *West China Medical Journal*. – 1997. – Vol. 12 (1). – Pp. 17–18.
46. Hauser R., Factor S., Marder S. et al. KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia // *American Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 174 (5). – Pp. 476–484. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16091037
47. Fernandez H.H., Factor S.A., Hauser R.A., et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: The ARM-TD study // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88 (21). – Pp. 2003–2010. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000003960
48. O'Brien C.F., Jimenez R., Hauser R.A. et al. NBI-98854, a selective monoamine transport inhibitor for the treatment of tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Mov Disord*. – 2015. – Vol. 30 (12). – Pp. 1681–1687. – DOI: 10.1002/mds.26330
49. Ondo W.G., Hanna P.A., Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (8). – Pp. 1279–1281. – DOI: 10.1176/ajp.156.8.1279
50. Damier P., Thobois S., Witjas T. et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia // *Arch Gen Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64 (2). – Pp. 170–176. – DOI: 10.1001/archpsyc.64.2.170
51. Pouclet-Courtemanche H., Rouaud T., Thobois S. et al. Long-term efficacy and tolerability of bilateral pallidal stimulation to treat tardive dyskinesia // *Neurology*. – 2016. – Vol. 86 (7). – Pp. 651–659. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000002370
52. Citrome L. Valbenazine 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? // *International Journal of Clinical Practice*. – 2017. – Vol. 71 (7). – Pp. 1–14. – DOI: 10.1111/ijcp.12964
53. Uhlyar S., Rey J.A. Valbenazine (Ingrezza) // *Pharmacy and Therapeutics*. – 2018. – Vol. 43 (6). – Pp. 328–331.
54. 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. – Vol. 71 (11). – Pp. 1–17. – DOI: 10.1111/ijcp.13030
55. Anderson K.E., Stamler D., Davis M.D. et al. Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia (AIM-TD): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4 (8). – Pp. 595–604. – DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30236-5
56. Селиверстов Ю.А. Тетрабензалин: сводная характеристика и роль в коррекции двигательных расстройств: учеб. пособие. 2017. – URL: <https://www.neurology.ru/monografii-ru-kovodstva-i-metodicheskie-rekomendacii-monografii-uchebniki-uchebnye-posobiya-7> (дата обращения 12.09.2021).



57. Peckham A.M., Nicewonder J.A. VMAT2 Inhibitors for Tardive Dyskinesia-Practice Implications // *J Pharm Pract.* – 2019. – Vol. 32 (4). – Pp. 450–457. – DOI: 10.1177/0897190018756512
58. Chitnis S., Karunapuzha C.A. Tetrabenazine in Huntington's Disease Chorea // *Clinical Medicine. Therapeutics.* – 2009. – Vol. 1. – Pp. 669–681. – DOI: 10.4137/CMT.S2134
59. Paleacu D. Tetrabenazine in the treatment of Huntington's disease // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2007. – Vol. 3 (5). – Pp. 545–551.
60. Leung J.G., Breden E.L. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia // *Ann Pharmacother.* – 2011. – Vol. 45 (4). – Pp. 525–531. – DOI: 10.1345/aph.1P312
61. Chen J.J., Ondo W.G., Dashtipour K. et al. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature // *Clin Ther.* – 2012. – Vol. 34 (7). – Pp. 1487–1504. – DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.06.010
62. Yero T., Rey J.A. Tetrabenazine (Xenazine), An FDA-Approved Treatment Option For Huntington's Disease-Related Chorea // *Pharmacy and Therapeutics.* – 2008. – Vol. 33 (12). – Pp. 690–694.
63. Береговых В.В., Ковалева Е.К. Разработка системы обеспечения качества с анализом критических стадий в производстве ЛС из растительного сырья: Ремедиум // *Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике.* – 2013. – № 10. – С. 62–65.
