

Диагностика и терапия поздних дискинезий

Современная терапия психических расстройств. —
2024. — № 4. — С. 77–84.
DOI: 10.21265/PSYPH.2024.60.92.008

Д.В. Первая

Клиника психиатрии и психотерапии «Майндсет», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Поздние дискинезии (ПД) являются обременяющим фактором в жизни пациентов, поскольку в большинстве случаев они необратимы. Распространенность ПД составляет 25,3 %, причем у пациентов, принимающих антипсихотики второго поколения, показатели ниже по сравнению с пациентами, принимающими антипсихотики первого поколения. С появлением новых препаратов из группы ингибиторов везикулярного транспортера моноаминов типа 2 (ВТМ-2) возникла возможность корректировать данный синдром. Представителем этой группы является тетрабеназин — единственный препарат группы, доступный в России. В статье представлен обзор опыта диагностики и профилактики ПД и проведен анализ терапии ПД на основании четырех исследований, из которых два рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), одно ретроспективное исследование и один систематический обзор с метаанализом. Публикации были собраны в июле 2024 г. из баз данных PubMed, Web of Science и Google Scholar. Поиск источников литературы осуществлялся по комбинации ключевых слов: тетрабеназин, ингибиторы везикулярного транспортера моноаминов типа 2, ВТМ-2, лечение поздних дискинезий, лечение тардивных дискинезий; *tetrabenazine, vesicular monoamine transporter 2 inhibitors, VMAT-2, treatment of tardive dyskinesias, treatment of tardive syndrome; tardive dyskinesias + tetrabenazine*. Поиск осуществлялся на английском и русском языках с использованием синонимов ключевых слов, а также с применением сети MeSH для PubMed. При первичном отборе было найдено 72 исследования. Было выявлено, что одним из важнейших этапов терапии ПД является предупреждение данного синдрома с помощью корректировки модифицируемых факторов риска. На третьей линии терапии может быть использован тетрабеназин дополнительно к основной терапии. Исследования, посвященные изучению тетрабеназина, малочисленны. По данным двух РКИ, при приеме тетрабеназина наблюдалась редукция симптоматики ПД; по результатам ретроспективного исследования на небольшой выборке пациентов также было выявлено улучшение по шкале CGI. Все проведенные исследования имели значительные методологические ограничения и высокую вероятность систематической ошибки. Относительно остальных вариантов лечения также не было найдено доказательной базы. В обзоре приведена информация о диагностике и классификации ПД. По результатам данного исследования сделаны следующие выводы: профилактика ПД должна предшествовать каждому случаю назначения антипсихотиков, существует алгоритм терапии ПД, в котором тетрабеназин является препаратом третьей линии терапии и может быть использован в качестве дополнения для коррекции ПД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тетрабеназин, ингибиторы везикулярного транспортера моноаминов типа 2, ВТМ-2, лечение поздних дискинезий, лечение тардивных дискинезий

КОНТАКТЫ: Первая Диана Владимировна, diana.pervaya@gmail.com, ORCID: 0009-0005-2787-1070

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Первая Д.В. Диагностика и терапия поздних дискинезий // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 77–84. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.60.92.008

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostics and Therapy of Tardive Dyskinesias (Syndrome)

D.V. Pervaya

Mindset Clinic of Psychiatry and Psychotherapy, Moscow, Russia

SUMMARY

Tardive dyskinesias (TD) are a burden in the lives of the patients, because they are, in most cases, irreversible. The prevalence of TD is 25,3 % with lower rates observed in patients taking second-generation antipsychotics than in those taking first-generation antipsychotics. The emergence of new drugs from the class of vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT-2) inhibitors has created an opportunity to manage this syndrome. A representative of this class is tetrabenazine, the only drug from this group available in Russia. This article presents an overview of the experience of diagnostics and prophylactics of TD and an analysis of the therapy of this syndrome based on four studies, including two randomized control trials (RCTs), one retrospective study, and one systematic review with meta-analysis. The publications were collected in July 2024 from the databases: PubMed, Web of Science and Google Scholar. Literature sources were searched using a combination of keywords: *tetrabenazine, vesicular monoamine transporter 2 inhibitors, VMAT-2, treatment of tardive dyskinesias, treatment of tardive syndrome, tardive dyskinesias + tetrabenazine*. The search was conducted in English and Russian using keyword synonyms, as well as the MeSH for PubMed. Initially, 72 studies were found. It was revealed that one of the most important stages of TD therapy is the prevention of this syndrome by adjusting modifiable risk factors. Tetrabenazine can be used in addition to the main therapy as the third-line agent. Studies examining tetrabenazine are scarce. According to the two RCTs, tetrabenazine intake was associated with a reduction in TD symptoms, and a retrospective study on a small sample of patients also showed improvement by the CGI scale. All the studies conducted had significant methodological limitations and a high likelihood of systematic bias. No evidence base was found for other treatment options. The review includes information on the diagnosis and classification of TD. Based on this study, the following conclusions were made: TD prevention should be carried out prior to each case of antipsychotic prescription; there is an algorithm for the treatment of TD, in which tetrabenazine is the third-line agent and can be used as an additional therapy for TD management.

KEYWORDS: tetrabenazine, vesicular monoamine transporter 2 inhibitors, VMAT-2, treatment of tardive dyskinesias, treatment of tardive syndrome; tardive dyskinesias + tetrabenazine

CONTACTS: Pervaya Diana Vladimirovna, diana.pervaya@gmail.com, ORCID: 0009-0005-2787-1070

CITATION: Pervaya D.V. Diagnostics and therapy of tardive dyskinesias (syndrome) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 4. — Pp. 77–84. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.60.92.008 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest.

