

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ ИМЕНИ В.М. БЕХТЕРЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Утверждено
к печати решением
Ученого Совета
НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева
Протокол № 5 от 24.09.2020

**Лечение антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных
расстройств**

Методические рекомендации

Санкт-Петербург
2020

УДК: [616.89-008.43:615.214.21:615.6]-08(075.4)

Лечение антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств: методические рекомендации / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; авторы-сост.: Р.Ф. Насырова, Е.Ю. Вайман, Н.А. Шнайдер. – СПб.: / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2020. – 21 с.

Организация-разработчик: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы-составители: Насырова Р.Ф., Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А.

Рецензенты:

Курасов Е.С. – профессор кафедры психиатрии федерального государственного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, д.м.н., доцент.

Дмитренко Д.В. – заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, д.м.н., профессор.

Аннотация

У пациентов, страдающих шизофренией, антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия (ТД) является одной из прогностически неблагоприятных осложнений психофармакотерапии. На данный момент проведено много исследований, изучающих различные лекарственные средства в отношении лечения данной нежелательной реакции (НР). В методических рекомендациях проанализированы препараты для лечения антипсихотик-индуцированной ТД и уровень их доказательности, такие как: ингибиторы VMAT2, бензодиазепины, антиоксиданты, дофаминомиметики, блокаторы кальциевых каналов, агонисты ГАМК, холиномиметики, антихолинергические препараты, а также применение таких методик как ботулинотерапия, электросудорожная терапия, глубокая стимуляция мозга.

Методические рекомендации предназначены для врачей-психиатров, врачей-неврологов, клинических фармакологов.

ISBN 978-5-94651-069-1

© НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2020.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| КОРРЕКЦИЯ АНТИПСИХОТИКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИИ..... | 5 |
| ИНГИБИТОРЫ СИНАПТИЧЕСКОГО ВЕЗИКУЛЯРНОГО ПЕРЕНОСЧИКА МОНОАМИНОВ 2 (VMAT2) | 6 |
| АНТИОКСИДАНТЫ..... | 10 |
| ДОФАМИНОМИМЕТИКИ | 12 |
| БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ..... | 12 |
| АГОНИСТЫ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ..... | 13 |
| ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ | 14 |
| АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ | 15 |
| ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ..... | 15 |
| БОТУЛИНОТЕРАПИЯ | 16 |
| ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНАЯ ТЕРАПИЯ (ЭСТ)..... | 17 |
| ГЛУБОКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ МОЗГА (DBS) | 17 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 17 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 18 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 21 |

Лечение антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств

Р. Ф. Насырова, Е. Ю. Вайман, Н. А. Шнайдер

ВВЕДЕНИЕ

Экстрапирамидные расстройства формируютw так называемый экстрапирамидный синдром (ЭПС), который характеризуется возникновением двигательных нарушений в результате повреждения базальных ганглиев и подкорково-таламических связей и часто вызывается лекарственными средствами (ЛС), такими как антипсихотики (АП). Антипсихотик-индуцированная поздняя (тардивная) дискинезия (ТД) — неврологическая нежелательная реакция (НР) со стороны ЭПС, сопровождающаяся аномальными произвольными неритмичными хореiformными или атетоидными движениями (гиперкинезами), возникающими во время приема АП или в течение 4 недель после их отмены и которые сохраняются в течение, по крайней мере, 4 недель от дебюта ТД. Гиперкинезы при ТД вовлекают мышцы языка (подергивания, скручивания, волнообразные движения), губ (сжимание), лица (гримасы), ротоглотки (храпящие звуки при дыхании), шеи (кивошея), пальцев кистей (хореiformные движения, сжатие), туловища (толкающие движения тазом, скручивание туловища) [14]. Среди пациентов, страдающих шизофренией, данная НР встречается часто. Частота распространенности АП-индуцированной ТД варьирует от 0,89% до 50% [2]. На данный момент проведено множество исследований, изучающих различные лекарственные средства (ЛС) в отношении лечения АП-индуцированной ТД. В нашей статье мы решили собрать изучаемые препараты для лечения АП-индуцированной ТД и уровень их доказательности (табл. 1).

Таблица 1

**Препараты, изучаемые в отношении лечения
антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии**

| Группа препаратов/метод | Препарат | Уровень доказательности | Автор |
|-------------------------|-----------------|-------------------------|--------------|
| Ингибиторы VMAT2 | Вальбеназин | A | [30, 34, 38] |
| | Дейтетрабеназин | A | [30, 34, 38] |
| | Тетрабеназин | C | [30, 34, 38] |
| Бензодиазепины | Клоназепам | B | [12, 34, 47] |
| Антиоксиданты | Гинкго билоба | B | [32, 52, 53] |
| | Витамин B6 | U | [10, 38] |
| | Витамин E | U | [38] |
| | Мелатонин | U | [25, 41] |

| Группа препаратов/метод | Препарат | Уровень доказательности | Автор |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| | И-ган сан | U | [29, 33] |
| | Embllica officinalis | U | [13, 25] |
| Дофаминомиметики | Амантадин | C | [34, 38] |
| Блокаторы кальциевых каналов | Дилтиазем | U | [16, 19, 45] |
| Агонисты ГАМК | Баклофен | U | [22, 29, 48, 49] |
| | Пирацетам | U | [29] |
| | Леветирацетам | U | [29, 50] |
| Холинергические препараты | Галантамина гидробромид | U | [15, 29, 46] |
| | Варениклин | U | [35, 36] |
| | Пилокарпин | U | [40] |
| | Атропин | U | [40] |
| Антихолинергические препараты | Бензтропина мезилат | U | [17, 21, 23, 27, 35] |
| | Проциклидин | U | |
| | Бипериден | U | |
| | Тригексифенидил | U | |
| Другие препараты | Оксибат натрия | U | [18, 26] |
| | ВСАА | U | [19, 39] |
| | Пропранолол | U | [24, 29] |
| | Резерпин | U | [38] |
| | Альфа-метилдофа | U | [38] |
| Ботулинотерапия | | U | [29, 31, 37, 42] |
| Электросудорожная терапия | | U | [31, 51] |
| Глубокая стимуляция мозга | | U | [38] |

Коррекция антипсихотика для лечения tardive dyskinesia

Одной из стратегий лечения АП-индуцированной ТД является коррекция АП в отношении снижения его дозы, переход на терапию другим АП или использование более высоких доз АП для маскировки ТД (уровень доказательности В). Пациентам с шизофренией обычно требуются назначение длительной АП-терапии, таким образом прекращение приема АП может приводить к рецидиву негативных симптомов расстройства [38].