64. Pappa S., Tsouli S., Apostolou G. et al. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Clin Neuropharmacol.* – 2010. – Vol. 33 (6). – Pp. 271–275. – DOI: 10.1097/wnf.0b013e3181ffde32
65. Angus S., Sugars J., Boltezar R. et al. A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia // *J Clin Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 17 (2). – Pp. 88–91. – DOI: 10.1097/00004714-199704000-00004
66. Thaker G.K., Nguyen J.A., Strauss M.E. et al. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy // *Am J Psychiatry.* – 1990. – Vol. 147 (4). – Pp. 445–451. – DOI: 10.1176/ajp.147.4.445
67. Bhidayasiri R., Fahn S., Weiner W.J., et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81 (5). – Pp. 463–469. – DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829d86b6
68. Ricciardi L., Pringsheim T., Barnes T.R.E. et al. Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia // *Can J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 64 (6). – Pp. 388–399. – DOI: 10.1177/0706743719828968
69. Kang U.J., Burke R.E., Fahn S. Natural history and treatment of tardive dystonia // *Mov Disord.* – 1986. – Vol. 1 (3). – Pp. 193–208. – DOI: 10.1002/mds.870010305
70. Caroff S.N., Walker P., Campbell C. et al. Treatment of tardive dyskinesia with galantamine: a randomized controlled crossover trial // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68 (3). – Pp. 410–415. – DOI: 10.4088/jcp.v68n0309
71. Gelenberg A.J., Wojcik J., Falk W.E. et al. CDP-Choline for the treatment of tardive dyskinesia: A small negative series // *Comprehensive Psychiatry.* – 1989. – Vol. 30 (1). – Pp. 1–4. – DOI: 10.1016/0010-440X(89)90111-9
72. Tammenmaa I.A., Sailas E., McGrath J.J. et al. Systematic review of cholinergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2004. – Vol. 28 (7). – Pp. 1099–1107. – DOI: 10.1016/j.pnpb.2004.05.045
73. Fernandez H.H., Krupp B., Friedman J.H. The course of tardive dyskinesia and parkinsonism in psychiatric inpatients: 14-year follow-up // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56 (6). – Pp. 805–807. – DOI: 10.1212/wnl.56.6.805
74. Gardos G., Casey D.E., Cole J.O. et al. Ten-year outcome of tardive dyskinesia // *Am J Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151 (6). – Pp. 836–841. – DOI: 10.1176/ajp.151.6.836
75. Baldessarini R.J., Cole J.O., Davis J.M. et al. Tardive dyskinesia: summary of a Task Force Report of the American Psychiatric Association. By the Task Force on Late Neurological Effects of Antipsychotic Drugs // *Am J Psychiatry.* – 1980. – Vol. 137, no. 10. – Pp. 1163–1172. – DOI: 10.1176/ajp.137.10.1163
76. van Harten P.N., Tenback D.E. Tardive dyskinesia: clinical presentation and treatment // *Int Rev Neurobiol.* – 2011. – Vol. 98. – Pp. 187–210. – DOI: 10.1016/B978-0-12-381328-2.00008-0
77. Nord M., Farde L. Antipsychotic Occupancy of Dopamine Receptors in Schizophrenia // *CNS Neuroscience & Therapeutics.* – 2011. – Vol. 17 (2). – Pp. 97–103. – DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00222.x
78. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Relationship Between Dopamine D2 Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: A Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia // *AJP. American Psychiatric Publishing.* – 2000. – Vol. 157 (4). – Pp. 514–520. – DOI: 10.1176/appi.ajp.157.4.514
79. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025> (дата обращения 09.09.2021).
57. Peckham A.M., Nicewonder J.A. VMAT2 Inhibitors for Tardive Dyskinesia-Practice Implications // *J Pharm Pract.* – 2019. – Vol. 32 (4). – Pp. 450–457. – DOI: 10.1177/0897190018756512
58. Chitnis S., Karunapuzha C.A. Tetrabenazine in Huntington's Disease Chorea // *Clinical Medicine. Therapeutics.* – 2009. – Vol. 1. – Pp. 669–681. – DOI: 10.4137/CMT.S2134
59. Paleacu D. Tetrabenazine in the treatment of Huntington's disease // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2007. – Vol. 3 (5). – Pp. 545–551.
60. Leung J.G., Breden E.L. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia // *Ann Pharmacother.* – 2011. – Vol. 45 (4). – Pp. 525–531. – DOI: 10.1345/aph.1P312
61. Chen J.J., Ondo W.G., Dashtipour K. et al. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature // *Clin Ther.* – 2012. – Vol. 34 (7). – Pp. 1487–1504. – DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.06.010
62. Yero T., Rey J.A. Tetrabenazine (Xenazine), An FDA-Approved Treatment Option For Huntington's Disease-Related Chorea // *Pharmacy and Therapeutics.* – 2008. – Vol. 33 (12). – Pp. 690–694.