Введение

Изучение поздних дискинезий (ПД) началось вместе с появлением антипсихотической терапии. Первым, кто описал данный симптомокомплекс как отдельный феномен, в 1950-х годах, был М. Schonecker [1], который выявил причинно-следственную связь между применением хлорпромазина и возникновением ПД в виде орофациальных непроизвольных движений. Данный феномен изучали многие исследователи, в том числе J. Sigwald [2]. J. Wertheimer [3] в 1963 г. описал серию случаев, где привел первую классификацию ПД, в которой самым распространенным проявлением была орофациальная дискинезия. Сам термин ПД был впервые предложен А. Faurbye и S. Haddenbrock в 1964 г. [4]. По их определению, данный синдром характеризовался следующими основными признаками: 1) присутствием непроизвольных движений; 2) возникновением после долгого лечения антипсихотиками, часто после их отмены; 3) персистированием симптоматики в течение многих месяцев-лет [5]. G.E. Crane [6] в своем обзоре серии случаев 1968 г. также выделил несколько похожих объединяющих признаков, таких как хореоформные, миоклонические и своеобразные ритмические движения, высокая частота возникновения в орофациальной области, позднее возникновение при приеме психофармакотерапии и даже после ее отмены, длительное персистирование симптоматики, а также плохой ответ на любую терапию. Следующий пик интереса к ПД приходится на 1990 г., когда ученые пытались выяснить патофизиологические основы, а также риски возникновения ПД после приема антипсихотиков второго поколения (АВП).

Внимание к изучению ПД вновь усилилось в последние годы в связи с появлением на рынке ингибиторов везикулярного транспортера моноаминов типа 2, а также с развитием концепции психозов дофаминовой гиперчувствительности, которые часто наблюдаются вместе с ПД и имеют близкий патогенез [7, 8]. Говоря о психозах гиперчувствительности, стоит упомянуть, что первые исследования на эту тему приходились на 1980-е годы, когда G. Chouinard [9] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании первым предположил одинаковый механизм происхождения психозов гиперчувствительности и ПД. Он обнаружил, что при повышении дозировки в обоих случаях уменьшаются проявления данных феноменов, тогда как при снижении дозировки проявления увеличиваются и происходит снижение пролактина в крови; при этом L-допа, а также препараты из группы амфетаминового ряда могут ухудшать симптоматику. Позже было обнаружено, что такая зависимость связана с процессом апрегуляции и увеличением плотности и чувствительности дофаминовых рецепторов на постсинаптических нейронах (D^2_{High} — рецепторы с высоким аффинитетом) при применении как типичных, так и атипичных антипсихотиков, приводя к дальнейшему усилению дофаминергической передачи. Соответственно, при резкой отмене антипсихотической терапии могут

возникать психозы гиперчувствительности совместно с проявлениями ПД [7].

Согласно DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition — Руководство по диагностике и статистике психических расстройств, пятое издание), ПД определяются как непроизвольные атетоидные или хореоформные движения, преимущественно включающие область языка, нижней части лица и челюсти, конечностей (но иногда с задействованием глоточных, диафрагмальных или туловищных мышц), и связаны с длительным применением антипсихотической терапии (как минимум в течение нескольких месяцев) [10]. Поздние дискинезии могут возникать на фоне приема разнообразных групп препаратов: типичных нейролептиков (галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, трифлуоперазин, перфеназин), атипичных антипсихотиков (рисперидон, палиперидон, оланзапин, арипипразол, кветиапин, zipрасидон, луразидон, клозапин), противорвотных средств (метоклопрамид, дроперидол), нормотимиков (соли лития), антидепрессантов (амитриптилин, кломипрамин, флуоксетин, сертралин, циталопрам, дулоксетин, тразодон), блокаторов кальциевых каналов (циннаризин) [5, 11].

Несмотря на то что обычно tardивные побочные симптомы возникают после длительного приема данных средств в течение нескольких месяцев или лет, в редких случаях они могут возникать после непродолжительного приема (несколько часов-дней) и манифестировать с ранних дискинезий [4]. Считается, что ПД должны присутствовать на протяжении минимум одного месяца после отмены терапии, тогда как ранние дискинезии обычно разрешаются в течение месяца [4]. Существуют также дискинезии, возникающие после отмены дофаминблокирующих средств и длящиеся не более 4–8 недель, и спонтанные дискинезии у пациентов, не принимавших ранее дофаминблокирующую терапию, — клинически они практически неотличимы от ПД [10]. Спонтанные дискинезии встречаются у 9 % пациентов с первым психотическим эпизодом, не принимавших ранее антипсихотическую терапию [8].

По данным метаанализа 41 исследования, включающего 11 493 пациента, распространенность ПД составляла 25,3 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 22,7–28,1 %) [12]. У пациентов, принимающих АВП, показатели были значительно ниже (20,7 %; 95%-ный ДИ: 16,6–25,4 %), чем у пациентов, принимающих антипсихотики первого поколения (АПП) (30 %; 95%-ный ДИ: 26,4–33,8 %; $p = 0,002$). Однако значение данного показателя широко варьируется: от 8,5 до 75,3 % в зависимости от изучаемой популяции и региона [12]. На значение распространенности могут влиять условия оценки синдрома (строго контролируемые исследования или рутинная практика) [13], а также трудности при оценке состояния (пациент может не осознавать факт наличия у себя симптомов ПД, симптомы могут не выявляться на данный момент или могут маскироваться антипсихотической терапией) либо на фоне отмены антипсихотической терапии может присутствовать обратимая дискинезия [14, 15].