Первым решением в отношении коррекции симптомов АП-индуцированной ТД является уменьшение дозы АП или его отмена. Отменять АП надо с осторожностью, так как при резком прекращении блокирования дофаминовых рецепторов возможно усугубление симптомов ТД. Кроме того, возможен риск обострения шизофрении. Таким образом, скорость отмены АП зависит от степени выраженности ТД и оценки врачом психического состояния пациента [31].

Описано несколько исследований, в которых отмечался положительный эффект использования высоких доз галоперидола и других АП, как метод коррекции АП-индуцированной ТД [20], но на практике данная тактика редко используется, так как положительный эффект непродолжителен и у большинства пациентов симптомы ТД возвращаются. Кроме того, более высокие дозы АП могут привести к ухудшению симптомов паркинсонизма и акатизии [38].

В отличие от АП-индуцированного паркинсонизма, отмена АП или переход от типичного к атипичному АП не дает четких доказательств пользы у пациентов, нуждающихся в применении АП. Однако смена АП-терапии на клозапин обычно поддерживается более старыми алгоритмами лечения [35].

Ингибиторы синаптического везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2)

VMAT2 представляет собой белок, который у людей кодируется геном *SLC18A2*. VMAT2 является интегральным мембранным белком, который транспортирует моноамины, в частности нейротрансмиттеры, такие как дофамин, норэпинефрин, серотонин и гистамин, из клеточного цитозоля в синаптические пузырьки благодаря вторичному активному транспорту с помощью электрохимического протонного градиента, генерируемого АТФазой везикулярной мембраны. Моноамины, присутствующие в цитозоле, расщепляются моноаминоксидазой. Таким образом, ингибирование VMAT2 уменьшает нахождение моноаминов в пресинаптической щели и их высвобождение, в частности, дофамина [34]. Снижение этих активных нейротрансмиттеров приводит к уменьшению гиперкинезов конечностей, туловища, лица и шеи, которые типичны для пациентов с дегенеративными неврологическими состояниями, такими как болезнь Гентингтона, АП-индуцированная ТД [30]. VMAT2 также необходим для везикулярного высвобождения нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в нейростриатальном и мезолимбическом путях [34].

VMAT2 присутствует только в центральной нервной системе (ЦНС), в то время как VMAT1 присутствует как в ЦНС, так и в периферической нервной системе (ПНС). Тетрабенезин, дейтетрабенезин и валбенезин — селективные ингибиторы VMAT2 и при их применении реже возникают НР, соответственно, они лучше переносятся. Дейтетрабенезин и валбенезин одобрены FDA (Food and Drug Administration) для лечения АП-индуцированной ТД и в настоящее время имеют уровень доказательности А в отношении коррекции АП-индуцированных ЭПС, в эффективных дозах 24–36 мг/сут для дейтетрабенезина и 40–80 мг/сут для валбенезина. И дейтетрабенезин, и валбенезин безопасны, по крайней мере у пациентов с шизофренией в стадии ремиссии, и согласно метаанализам имеющих АП-индуцированные ЭПС, ни один из этих двух ЛС не имеет повышенного риска развития депрессии или суицидальности. Эффективность применения тетрабенезина имеет более низкий уровень доказательности и безопасности у пациентов с ТД, и в лучшем случае его следует рассматривать как препарат для лечения АП-индуцированной ТД третьей линии [43].

Тетрабеназин (ксеназин)

Тетрабеназин был синтезирован в 1950–1960-х годах в качестве нового антипсихотического и гипотензивного средства. В 2008 году тетрабеназин был одобрен FDA в качестве средства для лечения орфанных заболеваний, таких как болезнь Гентингтона. На данный момент препарат используется off-label для лечения гиперкинезов, в частности АП-индуцированной ТД. Тетрабеназин не предотвращает прогрессирование заболевания и не изменяет исход [38].

Не менее 75% препарата всасывается после приема внутрь, хотя это, как правило, не обнаруживается из-за быстрого метаболизма, в основном, за счет карбонилредуктазы до положительных и отрицательных изомеров а- и b-дигидротетрабеназина (DHTBZ), которые достигают своей максимальной концентрации в плазме (C_{max}) в течение 1–1,5 ч после каждого приема [34]. Тетрабеназин подвергается печеночному метаболизму в основном благодаря CYP2D6 и чувствителен к лекарственным взаимодействиям с агентами, которые индуцируют или ингибируют этот фермент.

Форма выпуска: таблетки по 12,5 и 25 мг.

Способ применения и дозировки: внутрь, рекомендуемая начальная доза 12,5 мг один раз в день с последующим осторожным увеличением до 50 мг, три раза в день. Из-за переменного метаболизма тетрабеназина (по CYP2D6) поддерживающая доза варьируется в зависимости от индивидуума, и следует избегать индукторов или ингибиторов CYP2D6. Для быстрых метаболизаторов CYP2D6 могут потребоваться еще более высокие дозы.

НР: усталость, седативный эффект, сонливость, бессонница, депрессия, акатизия, возбуждение, тошнота, суицидальность, симптоматическая гипотензия, удлинение интервала QTc, злокачественный нейролептический синдром (ЗНС).

Уровень вероятности гепатотоксичности — Е (маловероятная причина клинически очевидного повреждения печени) [30]. Имеющиеся данные, свидетельствующие о том, что, хотя тетрабеназин может быть эффективным для лечения АП-индуцированной ТД, его использование связано с более частым развитием НР, чем вальбеназин и дейтетрабеназин. Таким образом, предпочтительнее использование вальбеназина и дейтетрабеназина, чем тетрабеназина [38].

Дейтетрабеназин (Аустедо)

Дейтетрабеназин является изотопным изомером тетрабеназина, в котором 6 атомов водорода заменены на атомы дейтерия, что создает более прочную связь с углеродом и более высокую молекулярную массу. Включение дейтерия замедляет метаболизм препарата, в связи с чем требуется менее частый его прием [38]. Дейтетрабеназин был одобрен FDA в 2017 году для лечения гиперкинезов, связанных с АП-индуцированной ТД и болезнью Гентингтона. Дейтетрабеназин не предотвращает прогрессирование заболевания и не изменяет его исход. Дейтетрабеназин подвергается печеночному метаболизму в основном благодаря CYP2D6 и чувствителен к лекарственным взаимодействиям

с агентами, которые индуцируют или ингибируют этот фермент [38]. 80% дейтетрабеназина всасывается после перорального приема, хотя, как правило, его невозможно обнаружить из-за быстрого метаболизма, в том числе за счет карбонилредуктазы до дейтерированного а- и b-DHTBZ, которые достигают C_{MAX} в течение 3–4 ч после приема препарата. Более 75% каждой дозы выводится почками.