63. Береговых В.В., Ковалева Е.К. Разработка системы обеспечения качества с анализом критических стадий в производстве ЛС из растительного сырья: Ремедиум // *Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике.* – 2013. – № 10. – С. 62–65.
64. Pappa S., Tsouli S., Apostolou G. et al. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Clin Neuropharmacol.* – 2010. – Vol. 33 (6). – Pp. 271–275. – DOI: 10.1097/wnf.0b013e3181ffde32
65. Angus S., Sugars J., Boltezar R. et al. A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia // *J Clin Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 17 (2). – Pp. 88–91. – DOI: 10.1097/00004714-199704000-00004
66. Thaker G.K., Nguyen J.A., Strauss M.E. et al. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy // *Am J Psychiatry.* – 1990. – Vol. 147 (4). – Pp. 445–451. – DOI: 10.1176/ajp.147.4.445
67. Bhidayasiri R., Fahn S., Weiner W.J., et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81 (5). – Pp. 463–469. – DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829d86b6
68. Ricciardi L., Pringsheim T., Barnes T.R.E. et al. Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia // *Can J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 64 (6). – Pp. 388–399. – DOI: 10.1177/0706743719828968
69. Kang U.J., Burke R.E., Fahn S. Natural history and treatment of tardive dystonia // *Mov Disord.* – 1986. – Vol. 1 (3). – Pp. 193–208. – DOI: 10.1002/mds.870010305
70. Caroff S.N., Walker P., Campbell C. et al. Treatment of tardive dyskinesia with galantamine: a randomized controlled crossover trial // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68 (3). – Pp. 410–415. – DOI: 10.4088/jcp.v68n0309
71. Gelenberg A.J., Wojcik J., Falk W.E. et al. CDP-Choline for the treatment of tardive dyskinesia: A small negative series // *Comprehensive Psychiatry.* – 1989. – Vol. 30 (1). – Pp. 1–4. – DOI: 10.1016/0010-440X(89)90111-9
72. Tammenmaa I.A., Sailas E., McGrath J.J. et al. Systematic review of cholinergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2004. – Vol. 28 (7). – Pp. 1099–1107. – DOI: 10.1016/j.pnpb.2004.05.045
73. Fernandez H.H., Krupp B., Friedman J.H. The course of tardive dyskinesia and parkinsonism in psychiatric inpatients: 14-year follow-up // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56 (6). – Pp. 805–807. – DOI: 10.1212/wnl.56.6.805
74. Gardos G., Casey D.E., Cole J.O. et al. Ten-year outcome of tardive dyskinesia // *Am J Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151 (6). – Pp. 836–841. – DOI: 10.1176/ajp.151.6.836
75. Baldessarini R.J., Cole J.O., Davis J.M. et al. Tardive dyskinesia: summary of a Task Force Report of the American Psychiatric Association. By the Task Force on Late Neurological Effects of Antipsychotic Drugs // *Am J Psychiatry.* – 1980. – Vol. 137, no. 10. – Pp. 1163–1172. – DOI: 10.1176/ajp.137.10.1163
76. van Harten P.N., Tenback D.E. Tardive dyskinesia: clinical presentation and treatment // *Int Rev Neurobiol.* – 2011. – Vol. 98. – Pp. 187–210. – DOI: 10.1016/B978-0-12-381328-2.00008-0
77. Nord M., Farde L. Antipsychotic Occupancy of Dopamine Receptors in Schizophrenia // *CNS Neuroscience & Therapeutics.* – 2011. – Vol. 17 (2). – Pp. 97–103. – DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00222.x
78. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Relationship Between Dopamine D2 Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: A Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia // *AJP. American Psychiatric Publishing.* – 2000. – Vol. 157 (4). – Pp. 514–520. – DOI: 10.1176/appi.ajp.157.4.514
79. Federalnyi zakon ot 21 noyabrya 2011 g. № 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii». – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025> (data obrashcheniya 09.09.2021).