В большинстве случаев ПД — необратимое явление. Это обременяющий фактор в жизни пациентов, который влияет на многие аспекты повседневной деятельности: от физических (трудности говорения, хождения) до социальных и профессиональных, в результате чего ухудшается качество жизни пациентов, могут возникать психологические проблемы и развиваться депрессия [14, 16]. Характер симптомов ПД способствует стигматизации пациентов, что, в свою очередь, ведет к психологическим и социальным проблемам, а также к несоблюдению лекарственного режима [14].

Существует гипотеза о том, что ПД является фармакогенетическим заболеванием. В основе данной гипотезы лежат две теории: метаболизм препаратов, вызывающих ПД, и индивидуальные полиморфизмы генов дофаминовых рецепторов [11]. В частности, были выявлены различия в гене цитохрома *CYP2D6*, которые влияют на метаболизм антипсихотиков, а также установлено, что вариации генов дофаминовых рецепторов подтипов 2 и 3 вовлечены в патогенез ПД [11]. Помимо этого в возникновении ПД, по-видимому, участвует подтип 2A серотониновых рецепторов, мутации в гене *VMAT-2*, гене *MnSOD* и гене *HSPG2* [11].

Диагностика и классификация поздних дискинезий

В МКБ-10 (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра) ПД кодируются под шифром G24.0 «Дистонии, вызванные лекарственными средствами», где 4-я цифра из главы XX обозначает лекарство, вызвавшее данное состояние [17]. В МКБ-11 ПД классифицированы как 8A01.16 «Хорея, вызванная приемом лекарственных препаратов» [18]. При этом в обоих разделах как в МКБ-10, так и в МКБ-11 не указаны четкие критерии данного состояния. В DSM-V ПД, поздняя дистония и поздняя акатизия вынесены в разные разделы. Поздняя дискинезия кодируется шифром 333.85 и для нее даются четкие критерии, в том числе временной (должна длиться на протяжении нескольких недель), а также учитывается возможность возникновения дискинезий отмены, которые могут развиваться после непродолжительного применения антипсихотиков или изменения доз и длиться не более 8 недель [10]. Поскольку ПД является диагнозом исключения, для его установки следует исключить другие состояния, которые могут лежать в основе данной симптоматики [19].

Группа тардивных экстрапирамидных синдромов вследствие применения антипсихотических дофаминоблокирующих препаратов включает в себя «классические» ПД (тардивные стереотипии), поздние дистонии, позднюю акатизию, тардивный миоклонус, поздний тремор, поздние тики, хореиподобные нарушения, аномалии походки, паркинсонизм, тардивные окулогирные нарушения, тардивные сенсорные синдромы, а также острый синдром отмены [4].

Типичным проявлением *тардивных стереотипий* служит орофациальная дискинезия, включающая в себя произвольные насильственные жевательные и причмокивающие движения, открывание рта и высывание языка. Верхние конечности могут быть также задействованы — например, постукивание пальцами («пальцы пианиста»), но обычно в совокупности с орофациальной дискинезией. Характерным признаком является прекращение этих действий при отвлечении внимания. Помимо этого могут выявляться стереотипные толчковые движения тазом («копулятивная дискинезия»), дисрегуляция дыхания — респираторная дискинезия, «синдром кролика», при котором появляются жевательные движения, напоминающие жевательные движения кролика.

Поздняя дистония представляет собой ретроколлиз (спастическую кривошею), опистотонус, разгибание рук в локтях, ротацию в плечах и сгибание кистей. *Поздняя акатизия* выражается в чувстве внутреннего беспокойства и нервозности, приводящем к неспособности спокойно сидеть на месте или стоять. Ее подразделяют на фокальную и генерализованную. При фокальной поздней акатизии пациент будет чувствовать дискомфорт локализовано в одной области, в то время как при генерализованной поздней акатизии чувство дискомфорта будет затрагивать все тело; это чувство будет облегчаться бесцельными произвольными стереотипными движениями (раскачивание, хождение на месте, перекрещивание ног). Заметим, что поздняя акатизия очень трудно поддается лечению.

Тардивный миоклонус — быстрое произвольное сокращение мышц в виде толчкообразного сокращения, обычно возникающее в верхних конечностях. *Поздний тремор* может быть двигательным и вокальным. *Тардивная хорея* определяется как произвольные, резкие, быстрые, короткие, неустойчивые, нерегулярные движения, перетекающие из одной части тела в другую. *Аномалии походки* могут выражаться в размахивании руками, характеризоваться вычурными движениями корпуса, манерной походкой, а также «утиной» или «танцующей» походкой.

При *тардивном паркинсонизме* в отличие от идиопатического не будет выявляться снижения плотности дофаминовых транспортеров при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, однако феноменологически существуют трудности в их дифференциации, так как оба состояния клинически будут проявляться одинаково: тремором покоя, ригидностью и брадикинезией. *Тардивные окулогирные нарушения* не являются окулогирными кризами, поскольку могут быть не полностью ротационными, а также не проявляться как кризовые состояния. Однако они также клинически выражаются в спастических движениях глаз с отклонением вверх, которые могут длиться в течение нескольких минут-часов. При *тардивных сенсорных симптомах* пациенты могут испытывать различные ощущения, такие как боль, парестезии, желание двигаться. Боль либо дискомфортные ощущения обычно локализируются в области рта или гениталий и описываются как