Период полураспада активных метаболитов 9–10 ч [34].

Форма выпуска: таблетки по 6, 9 и 12 мг.

Способ применения и дозировки: внутрь, рекомендуемая начальная доза составляет 6 мг один раз в день, с последующим осторожным увеличением до максимальной суточной дозы 48 мг (24 мг два раза в день).

НР: усталость, седативный эффект, сонливость, бессонница, депрессия, акатизия, возбуждение, тошнота, суицидальность, симптоматическая гипотензия, удлинение интервала QTc и ЗНС.

Оценка вероятности гепатотоксичности: Е (маловероятная причина клинически очевидного повреждения печени) [30]. Ввиду благоприятного соотношения риска и пользы дейтетрабеназина в лечении АП-индуцированной ТД следует рассматривать данный препарат в качестве первой линии [38].

Вальбеназин (Ингриза)

Вальбеназин избирательно ингибирует *VMAT2*, медленно метаболизируется и имеет период полураспада около 20 часов, что позволяет принимать препарат 1 раз в день [38]. Было показано, что вальбеназин снижает частоту непроизвольных движений у пациентов с АП-индуцированной ТД и был одобрен для ее лечения в 2017 году. В отличие от дейтетрабеназина, вальбеназин не был одобрен для применения при болезни Гентингтона. Вальбеназин является пролекарством, которое метаболизируется *CYP3A4* в печени до его активного метаболита (альфа-дигидротетрабеназина), который впоследствии метаболизируется *CYP2D6*. По этим причинам следует избегать его использования с сильными ингибиторами *CYP3A4* или *2D6* или, соответственно, уменьшать дозу. Примерно 49% вальбеназина всасывается после перорального приема.

Около 60% метаболитов вальбеназина подвергаются почечной экскреции.

Форма выпуска: таблетки по 40 мг.

Способ применения и дозировки: внутрь, рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг один раз в день с последующим увеличением до максимальной суточной дозы 80 мг в день.

НР: усталость, седативный эффект, сонливость, бессонница, депрессия, акатизия, возбуждение, тошнота, суицидальность, симптоматическая гипотензия, удлинение интервала QTc и ЗНС.

Оценка вероятности гепатотоксичности: Е (маловероятная причина клинически очевидного повреждения печени) [30]. Ввиду благоприятного соотношения риска и пользы вальбеназина в лечении АП-индуцированной ТД следует рассматривать данный препарат в качестве первой линии [38].

Бензодиазепины

После открытия Лео Штернбахом в конце 1950-х годов хлордиазепоксида бензодиазепины стали широко доступны и были назначены сотням миллионов людей в различных медицинских учреждениях. Их высокий терапевтический индекс, доступность антагониста флумазенила в случае передозировки и быстрое начало действия делают эти соединения особенно универсальными и трудными для замены в клинической психиатрии. Бензодиазепины являются фармакологической основой клинического ведения тревожных расстройств и расстройств сна, но обычно используются в качестве вспомогательного средства при психотических расстройствах и шизофрении, особенно когда люди проявляют возбужденное, агрессивное поведение [12]. Однако в настоящее время есть мало доказательств, подтверждающих эффективность бензодиазепинов в отношении купирования симптомов АП-индуцированной ТД. Более того, учитывая наличие таких НР бензодиазепинов, как седация, ухудшение когнитивных функций, толерантность, зависимость, особенно у пожилых людей, применение этой группы препаратов у пациентов с психотическими расстройствами не рекомендуется. Бензодиазепины были включены в качестве кандидата для лечения АП-индуцированной ТД в нескольких практических руководствах [38]. Рассматриваемая группа препаратов является наиболее широко используемым агонистом ГАМК [12]. По данным кохрановского обзора нет клинически значимого улучшения симптомов ТД, имеются только свидетельства очень низкого качества из нескольких небольших и плохо описанных исследований, посвященных влиянию бензодиазепинов как вспомогательного средства для лечения АП-индуцированной ТД. Поскольку бензодиазепины вызывают привыкание, другие методы или ЛС должны быть адекватно оценены до того, как бензодиазепины войдут в клиническую практику для лечения данного заболевания [12].

Клоназепам

Клоназепам является агонистом ГАМК-рецепторов, под действием которого происходит усиление тормозного влияния ГАМК и торможение нейрональной передачи в соответствующих отделах ЦНС. Препарат полностью и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после перорального приема. Смак достигается в течение 1–2 часов после приема, у некоторых пациентов может достигаться в течение 4–8 часов. Биодоступность составляет 90%. Клоназепам проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), плаценту, грудное молоко. Метаболизируется в печени с участием СУРЗА с образованием нескольких фармакологически неактивных производных. Выводится с почками и с фекалиями.

Thaker G. K. и соавт. (1990) проводили исследование, по результатам которого эффективность данного препарата, регистрируемая с помощью Мэрилендской психиатрической шкалы двигательных расстройств, в отношении редукции АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией на терапии клоназепамом в течение 12 недель установлена на уровне 37% [47]. Толерантность

к препарату развивалась в течение 3–9 месяцев, поэтому клоназепам рекомендуется назначать для лечения АП-индуцированной ТД только на короткий срок — 3 месяца [34].

Антиоксиданты

Гинкго билоба

Применение экстракта гинкго билобы (EGb-761) было признано в лечении АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией. Zhang W.F. и соавт. (2011) провели исследование, по результатам которого показатели шкалы AIMS (шкала аномальных произвольных движений) у пациентов с АП-индуцированной ТД снизились более чем на 30% по сравнению с контрольной группой через 12 недель на фоне терапии EGb-761 [52]. Интересно, что носительство однонуклеотидного варианта (SNV) Val66Val гена *BDNF*, по-видимому, ассоциировано с благоприятным ответом на лечение EGb-761 [34, 53].

Витамин В6 и пиридоксаль-5-фосфат

Пиридоксаль-5-фосфат является метаболически активной формой витамина В6. Он является коферментом, который участвует в процессе синтеза дофамина, адреналина, норэпинефрина, серотонина и ГАМК. В кохрановском обзоре [10] была оценена эффективность пиридоксаль-5-фосфат, доставляемого в виде витамина В6 в лечении АП-индуцированной ТД у пациентов с психотическими расстройствами. Из-за небольшого числа участников испытаний витамина В6 для лечения АП-индуцированной ТД и ограниченной продолжительности терапии долгосрочную безопасность и полезность этого вмешательства трудно калибровать. Длительное применение (более 12 месяцев) витамина В6 в количестве, превышающем 1000 мг в день, может вызывать тяжелую и прогрессирующую сенсорную невропатию. У пациентов, не отвечающих на такие методы лечения, как переход с терапии типичными АП на атипичные АП или назначение ингибиторов *VMAT2*, можно рассмотреть краткосрочное лечение витамином В6. Тем не менее, доза и продолжительность для оптимальной пользы терапии витамином В6 и безопасности не была установлена [38].

Витамин Е (альфа-токоферол)

Витамин Е на 50% медленно всасывается из ЖКТ. Смак в крови достигается через 4 часа. Витамин поступает в лимфу, затем — в общий кровоток, где связывается с альфа1- и бета-липопротеидами, являющимися внутриклеточными переносчиками витамина Е, и частично связывается с сывороточным альбумином. Метаболизируется и выделяется из организма с желчью (>90%) в неизменном виде и в виде метаболитов и мочой (6%) [9]. По результатам кохрановского обзора применение витамина Е не приводит к положительному клиническому эффекту, а также не вызывает никаких НР. Однако, данный обзор порождает теорию, что витамин Е может быть профилактической мерой в отношении возникновения АП-индуцированной ТД [37].

Мелатонин

Мелатонин является эндогенным пептидом, который играет роль в поддержании циркадных ритмов и является сильным антиоксидантом. Shamir E. и соавт. (2001) опубликовали исследование на 22 пациентах, по результатам которого обнаружили значительный положительный эффект у больных с АП-индуцированной ТД на терапии мелатонином в дозе 10 мг/сут по сравнению с группой плацебо по шкале AIMS через 6 недель на терапии [41]. Хотя мелатонин в дозе 10 мг/сут оказался полезным при лечении АП-индуцированной ТД, данные ограничены, и размер выборки был слишком мал, чтобы принять окончательное решение [29].

И-ган сан (йокукансан)

И-ган сан представляет собой сбор трав, используемый в традиционной японской медицине, и действует как модулятор ГАМК-ергической и серотониновой систем. Один из компонентов — *Uncaria sinensis*, защищает нейрон от гибели, индуцируемой глутаматом, путем ингибирования притока Ca²⁺. Активный компонент YGS40 также снижает вероятность апоптоза нейрона, вызванного перекисью водорода [29]. В исследовании Miyaoka T. и соавт. (2008) с участием 22 пациентов было значительное снижение показателей шкалы AIMS от исходного уровня у пациентов с АП-индуцированной ТД на терапии и-ган саном в течение 12 недель в дозировке 7,5 г/сут [33]. Этот результат требует репликации в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, чтобы подтвердить эффективность и безопасность и-ган сана в лечении пациентов с АП-индуцированной ТД [29].

Emblica officinalis

Природные, растительные препараты, которые широко используются альтернативной медициной, на протяжении веков привлекали внимание исследователей, поскольку эти вещества открывают потенциальные возможности для развития новых препаратов, которые могут оказать положительное влияние на здоровье человека с относительно меньшими или отсутствующими НР по сравнению с существующими синтетическими соединениями. Различные органы здравоохранения, такие как ВОЗ, утвердили такие ЛС в качестве лечения различных заболеваний от малярии до рака. *Emblica officinalis*, род *Phyllanthus* (*Euphorbiaceae*), также называемый как *Phyllanthusemblica* или индийский крыжовник, широко распространен в тропических и субтропических частях таких стран, как Индия, Китай, Индонезия. В Индии это растение называют «амла», оно выглядит как небольшое или среднего размера дерево с зеленовато-серой корой и зеленовато-желтыми цветами. *E. officinalis* содержит жизненно важные аминокислоты и витамины, в частности витамин С, содержание которого больше, чем в других цитрусовых, танины, эпигаллокатехин-3-галлат и полифенолы и поэтому широко используются как ЛС или питательный тоник [25]. Bhattacharya A. и соавт. (2000) в своем исследовании показали, что использование *E. officinalis* при галоперидол-индуцированной ТД у грызунов имело положительный клинический эффект.

Таким образом, установлена профилактическая эффективность фитокомпонентов *E. officinalis* в отношении АП-индуцированной ТД [13].

Дофаминомиметики

Амантадин

Амантадин представляет собой неконкурентный N-метил-D-аспартат (NMDA) антагонист с антиглутаматергическими свойствами, часто используется в лечении леводопа-индуцированной ТД [34]. Хорошо всасывается из ЖКТ после перорального приема. Смах в крови достигается через 4 часа после приема. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер, грудное молоко. Период полураспада составляет около 15 часов [7]. На данный момент описано два исследования, в которых сообщалось о статистически значимом преимуществе амантадина (снижении показателей по шкале AIMS на 15–22%) в отношении симптомов АП-индуцированной ТД, что подтверждает кратковременное использование амантадина при лечении АП-индуцированной ТД совместно с блокаторами дофаминовых рецепторов. Однако из-за несерьезно описанных НР и отсутствия доказательств в поддержку использования данного препарата, применение амантадина крайне ограничено. Требуется больше исследований, чтобы определить противопоказания и эффективность данного препарата [38].

Блокаторы кальциевых каналов

Дилтиазем

Принцип действия дилтиазема опосредован блокадой потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа и ингибированием входа кальция в фазу деполяризации кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Из ЖКТ всасывается более 90% препарата. Смах в зависимости от формы выпуска препарата достигается от 2 до 14 часов. Период полувыведения в зависимости от формы выпуска составляет от 1 до 14,7 часов. Препарат метаболизируется в печени путем деацетилирования, деметилирования при участии цитохрома P450. При приеме внутрь в крови обнаруживаются два основных метаболита — деацетилдилтиазем и дезметилдилтиазем. Выводится дилтиазем ЖКТ (65%) и почками (35%) [5]. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) (дилтиазем, нифедипин, нимодипин, верапамил) имеют важные показания при сердечно-сосудистых заболеваниях. В обзоре литературы приведены данные, которые свидетельствуют о клинической эффективности БКК в отношении лечения АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [16, 45]. Однако, оценивая клиническую эффективность БКК для АП-индуцированной ТД, следует помнить, что эти препараты могут вызывать серьезные НР, такие как снижение артериального давления (гипотония), головные боли, тошнота, рвота, депрессия и даже увеличение симптомов ТД. По результатам кохрановского исследования использование БКК для лечения АП-индуцированной ТД не имеет надежных доказательств, подтвержденных исследованиями. Таким образом, врачам, которые назначают БКК

пациентам для ослабления симптомов ТД, стоит использовать только в ситуации, когда эффекты БКК тщательно контролируются, то есть в рамках рандомизированных исследований [19].