жгучие, пронзающие. При *остром синдроме отмены* симптомы дискинезии возникают после резкой отмены дофаминоблокирующих средств и длятся не продолжительное время в течение нескольких суток, но не более 4 недель. В отличие от классической ПД чаще затрагиваются такие области тела, как шея, туловище и конечности.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению шизофрении Американской психиатрической ассоциации (АПА), пациенты должны быть обследованы в начале и по ходу лечения на предмет наличия двигательных нарушений (в том числе ПД), вызванных приемом антипсихотической терапии, с помощью клинического интервью либо структурированной шкалы AIMS (см. ниже) [20]. Клиническое обследование на предмет наличия ПД должно проводиться на каждом приеме. Обследование с помощью структурированных шкал, в свою очередь, должно проводиться как минимум каждые 6 месяцев при наличии высокого риска развития ПД и как минимум каждые 12 месяцев в остальных случаях, а также если данные симптомы были выявлены впервые или если на момент приема у пациента произошло ухудшение симптоматики ПД [20].

Структурированная шкала оценки аномальных непроизвольных движений (AIMS — Abnormal Involuntary Movement Scale) (<https://www.ohsu.edu/sites/default/files/2019-10/%28AIMS%29%20Abnormal%20Involuntary%20Movement%20Scale.pdf>) разработана для количественной оценки тяжести симптоматики ПД, но не предназначена для их диагностики [21]. Шкала AIMS состоит из 12 параметров оценки, которые включают в себя оценку ороральной области, верхних конечностей, нижних конечностей и туловища. Первые семь пунктов дают количественную оценку, пункт 8 оценивает общую тяжесть симптоматики, пункты 9–12 являются дополнительными. Однако сам общий балл пунктов 1–7 не является линейным показателем: так, общая сумма может складываться из единичных баллов по каждому пункту либо из максимальных баллов по нескольким пунктам, и это будут две разные клинические картины, поскольку в первом случае выраженность симптоматики будет минимальная по сравнению со вторым.

N.R. Schooler и J.M. Kane [22] помимо диагностических критериев (продолжительное применение антипсихотиков, отсутствие других состояний, которые могли вызвать непроизвольные движения), предложили оценивать степень тяжести ПД: легкую — наличие двух баллов по шкале AIMS и присутствие наблюдаемой симптоматики как минимум в двух разных областях тела, и среднюю степень тяжести — наличие трех баллов и присутствие наблюдаемой симптоматики как минимум в одной части тела. Если выполняются данные критерии, то диагноз ПД вероятен.

Недавно была разработана первая стандартизированная шкала (Impact-TD — Impact-Tardive Dyskinesia scale) (<https://www.austedohcp.com/globalassets/austedohcp/impact-td-scale.pdf>) для оценки влияния симптомов ПД на различные сферы

повседневной жизни и функционирования пациентов, с помощью которой могут быть оценены динамика симптомов заболевания и ответ на фармакотерапию [16]. Она включает в себя такие категории, как социальное функционирование, психологические/психиатрические проблемы, физические (например, трудности в говорении, использовании предметов для письма), проблемы в профессии/обучении/отдыхе (например, трудоустройство, трудности в социальных взаимодействиях). Данная шкала может послужить инструментом, используемым в повседневной практике для оценки качества жизни пациентов с ПД. В России данные шкалы не валидированы, однако их можно использовать в качестве дополнительного ресурса для обследования пациентов.

Целью данного нарративного обзора является анализ литературы, посвященной лечению и профилактике ПД.

Материалы и методы

Публикации были собраны в июле 2024 г. из баз данных PubMed, Web of Science и Google Scholar. Поиск источников литературы осуществлялся по ключевым словам: *тетрабеназин, ингибиторы везикулярного транспортера моноаминов типа 2, VMAT-2, лечение поздних дискинезий, лечение тардивных дискинезий; tetrabenazine, vesicular monoamine transporter 2 inhibitors, VMAT-2, treatment of tardive dyskinesias, treatment of tardive syndrome; tardive dyskinesias + tetrabenazine*. Поиск осуществлялся на английском и русском языках с использованием синонимов ключевых слов, а также с использованием сети MeSH для PubMed. При первичном отборе было найдено 72 исследования. После чего в обзор были включены и проанализированы 2 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), 1 ретроспективное исследование, 1 метаанализ.

Результаты

В связи с трудной управляемостью данного состояния, а также по причине значительного ухудшения качества жизни пациентов вследствие уже возникшей ПД в первую очередь стоит придерживаться некоторых правил профилактики их развития, которые включают в себя работу с модифицируемыми факторами риска [23–26]. При появлении симптомов ПД можно следовать общему алгоритму терапии ПД [13], в котором описаны несколько этапов. Прежде всего следует осуществить отмену (при возможности) либо чаще постепенное снижение дозы антипсихотика [27]. При отсутствии эффекта или обострении психотической симптоматики следует заменить текущую терапию клозапином или кветиапином, а при отсутствии динамики — присоединить тетрабеназин. Далее, в отсутствие нужного ответа, предлагаются менее исследованные методы лечения, такие как присоединение амантадина или клозапама, использование галоперидола в низких дозировках либо как крайний выбор — глубокая стимуляция мозга [13].