Агонисты гамма-аминомасляной кислоты

По результатам кохрановского исследования Alabed S. и соавт. (2018), положительные эффекты баклофена, прогабида, вальпроата натрия или ТНПР (тетрагидроизоксазолпиридинола) являются недостаточно убедительными. Любые возможные преимущества препаратов могут быть нивелированы их НР, такими как атаксия, седация. Данные ЛС рекомендуется использовать в крайних случаях, а ТНПР вообще не рекомендуется. Основываясь на слабых и бесперспективных данных о положительных эффектах и известных НР агонистов ГАМК, авторы полагают, что обозреваемые ЛС не являются перспективными кандидатами для будущих исследований [11, 38].

Баклофен

С 1970-х годов проводят исследования баклофена в качестве терапии АП-индуцированной ТД, но результаты противоречивы. Баклофен является агонистом ГАМК-рецепторов, снижает проводимость концевых отделов афферентных чувствительных волокон, угнетает моно- и полисинаптические спинальные рефлексы, что приводит к снижению мышечного напряжения и обезболивающему эффекту. Почти полностью всасывается из ЖКТ. На 30% связывается с белками. 15% препарата биотрансформируется в печени путем дезаминирования. Преимущественно выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов [6]. По результатам исследования Vasavan Nair N. P. и соавт. (1978) не было статистически значимых результатов на фоне приема баклофена в дозе от 30 мг до 90 мг у пациентов с АП-индуцированной ТД [48]. Напротив, результаты Gerlach J. и соавт. (1978) показали значительное снижение симптомов ТД на фоне приема баклофена в дозе от 20 до 120 мг по сравнению с группой плацебо [22]. Также по результатам Stewart R. M. и соавт. (1982) было отмечено некоторое улучшение симптомов ТД на фоне приема баклофена по оценкам шкалы AIMS в сравнении с группой плацебо. Авторы пришли к выводу, что баклофен можно рассматривать как препарат для терапии АП-индуцированной ТД только для краткосрочного использования, когда отмена АП невозможна [29, 44].

Пирацетам

Пирацетам является производным ГАМК, но может влиять на несколько аспектов нейротрансмиттерных систем. По-видимому, он влияет на холинергическую, серотонинергическую, норадренергическую и глутаматергическую системы. В некоторых отчетах было отмечено улучшение симптомов ТД на фоне приема пирацетама [29]. В исследовании I. Libov et al. (2007) у 40 пациентов с АП-индуцированной ТД на терапии пирацетамом в дозе 4800 мг/сут в течение 4 недель в сравнении с группой плацебо отмечалось улучшение результатов по

шкале ESRS (шкала экстрапирамидных симптомов) [28]. Однако, требуются дополнительные исследования, чтобы в полной мере определить эффективность пирацетама у пациентов с АП-индуцированной ТД. Важно отметить, что пирацетам не одобрен FDA в качестве ЛС или пищевой добавки в США [19].

Леветирацетам

Леветирацетам является противосудорожным препаратом. Один из предполагаемых механизмов основан на связывании с гликопротеином синаптических везикул SV2A, ингибирующий его высвобождение. Woods S. W. и соавт. (2008) исследовали влияние леветирацетама в дозе 500–3000 мг/сут у 50 пациентов с АП-индуцированной ТД в течение 12 недель по сравнению с группой плацебо. По результатам оценки выраженности ЭПС, проведенной с использованием шкалы AIMS, была отмечена редукция баллов на 39,1% в группе пациентов, принимавших леветирацетам, от исходных показателей. Однако следует отметить, что 9 пациентов в группе, получавшей леветирацетам, и 5 пациентов, получавших плацебо выбыли из-за ухудшения психического состояния в виде дезориентации и других НР [50]. По-видимому, леветирацетам оказывает значимое влияние на проявления ТД, но данные ограничены [29].

Холинергические препараты

Существует холинергическая теория возникновения АП-индуцированной ТД, которая возникла после наблюдений о снижении экспрессии холинацетилтрансферазы у крыс в стриатуме после длительного воздействия галоперидолом. Есть также свидетельства того, что стриатальная функция головного мозга координируется, как холинергической, так и дофаминергической системами [29]. Также существует мнение, что длительная АП-терапия может также вызвать повышение образования высокоактивных атомов и химических групп (цитотоксических свободных радикалов), которые могут повредить определенные клетки в мозге, что в свою очередь может способствовать развитию ТД [46]. По данным мета-анализа многие холинергические препараты, в том числе физостигмин, донепезил, деанол, холин, лецитин, меклофеноксат и такрин, были исследованы у пациентов с АП-индуцированной ТД и показали неоднозначные результаты [29]. По данным кохрановского исследования Tammenmaa-AhoI. и соавт. (2018) недостаточно данных об эффективности холинергических препаратов для лечения АП-индуцированной ТД, чтобы рекомендовать их применение [38, 46].

Галантамин

Галантамин является неселективным холиномиметиком. По результатам исследования Caroff S. N. и соавт. (2007) в группе пациентов, принимавших галантамин для лечения АП-индуцированной ТД, показатели по шкале AIMS были ниже, чем в группе плацебо, но не статистически значимыми. При оценке динамики выраженности ЭПС по шкале Симпсона–Агнуса у пациентов, принимавших галантамин, были выявлены статистически значимые изменения [15]. Руководство

Ассоциации американских неврологов (AAN) считает, что галантамин вряд ли будет эффективным при лечении АП-индуцированной ТД [29].

Никотиновые

Было отмечено, что длительное применение никотина мышами или крысами на терапии галоперидолом уменьшало выраженность АП-индуцированной ТД [35].

Варениклин

По результатам исследования М. Quirk и соавт. (2014) общий агонист ацетилхолиновых никотиновых рецепторов варениклин уменьшал выраженность симптомов АП-индуцированной ТД в большей степени (90%), чем никотин (50%), возможно, из-за взаимодействия с 5-НТЗ рецепторами [35, 36].

Мускариновые

Из-за тесной взаимосвязи между дофаминергической и холинергической системой в базальных ганглиях, были проведены исследования, изучающие препараты, действующие на мускариновые рецепторы. Эти препараты не были эффективны в отношении лечения АП-индуцированной ТД, и, кроме того, приводили к НР, включая когнитивный дефицит, сухость во рту, нарушения мочеиспускания, запоры и другие. Некоторые исследования также показали, что блокаторы мускариновых рецепторов вызывают ухудшение ТД и, следовательно, не будут полезны [35].

Пилокарпин и атропин

В исследовании Rurniak N. M. и соавт. (1983) установлено ухудшение симптомов галоперидол-индуцированной ТД на фоне терапии пилокарпином у крыс, в тоже время на фоне терапии атропином симптомы уменьшались [40].

Антихолинергические препараты

Для лечения и профилактики ЭПС назначают антихолинергические препараты, такие как бензтропин, проциклидин, бипериден и тригексифенидил. Имеются данные об их эффективности при лечении АП-индуцированного паркинсонизма и острой дискинезии [23]. В отношении лечения акатизии доказательства более ограничены [32]. Некоторые исследования предполагают, что антихолинергические препараты могут усиливать симптомы ТД [17, 21, 27]. Одним из первых шагов в лечении АП-индуцированной ТД должно быть постепенное прекращение приема любых антихолинергических препаратов, так как они могут ухудшить текущие симптомы [35]. Было отмечено, что симптомы улучшаются у 60% людей с ТД после прекращения приема антихолинергических препаратов [49].

Другие препараты

Оксибат натрия (Alcover)

Оксибат натрия представляет собой натриевую соль с-гидроксималяной кислоты (ГНВ) и одобрен для лечения синдрома отмены алкоголя. ГНВ является ко-

роткощепочечной жирной кислотой, которая структурно похожа на ГАМК. GHB модулирует такие нейротрансмиттеры, как дофамин, серотонин, ацетилхолин и эндорфин. GHB обладает низкой аффинностью с рецепторами ГАМК подтипа В (GABA_B) и высокой с GHB-специфичными рецепторами. Оба типа рецепторов связаны с G-белком [26]. А.М. D'Arrigo и соавт. (2018) представили клинический случай пациента с АП-индуцированной ТД, которому была проведена терапия оксиглатом натрия в дозе 175 мг (1 мл) 3 раза в день, с постепенным увеличением до 875 мг 3 раза в день. Через 7 дней симптомы ТД были снижены по амплитуде и частоте и отсутствовали большую часть времени суток. Пациент был выписан через 20 дней, а его результаты по шкале AIMS снизилась с 23 до 13 [18].

ВСАА

Аминокислоты с разветвленной цепью (ВСАА) представляют собой комплекс лейцина, изолейцина и валина, которые входят в число девяти незаменимых аминокислот организма человека. ВСАА снижают плазменную концентрацию ароматических аминокислот, включая тирозин, предшественник дофамина [29]. По результатам исследования М.А. Richardson и соавт. (2004) на фоне лечения ВСАА 3 раза в день через 2 недели наблюдалось улучшение симптомов ТД от 40% до 65% у 5 из 6 подростков [39]. Данные ограничены одной группой исследователей, а также размеры выборки были небольшими; следовательно, нет достаточных доказательств поддержать использование ВСАА в лечении АП-индуцированной ТД [29].

Пропранолол

Пропранолол является антагонистом β_1 и β_2 рецепторов и оказывает мембраностабилизирующее действие. Препарат накапливается в головном мозге, легочной ткани, сердце, почках, проникает через плацентарный барьер, грудное молоко. На 99% подвергается глюкуронированию в печени. Выводится с желчью в кишечник, где деглюкуронируется и реабсорбируется. Экскретируется почками в виде метаболитов [8]. J.M. Hatcher-Martin и соавт. провели исследование, по результатам которого у 47 пациентов (63%) наблюдалось улучшение симптомов ТД на фоне лечения пропранололом в дозе 69 мг. Таким образом отмечается, что низкие дозы пропранолола, по-видимому, имеют благоприятный клинический эффект у пациентов с легкой степенью тяжести АП-индуцированной ТД [24, 29].

Резерпин и альфа-метилдофа

Учитывая очень малое количество доказательств применения резерпина и альфа-метилдофы для лечения АП-индуцированной ТД, которые являются некачественными, рекомендуется использование других ингибиторов дофамина, например, вальбеназин и дейтетрабеназин [38].

Ботулинотерапия

Ботулинический нейротоксин получают из бактерий *Clostridium*. Он действует на пресинаптические везикулы, чтобы уменьшить синаптическую передачу,

в том числе нервно-мышечной передачи ацетилхолина, таким образом, происходит очаговое ослабление мышц [29]. В исследовании Slotema С. W. и соавт. (2008) у пациентов с АП-индуцированной ТД на фоне терапии ботулотоксином типа А в течение 3 месяцев наблюдалось статистически значимое снижение показателей шкалы AIMS [42]. Raraport А. и соавт. (2000) в своем исследовании продемонстрировали значительное улучшение симптомов ТД на фоне ботулинотерапии через восемь недель в сравнении с исходным уровнем, с минимальными НР [31, 37]. На данный момент мало доказательств, подтверждающих использование ботулинотерапии ввиду отсутствия плацебо-контролируемых рандомизированных исследований [31]. По результатам исследования Хубларовой Л. А. и соавт. (2016) на фоне терапии ботулотоксином у пациентов с АП-индуцированной ТД отмечалось улучшение качества жизни пациентов, проявляющееся в снижении выраженности симптомов ТД, оцениваемых по шкале AIMS, шкале Симпсона–Агнуса [4].

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

N. Yasui-Furukori и соавт. (2014) в своем исследовании показали, что у более 50% пациентов с АП-индуцированной ТД на фоне терапии ЭСТ были улучшения по шкале AIMS в сравнении с исходным уровнем до вмешательств [31, 51]. На данный момент мало доказательств, подтверждающих использование ЭСТ ввиду отсутствия плацебо-контролируемых рандомизированных исследований [31].