Таблица. Факторы риска поздних дискинезий (адаптировано из M. Solmi et al., O. Patterson-Lomba et al. [24, 25])**Table.** Risk factors of tardive dyskinesia (adapted from M. Solmi et al., O. Patterson-Lomba et al. [24, 25])

Немодифицируемые факторы риска		Модифицируемые факторы риска	
Ассоциированные с пациентом	Ассоциированные с заболеванием	Ассоциированные с коморбидными расстройствами	Ассоциированные с лечением
Пожилыи возраст	Аффективные расстройства	Курение	АПП > АВП
Женский пол	Когнитивные дисфункции при аффективных расстройствах	Злоупотребление алкоголем / зависимость	Острые двигательные синдромы (острые дистонические реакции, паркинсонизм, акатизия)
Африканская раса	Длительное течение заболевания	Злоупотребление другими ПАВ / зависимость	Высокие дозы антипсихотиков
Полиморфизмы генов, связанные с метаболизмом дофамина, «упаковкой» нейротрансмиттера в везикулы и рецепторной функцией	Негативные симптомы шизофрении	Диабет, ВИЧ-инфекции	Высокие концентрации антипсихотиков в плазме крови
Полиморфизмы цитохрома P450/ медленный метаболизм антипсихотиков	Шизофрения	Двигательные расстройства (паркинсонизм, миоклонус, тремор, брадикинезия)	Прерывистое лечение антипсихотиками
	Нарушения интеллекта и повреждения головного мозга	—	Лечение антихолинергическими препаратами
	—	—	Экстрапирамидные симптомы в анамнезе

Примечания. АПП — антипсихотики первого поколения; АВП — антипсихотики второго поколения; ПАВ — психоактивные вещества.

Профилактика поздних дискинезий

Известно множество факторов риска возникновения ПД, они могут быть разделены на два класса: немодифицируемые и модифицируемые (см. таблицу).

В отношении модифицируемых факторов риска должны быть предприняты следующие действия: дофамин-блокирующие агенты следует использовать по возможности на протяжении минимального периода времени; нужно учитывать, что АВП предпочтительнее АПП [23–25]; рекомендуется применять минимально возможные дозировки; в случае возникновения паркинсонизма и острой дистонии лучше использовать антипсихотики, которые вызывают минимальные двигательные побочные эффекты (острые дискинезии, возникающие в ответ на применение дофамин-блокирующей терапии, являются предикторами развития ПД [26]); употребление ПАВ, а также табакокурение по возможности должны быть прекращены; следует определить вероятные лекарственные взаимодействия и провести анализы печеночных ферментов; лечение диабета должно быть оптимизировано; следует избегать лекарственных препаратов, изменяющих липидный обмен; должны быть протестированы почечные функции; нужно избегать применения антихолинергических средств, которые могут маскировать двигательные симптомы; не следует допускать прерывистого использования антипсихотиков [25]. В отношении аффективных расстройств как фактора риска ПД данные противоречивы: в метаанализе M. Solmi [25]

аффективные расстройства были связаны с большим риском возникновения ПД, однако, по данным ретроспективного исследования O. Patterson-Lomba [24], аффективные расстройства снижали этот риск.

Таким образом, выявление пациентов с высоким риском возникновения ПД и коррекция модифицируемых факторов являются приоритетными задачами в профилактике ПД [14, 25].

Терапия поздних дискинезий

В результате проведенного поиска литературных источников в обзор были включены: 2 РКИ, 1 ретроспективное исследование, 1 систематический обзор с метаанализом. Учитывая, что исследования, посвященные терапии ПД, немногочисленны, в особенности обладающие высоким уровнем доказательности, помимо результатов РКИ в обзор были включены также систематический обзор и метаанализ. Несмотря на то что дизайны включенных исследований отличались, общее число пациентов составило 498 человек.

Согласно клиническим рекомендациям АПА, препаратами первого выбора у пациентов с умеренной либо тяжелой степенью симптомов ПД являются ингибиторы везикулярного транспортера моноаминов типа 2 [20]. Представители этой группы препаратов — валбеназин, деутетрабеназин и тетрабеназин. Более подробно в данной статье рассмотрен только тетрабеназин, поскольку это единственный препарат группы, зарегистрированный в РФ для лечения ПД.

В рандомизированном клиническом исследовании W.G. Ondo и соавторов [28] было выявлено, что

ПД не редуцировались после отмены препарата, вызвавшего ее, однако симптоматика уменьшилась на 54,2 % через 20 недель приема тетрабеназина ($N = 20$, средняя дозировка $58 \pm 22,8$ мг/сут) согласно оценке независимыми рецензентами по видеозаписям по шкале AIMS (с $17,9 \pm 4,4$ до $8,2 \pm 5,3$, $p < 0,001$). J. Janovic и соавторов [29] в РКИ с плацебо-контролем ($N = 4$) также обнаружили снижение выраженности симптоматики согласно шкале гиперкинезов у пациентов, принимавших тетрабеназин в дозе 200 мг/сут.

В ретроспективном исследовании [30] была показана эффективность тетрабеназина ($76,2 \pm 22,5$ мг/сут) на небольшой выборке пациентов (у 10 из 17 пациентов было выявлено улучшение по шкале общего клинического впечатления — CGI).

Все проведенные исследования имели значительные методологические ограничения и высокую вероятность систематической ошибки.

Помимо применения ингибиторов ВТМ-2 предпринимаются попытки использования других средств, таких как витамин Е, витамин В6 и его метаболит, бензодиазепинов, агонистов GABA-рецепторов, холиномиметической и холинолитической терапии, амантадина, резерпина, альфа-метилдопы и глубокой стимуляции мозга [31]. Однако исследования данных методов лечения единичны, выполнены в малых выборках пациентов и имеют малую доказательность.