Глубокая стимуляция мозга (DBS)

Существует ограниченное количество доказательств использования глубокой стимуляции мозга бледного шара (GPi-DBS) при лечении АП-индуцированной ТД. GPi-DBS может рассматриваться в отдельных случаях, когда симптомы ТД являются серьезными, резистентными к терапии, и где психическое состояние пациента стабильно [38]. Показаниями для GPi-DBS является ТД, при которой малоэффективна фармакологическая терапия, а также инвалидизация вследствие гиперкинезов при недостаточной эффективности ботулинотерапии адекватными дозами. У большинства пациентов электростимуляция GPi-DBS обеспечивает снижение тяжести симптомов ТД более чем на 50%. При этом клинический эффект часто развивается постепенно, в течение нескольких недель, месяцев [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АП-индуцированная ТД является наиболее часто встречающейся НР при приеме АП, которая влечет за собой существенное снижение качества жизни пациентов. Учитывая достаточно высокую частоту ее возникновения, подбор рациональной персонализированной терапии чрезвычайно актуален. Несмотря на наличие проведенных исследований по всему миру, список препаратов для лечения АП-индуцированной ТД с доказанной эффективностью критически мал.

Более того, учитывая такое ограниченное количество препаратов, не все из них зарегистрированы на территории РФ, либо они применяются off-label [1].

Список литературы

1. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Насырова Р. Ф. Лечение антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией. Социальная и клиническая психиатрия. 2020; 2: 62–70.
2. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия как серьезная нежелательная побочная реакция психофармакотерапии шизофрении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11(4): 4–13. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13.
3. Гамалея А. А., Томский А. А., Бриль Е. В., Шабалов В. А. Электростимуляция глубоких структур головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях. Принцип программирования. Нервные болезни. 2012; 4: 55–62.
4. Хубларова Л. А., Захаров Д. В., Михайлов В. А., Фурсова И. В. Динамика показателей качества жизни пациентов с поздними нейролептическими дискинезиями в процессе ботулинотерапии. Обзорение в психиатрии и медицинской психологии. 2016; 4: 86–91.
5. РЛС. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_59.htm.
6. РЛС. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_199.htm.
7. РЛС https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_289.htm.
8. РЛС. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_370.htm.
9. РЛС https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1546.htm.
10. Adelufosi A. O., Abayomi O., Ojo T. M. Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 4: CD010501.
11. Alabed S., Latifeh Y., Mohammad H. A., Bergman H. Gamma-aminobutyric acid agonists for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 4: CD000203. doi: 10.1002/14651858.CD000203.pub4. Review. PubMed PMID: 29663328; PubMed Central PMCID: PMC6513215.
12. Bergman H., Bhoopathi P. S., Soares-Weiser K. Benzodiazepines for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 1: CD000205. doi: 10.1002/14651858.CD000205.pub3. Review. PubMed PMID: 29352477; PubMed Central PMCID: PMC6491128.
13. Bhattacharya A., Ghosal S., Bhattacharya S. K. Antioxidant activity of tannoid principles of *Embllica officinalis* (Amla) in chronic stress induced changes in rat brain. Indian J. Exp. Biol. 2000; 38(9): 877–880.
14. Brasic J. R. Tardive Dyskinesia. Medscape. Updated: Updated: Apr 23, 2017. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview>.
15. Caroff S. N., Walker P., Campbell C., Lorry A., Petro C., Lynch K, Gallop R. Treatment of tardive dyskinesia with galantamine: a randomized controlled crossover trial. J. Clin. Psychiatry. 2007; 68(3): 410–415. PubMed PMID: 17388711.
16. Cates M., Lusk K., Wells B. G. Are calcium-channel blockers effective in the treatment of tardive dyskinesia? Ann Pharmacother. 1993; 27(2): 191–196. Review. PubMed PMID: 7679936.
17. Chouinard G., De Montigny C., Annable L. Tardive dyskinesia and antiparkinsonian medication. Am. J. Psychiatry. 1979; 136(2): 228–229. PubMed PMID: 32778.
18. D'Arrigo A. M., Campiglio L., Casellato C., Gambini C., Belvedere D., Secchi M., Rosci C., Priori A. Tardive myoclonic dyskinesia responsive to sodium oxybate. Clin. Neuropharmacol. 2018; 41(5): 194–196. doi:10.1097/WNF.0000000000000290. PubMed PMID: 29927806.

19. *Essali A., Soares-Weiser K., Bergman H., Adams C. E.* Calcium channel blockers for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 3: CD000206. doi: 10.1002/14651858.CD000206.pub4. Review. PubMed PMID: 29578611; PubMed Central PMCID: PMC6494274.
20. *Frangos E., Christodoulides H.* Clinical observations of the treatment of tardive dyskinesia with haloperidol. *Acta Psychiatr. Belg.* 1975; 75(1): 19–32.
21. *Gerlach J., Thorsen K.* The movement pattern of oral tardive dyskinesia in relation to anticholinergic and antidopaminergic treatment. *Int. Pharmacopsychiatry.* 1976; 11(1): 1–7. PubMed PMID: 770362.
22. *Gerlach J., Rye T., Kristjansen P.* Effect of baclofen on tardive dyskinesia. *Psychopharmacology.* 1978; 56: 145–151.
23. *Haddad P. M., Dursun S. M.* Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum. Psychopharmacol.* 2008; 23(1): 15–26. Review. PubMed PMID: 18098217.
24. *Hatcher-Martin J. M., Armstrong K. A., Scorr L. M., Factor S. A.* Propranolol therapy for tardive dyskinesia: a retrospective examination. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016; 32: 124–126. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.09.004. Epub 2016 Sep 6. PubMed PMID: 27622970.
25. *Husain I., Zameer S., Madaan T., Minhaj A., Ahmad W., Iqubal A., Ali A., Najmi A. K.* Exploring the multifaceted neuroprotective actions of *Emblia officinalis* (Amla): a review. *Metab Brain Dis.* 2019; 34(4): 957–965. doi: 10.1007/s11011-019-00400-9. PubMed PMID: 30848470.
26. *Keating G. M.* Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence. *Clin. Drug Investig.* 2014; 34(1): 63–80. doi: 10.1007/s40261-013-0158-x. Review. PubMed PMID: 24307430.
27. *Klawans H. L., Rubovits R.* Effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1974; 37(8): 941–947. PubMed PMID: 4418481; PubMed Central PMCID: PMC494809.
28. *Libov I., Miodownik C., Bersudsky Y., Dwolatzky T.* Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: a randomized, doubleblind, placebo-controlled cross-over study. *J. Clin. Psychiatry.* 2007; 68: 1031–1037.
29. *Lin C. C., Ondo W. G.* Non-VMAT2 inhibitor treatments for the treatment of tardive dyskinesia. *J. Neurol. Sci.* 2018; 15(389): 48–54. doi:10.1016/j.jns.2018. 02.014. Review. PubMed PMID: 29433806.
30. Liver Tox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): national institute of diabetes and digestive and kidney diseases. 2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548187/>. PubMed PMID: 31643515.
31. *Margolius A., Fernandez H. H.* Current treatment of tardive dyskinesia. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019; 59: 155–160. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.12.022. PubMed PMID: 30591350.
32. *Miller C. H., Fleischhacker W. W.* Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. *Drug Saf.* 2000; 22(1): 73–81. Review. PubMed PMID: 10647977 32.
33. *Miyaoka T., Furuya M., Yasuda H., Hayashida M., Nishida A., Inagaki T., Horiguchi J.* Yi-gan san for the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia: an open-label study. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. BioPsychiatry.* 2008; 32: 761–764.
34. *Niemann N., Jankovic J.* Treatment of tardive dyskinesia: a general overview with focus on the vesicular monoamine transporter 2 inhibitors. *Drugs.* 2018; 78(5): 525–541. doi: 10.1007/s40265-018-0874-x. Review. PubMed PMID: 29484607.
35. *Quik M., Boyd J. T., Bordia T., Perez X.* Potential therapeutic application for nicotinic receptor drugs in movement disorders. *Nicotine Tob. Res.* 2019; 21(3): 357–369. doi: 10.1093/ntr/nty063. PubMed PMID: 30137517; PubMed Central PMCID: PMC6379038.

36. Quik M., Zhang D., Perez X. A., Bordia T. Role for the nicotinic cholinergic system in movement disorders; therapeutic implications. *Pharmacol. Ther.* 2014; 144(1): 50–59.
37. Rapaport A., Sadeh M., Stein D., Levine J., Sirota P., Mosheva T., Stir S., Elitzur A., Reznik I., Geva D., Rabey J. M. Botulinum toxin for the treatment of oro-facial-lingual-masticatory tardive dyskinesia. *Mov. Disord.* 2000. doi: 10.1002/1531-8257(200003)15:23.0.CO;2-X.
38. Ricciardi L., Pringsheim T., Barnes T. R. E., Martino D., Gardner D., Remington G., Addington D., Morgante F., Poole N., Carson A., Edwards M. Treatment recommendations for tardive dyskinesia. *Can. J. Psychiatry.* 2019; 64(6): 388–399. doi: 10.1177/0706743719828968. PubMed PMID: 30791698; PubMed Central PMCID: PMC6591749.
39. Richardson M. A., Small A. M., Read L. L., Chao H. M., Clelland J. D. Branched chain amino acid treatment of tardive dyskinesia in children and adolescents. *J. Clin. Psychiatry.* 2004; 65(1): 92–96. PubMed PMID: 14744176.
40. Rupniak N. M., Jenner P., Marsden C. D. Cholinergic manipulation of perioral behaviour induced by chronic neuroleptic administration to rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1983; 79(2–3): 226–230. PubMed PMID: 6133305.
41. Shamir E. Melatonin treatment for tardive dyskinesia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001; 58: 1049–1052.
42. Slotema C. W., van Harten P. N., Bruggeman R., Hoek H. W. Botulinum toxin in the treatment of orofacial tardive dyskinesia: a single blind study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008; 32: 507–509.
43. Solmi M., Pigato G., Kane J. M., Correll C. U. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 1215–1238. doi: 10.2147/DDDT.S133205. PubMed PMID: 29795977; PubMed Central PMCID: PMC5958944.
44. Stewart R. M., Rollins J., Beckham B., Roffman M. Baclofen in tardive dyskinesia patients maintained on neuroleptics. *Clin. Neuropharmacol.* 1982; 5: 365–373.
45. Suddath R. L., Straw G. M., Freed W. J., Bigelow L. B., Kirch D. G., Wyatt R. J. A clinical trial of nifedipine in schizophrenia and tardive dyskinesia. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991; 39(3): 743–745. PubMed PMID: 1686106.
46. Tammenmaa-Aho I., Asher R., Soares-Weiser K., Bergman H. Cholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 3: CD000207. doi: 10.1002/14651858.CD000207.pub2. Review. PubMed PMID: 29553158; PubMed Central PMCID: PMC6494194.
47. Thaker G. K., Nguyen J. A., Strauss M. E., Jacobson R., Kaup B. A., Tamminga C. A. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy. *Am. J. Psychiatry.* 1990; 147: 445–451.
48. Vasavan Nair N. P., Yassa R., Ruiz Navarro J., Schwartz G. Baclofen in the treatment of tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry.* 1978; 135: 1562–1563.
49. Ward K. M., Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia—key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurol. Ther.* 2018; 7(2): 233–248. doi: 10.1007/s40120-018-0105-0. PubMed PMID: 30027457; PubMed Central PMCID: PMC6283785.
50. Woods S. W., Saksa J. R., Baker C. B., Cohen S. J., Tek C. Effects of levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychiatry.* 2008; 69: 546–554.
51. Yasui-Furukori N., Kikuchi A., Katagai H., Kaneko S. The effects of electroconvulsive therapy on tardive dystonia or dyskinesia induced by psychotropic medication: A retrospective study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014. doi:10.2147/NDT.S62490.

52. Zhang W.F., Tan Y.L., Zhang X.Y., Chan R.C.K., Wu H.R., Zhou D.F. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2011; 72: 615–621.
53. Zhang X.Y., Zhang W.F., Zhou D.F., Chen D.C., Xiu M.H., Wu H.R. et al. Brain-derived neurotrophic factor levels and its Val66Met gene polymorphism predict tardive dyskinesia treatment response to Ginkgo biloba. *Biol. Psychiatry.* 2012; 72: 700–706.

Список сокращений

ТД — тардивная дискинезия

НР — нежелательные реакции

ЭПС — экстрапирамидный синдром

АП — антипсихотики

ЛС — лекарственное средство

VMAT2 — ингибиторы синаптического везикулярного переносчика моноаминов 2

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

ЦНС — центральная нервная система

ПНС -периферическая нервная система

FDA — food drug administration

ДНТВЗ — изомеры а- и в-дигидротетрабеназина

ЗНС — злокачественный нейролептический синдром

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

SNV — однонуклеотидный вариант

AIMS — шкала оценки аномальных непроизвольных движений

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер

БКК — блокаторы кальциевых каналов

ГНВ — натриевая соль с-гидроксимасляной кислоты

ВСАА — аминокислоты с разветвленной цепью

ЭСТ — электросудорожная терапия

DBS — глубокая стимуляция мозга