Обсуждение

Ингибиторы ВТМ-2 уменьшают выброс дофамина в синаптическую щель за счет блокирования везикулярного транспортера моноаминов типа 2, в результате чего происходит уменьшение стимуляции дофаминовых рецепторов на постсинаптической мембране в нигростриарных путях [32]. Представитель данной группы, тетрабеназин, состоит из двух энантиомеров, альфа- и бетатетрабеназина; его биодоступность не зависит от приема пищи. Метаболизм препарата происходит с помощью цитохрома CYP2D6 и 75 % его выводится с мочой и около 16 % с калом. Период полувыведения составляет 5 ч, что требует трехкратного приема в день [33]. При этом в течение дня могут наблюдаться колебания концентрации препарата в крови, что приводит к возникновению офф-таргетных побочных эффектов. Самые распространенные из них — это седация и паркинсонизм [28, 30], а в редких случаях может также возникать острая акатизия [30]. Согласно ограниченному данным, помимо вышеуказан-

ных побочных эффектов тетрабеназин может способствовать развитию депрессий (в 6,8 % случаев) и возникновению суицидальности [34], в связи с чем следует проводить периодический мониторинг у пациентов в отношении этих симптомов.

Помимо терапевтической активности в отношении ПД в связи с подавлением ингибиторами ВТМ-2 феномена апрегуляции и предотвращением развития гиперчувствительности дофаминовых рецепторов были выдвинуты предположения относительно возможного усиления антипсихотической активности, что было бы некоторым продвижением в отношении лечения психозов. Однако в недавнем метаанализе А. Connolly с учетом ограничений в исследовании не было получено убедительных результатов относительно такого действия [35].

Согласно проанализированным данным, можно рекомендовать применение тетрабеназина для уменьшения выраженности симптоматики ПД. Вместе с тем необходимо отметить существенные ограничения включенных в настоящий обзор исследований. В связи с этим для более полного понимания эффективности и безопасности тетрабеназина требуются более качественные и масштабные РКИ.

Заключение

В данном обзоре были рассмотрены диагностика, профилактика и терапия ПД, что позволяет сделать следующие предварительные выводы.

На этапе назначения антипсихотической терапии, обладающей дофаминоблокирующими свойствами, врач должен быть осведомлен о рисках развития ПД, распознавании симптоматики и ее профилактической коррекции с помощью управления модифицируемыми рисками.

Диагностика ПД в первую очередь осуществляется с помощью клинической оценки, а также оценки анамнестических сведений. Как вспомогательные инструменты можно применять структурированную шкалу (AIMS), а также шкалу для оценки качества жизни пациентов с ПД (Impact-TD). При обнаружении симптоматики ПД следует отменить/снизить дофаминоблокирующую терапию либо заменить ее кветиапином или клозапином. При неэффективности данных действий следует начать терапию ингибиторами ВТМ-2.

В РФ из этой группы препаратов для лечения ПД зарегистрирован только тетрабеназин, который можно рекомендовать для дополнительной коррекции симптомов ПД в психоневрологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

- Schonecker M. Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen // *Nervenarzt*. – 1957. – Vol. 28 (12). – Pp. 550–553.
- Sigwald J., Bouttier D., Raymondeaud C. Quatre cas de dyskinesie facio-bucco-linguo-masticatrice a evolution prolongee secondaire a un traitement par les neuroleptiques // *Rev Neurol*. – 1959. – Vol. 100. – Pp. 751–755.
- Wertheimer J. Syndromes extra-pyramidaux permanents consecutifs à l'administration prolongée de neuroleptiques: dissertation. – Université de Lausanne, Faculté de médecine, 1963.
- Savitt D., Jankovic J. Tardive syndromes // *Journal of the neurological sciences*. – 2018. – Vol. 389. – Pp. 35–42. – <https://doi.org/doi:10.1016/j.jns.2018.02.005>
- Salem H. et al. Antipsychotic-induced Tardive dyskinesia: from biological basis to clinical management // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2017. – Vol. 17 (9). – Pp. 883–894. – <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1361322>
- Crane G.E. Tardive dyskinesia in patients treated with major neuroleptics: a review of the literature // *American Journal of Psychiatry*. – 1968. – Vol. 124 (8). – Pp. 40–48. – <https://doi.org/10.1176/ajp.124.85.40>
- Мосолов С.Н. Психозы дофаминовой гиперчувствительности на современном этапе антипсихотической фармакотерапии шизофрении: что нужно знать практикующему врачу // Современная терапия психических расстройств. – 2018. – № 4. – С. 41–49. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.47.21794>
- Baminiwatta A., Correll C.U. Historical developments, hotspots, and trends in tardive dyskinesia research: a scientometric analysis of 54 years of publications // *Frontiers in Psychiatry*. – 2023. – Vol. 14. – Pp. 1–44. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1194222>
- Chouinard G., Jones, D. B., Lawrence A. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis // Tardive Dyskinesia and Related Involuntary Movement Disorders. John Wright PSG of Boston, Massachusetts. – 1978. – Pp. 109–115.
- DSM-5 [Electronic resource]. URL: https://archive.org/stream/DSM5Eng/DSM5%20eng_djvu.txt (accessed October 12, 2024).
- Frei K. Tardive dyskinesia: Who gets it and why // *Parkinsonism and Related Disorders*. – Vol. 59. – Pp. 151–154. – <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.017>
- Carbon M., Hsieh C.H., Kane J. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis // *J Clin Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78 (3). – Art. 20738. – <https://doi.org/10.4088/JCP.16r10832>
- Потанин С.С., Антонович Б.А., Сайфулина А.М. Алгоритм биологической терапии поздней дискинезии // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 4. – С. 41–49. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.24.99.005>
- Jain R., Correll C.U. Tardive Dyskinesia: Recognition, Patient Assessment, and Differential Diagnosis: [Academic Highlights] // *J Clin Psychiatry*. – 2018. – Vol. 79 (2). – Pp. 16–23. – <https://doi.org/10.4088/JCP.nu17034ah1c>
- Widschwendter C.G., Hofer A. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia: Update on epidemiology and management // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 32 (3). – Pp. 179–184. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000491>
- Jackson R. et al. Impact-Tardive Dyskinesia (Impact-TD) Scale: A Clinical Tool to Assess the Impact of Tardive Dyskinesia // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2022. – Vol. 84 (1). – P. 22cs14563. – <https://doi.org/10.4088/JCP.22cs14563>
- ICD-10 [Electronic resource]. URL: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (accessed October 12, 2024).
- ICD-11 [Electronic resource]. URL: <https://icd.who.int/en> (accessed October 12, 2024).
- Citrome L., Dufresne R., Dyrud J.M. Tardive Dyskinesia: Minimizing Risk and Improving Outcomes in Schizophrenia and Other Disorders // *The American Journal Of Managed Care*. – 2007. – P. 1–12.
- Keepers G.A. et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (9). – Pp. 868–872. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Lane R., Glazer W., Hansen T. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale // *The Journal of Nervous and Mental disease*. – 1985. – Vol. 173 (6). – Pp. 353–357. – <https://doi.org/10.1097/00005053-198506000-00005>
- Schooler N.R., Kane J.M. Research diagnoses for tardive dyskinesia // *Archives of General Psychiatry*. – Vol. 39 (4). – 1982. – Pp. 486–487. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290040080014>
- Carbon M. et al. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis // *World Psychiatry*. – 2018. – Vol. 17 (3). – Pp. 330–340. – <https://doi.org/10.1002/wps.20579>
- Patterson-Lomba O., Ayyagari R., Carroll B. Risk assessment and prediction of TD incidence in psychiatric patients taking concomitant antipsychotics: A retrospective data analysis // *BMC Neurology*. – 2019. – Vol. 19 (1). – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1385-4>
- Solmi M. et al. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2018. – Vol. 389. – Pp. 21–27.

REFERENCES

- Schonecker M. Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen // *Nervenarzt*. – 1957. – Vol. 28 (12). – Pp. 550–553.
- Sigwald J., Bouttier D., Raymondeaud C. Quatre cas de dyskinesie facio-bucco-linguo-masticatrice a evolution prolongee secondaire a un traitement par les neuroleptiques // *Rev Neurol*. – 1959. – Vol. 100. – Pp. 751–755.
- Wertheimer J. Syndromes extra-pyramidaux permanents consecutifs à l'administration prolongée de neuroleptiques: dissertation. – Université de Lausanne, Faculté de médecine, 1963.
- Savitt D., Jankovic J. Tardive syndromes // *Journal of the neurological sciences*. – 2018. – Vol. 389. – Pp. 35–42. – <https://doi.org/doi:10.1016/j.jns.2018.02.005>
- Salem H. et al. Antipsychotic-induced Tardive dyskinesia: from biological basis to clinical management // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2017. – Vol. 17 (9). – Pp. 883–894. – <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1361322>
- Crane G.E. Tardive dyskinesia in patients treated with major neuroleptics: a review of the literature // *American Journal of Psychiatry*. – 1968. – Vol. 124 (8). – Pp. 40–48. – <https://doi.org/10.1176/ajp.124.85.40>
- Mosolov S.N. Psihozy dofaminovoj giperchuvstvitel'nosti na sovremennom etape antipsichoticheskoy farmakoterapii shizofrenii: chto nuzhno znat' praktikujushemu vrachu // Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2018. – № 4. – S. 41–49. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.47.21794>
- Baminiwatta A., Correll C.U. Historical developments, hotspots, and trends in tardive dyskinesia research: a scientometric analysis of 54 years of publications // *Frontiers in Psychiatry*. – 2023. – Vol. 14. – Pp. 1–44. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1194222>
- Chouinard G., Jones, D. B., Lawrence A. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis // Tardive Dyskinesia and Related Involuntary Movement Disorders. John Wright PSG of Boston, Massachusetts. – 1978. – Pp. 109–115.
- DSM-5 [Electronic resource]. URL: https://archive.org/stream/DSM5Eng/DSM5%20eng_djvu.txt (accessed October 12, 2024).
- Frei K. Tardive dyskinesia: Who gets it and why // *Parkinsonism and Related Disorders*. – Vol. 59. – Pp. 151–154. – <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.017>
- Carbon M., Hsieh C.H., Kane J. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis // *J Clin Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78 (3). – Art. 20738. – <https://doi.org/10.4088/JCP.16r10832>
- Potani S.S., Antonovich B.A., Sajfulina A.M. Algoritm biologicheskoy terapii pozdnej diskinezii // Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2021. – № 4. – S. 41–49. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.24.99.005>
- Jain R., Correll C.U. Tardive Dyskinesia: Recognition, Patient Assessment, and Differential Diagnosis: [Academic Highlights] // *J Clin Psychiatry*. – 2018. – Vol. 79 (2). – Pp. 16–23. – <https://doi.org/10.4088/JCP.nu17034ah1c>
- Widschwendter C.G., Hofer A. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia: Update on epidemiology and management // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 32 (3). – Pp. 179–184. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000491>
- Jackson R. et al. Impact-Tardive Dyskinesia (Impact-TD) Scale: A Clinical Tool to Assess the Impact of Tardive Dyskinesia // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2022. – Vol. 84 (1). – P. 22cs14563. – <https://doi.org/10.4088/JCP.22cs14563>
- ICD-10 [Electronic resource]. URL: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (accessed October 12, 2024).
- ICD-11 [Electronic resource]. URL: <https://icd.who.int/en> (accessed October 12, 2024).
- Citrome L., Dufresne R., Dyrud J.M. Tardive Dyskinesia: Minimizing Risk and Improving Outcomes in Schizophrenia and Other Disorders // *The American Journal Of Managed Care*. – 2007. – P. 1–12.
- Keepers G.A. et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (9). – Pp. 868–872. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Lane R., Glazer W., Hansen T. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale // *The Journal of Nervous and Mental disease*. – 1985. – Vol. 173 (6). – Pp. 353–357. – <https://doi.org/10.1097/00005053-198506000-00005>
- Schooler N.R., Kane J.M. Research diagnoses for tardive dyskinesia // *Archives of General Psychiatry*. – Vol. 39 (4). – 1982. – Pp. 486–487. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290040080014>
- Carbon M. et al. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis // *World Psychiatry*. – 2018. – Vol. 17 (3). – Pp. 330–340. – <https://doi.org/10.1002/wps.20579>
- Patterson-Lomba O., Ayyagari R., Carroll B. Risk assessment and prediction of TD incidence in psychiatric patients taking concomitant antipsychotics: A retrospective data analysis // *BMC Neurology*. – 2019. – Vol. 19 (1). – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1385-4>
- Solmi M. et al. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2018. – Vol. 389. – Pp. 21–27.

26. Strassnig M., Rosenfeld A., Harvey P.D. Tardive dyskinesia: Motor system impairments, cognition and everyday functioning // *CNS Spectrums*. – 2018. – Vol. 23 (6). – Pp. 370–377. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000542>
27. Jackson R. et al. Assessment of the impact of tardive dyskinesia in clinical practice: consensus panel recommendations // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 1589–1597. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S310605>
28. Ondo W.G., Hanna P.A., Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: Assessment by randomized videotape protocol // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (8). – P. 1279–1281. – <https://doi.org/10.1176/ajp.156.8.1279>
29. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: A double-blind crossover study // *Annals of Neurology*. – 1982. – Vol. 11 (1). – Pp. 41–47. – <https://doi.org/10.1002/ana.410110108>
30. Paleacu D., et al. Tetrabenazine treatment in movement disorders // *Clinical Neuropharmacology*. – 2004. – Vol. 27 (5). – Pp. 230–233. – <https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000136892.24629.96>
31. Ricciardi L. et al. Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia // *Canadian Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 64 (6). – Pp. 388–399. – <https://doi.org/10.1177/0706743719828968>
32. Bernstein A.I., Stout K.A., Miller G.W. The vesicular monoamine transporter 2: An underexplored pharmacological target // *Neurochemistry International*. – 2014. – Vol. 73. – Pp. 89–97. – <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.12.003>
33. Correll C.U., Carbon M. A new class of VMAT-2 inhibitors for tardive dyskinesia // *The Lancet Psychiatry*. – Vol. 4 (8). – Pp. 574–575. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30279-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30279-1)
34. Solmi M., et al. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2018. – Vol. 12. – Pp. 1215–1238. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S133205>
35. Connolly A. et al. Meta-analysis and systematic review of vesicular monoamine transporter (VMAT-2) inhibitors in schizophrenia and psychosis // *Psychopharmacology*. – 2024. – Vol. 241 (2). – Pp. 225–241. – <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06488-3>
26. Strassnig M., Rosenfeld A., Harvey P.D. Tardive dyskinesia: Motor system impairments, cognition and everyday functioning // *CNS Spectrums*. – 2018. – Vol. 23 (6). – Pp. 370–377. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000542>
27. Jackson R. et al. Assessment of the impact of tardive dyskinesia in clinical practice: consensus panel recommendations // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 1589–1597. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S310605>
28. Ondo W.G., Hanna P.A., Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: Assessment by randomized videotape protocol // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (8). – P. 1279–1281. – <https://doi.org/10.1176/ajp.156.8.1279>
29. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: A double-blind crossover study // *Annals of Neurology*. – 1982. – Vol. 11 (1). – Pp. 41–47. – <https://doi.org/10.1002/ana.410110108>
30. Paleacu D., et al. Tetrabenazine treatment in movement disorders // *Clinical Neuropharmacology*. – 2004. – Vol. 27 (5). – Pp. 230–233. – <https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000136892.24629.96>
31. Ricciardi L. et al. Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia // *Canadian Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 64 (6). – Pp. 388–399. – <https://doi.org/10.1177/0706743719828968>
32. Bernstein A.I., Stout K.A., Miller G.W. The vesicular monoamine transporter 2: An underexplored pharmacological target // *Neurochemistry International*. – 2014. – Vol. 73. – Pp. 89–97. – <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.12.003>
33. Correll C.U., Carbon M. A new class of VMAT-2 inhibitors for tardive dyskinesia // *The Lancet Psychiatry*. – Vol. 4 (8). – Pp. 574–575. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30279-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30279-1)
34. Solmi M., et al. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2018. – Vol. 12. – Pp. 1215–1238. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S133205>
35. Connolly A. et al. Meta-analysis and systematic review of vesicular monoamine transporter (VMAT-2) inhibitors in schizophrenia and psychosis // *Psychopharmacology*. – 2024. – Vol. 241 (2). – Pp. 225–241. – <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06488-3>