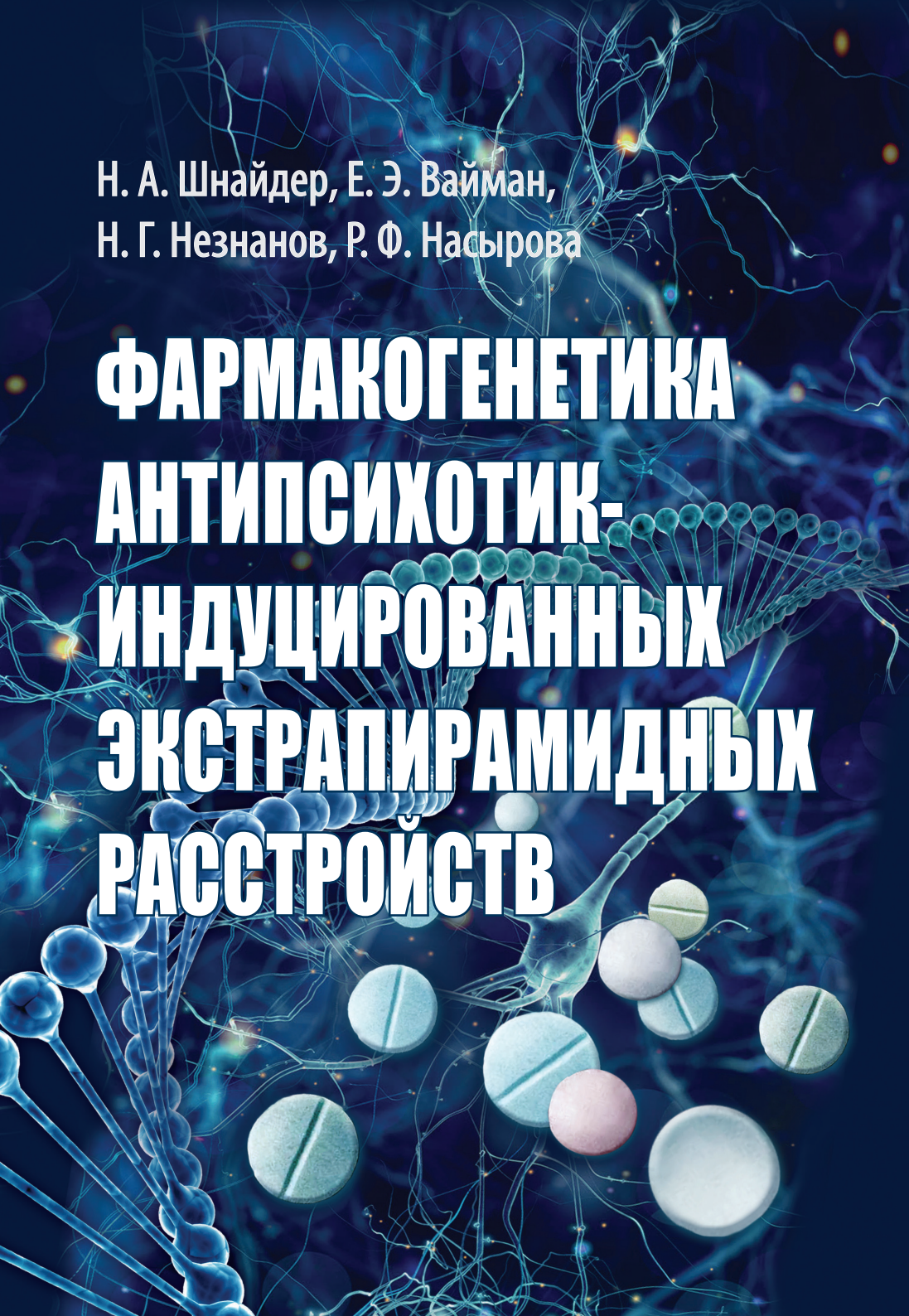


Н. А. Шнайдер, Е. Э. Вайман,
Н. Г. Незнанов, Р. Ф. Насырова

ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИПСИХОТИК- ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ



Н. А. Шнайдер, Е. Э. Вайман,
Н. Г. Незнанов, Р. Ф. Насырова

ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИПСИХОТИК- ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ



Санкт-Петербург
2021

УДК 615.03:615.21

ББК 52.81:56.14

Ф24

Рецензенты

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Д. Ф. Хритинин (г. Москва)

доктор медицинских наук, профессор

Т. Я. Николаева (г. Якутск)

Ф24 Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств / Н. А. Шнайдер, Е. Э. Вайман, Н. Г. Незнанов, Р. Ф. Насырова. — СПб.: Издательство ДЕАН, 2021. — 288 с.

ISBN 978-5-6046354-7-6

В монографии описаны наиболее распространенные неврологические нежелательные реакции фармакотерапии шизофрении — антипсихотик-индуцированные экстрапирамидные расстройства. Отражены современные подходы к патогенезу, клиническим проявлениям, диагностике, генетике, фармакогенетике, профилактике и лечению антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств на примере антипсихотик-индуцированных паркинсонизма и tardive dyskinesia.

Показана диагностическая значимость современных медицинских технологий в диагностике, профилактике и лечении пациентов с антипсихотик-индуцированными экстрапирамидными расстройствами.

Уделено внимание фармакологическим и фармакогенетическим аспектам прогнозирования и коррекции антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств (паркинсонизма и tardive dyskinesia).

Книга предназначена для врачей-неврологов, психиатров, клинических фармакологов, врачей лабораторной диагностики, врачей общей практики.

Ил. 24. Табл. 17. Библиогр.: 202 назв.

УДК 615.03:615.21

ББК 52.81:56.14

© Шнайдер Н. А., Вайман Е. Э., Незнанов Н. Г.,
Насырова Р. Ф., 2021

© Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, 2021

ISBN 978-5-6046354-7-6

© Издательство ДЕАН, оформление, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	5
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ПРЕДИСЛОВИЕ	9
Глава I. ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ АНТИПСИХОТИК- ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ	
1.1. История изучения экстрапирамидных расстройств в России	13
1.2. История изучения антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств	24
Глава II. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АНТИПСИХОТИК- ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ	
2.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм	32
2.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия	35
Глава III. ФАКТОРЫ РИСКА АНТИПСИХОТИК- ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ	
3.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм	41
3.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия	42
3.3. Фармакогенетика антипсихотиков как фактор риска антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств ...	44
Глава IV. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АНТИПСИХОТИК- ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ	
4.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм	90
4.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия	112
Глава V. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АНТИПСИХОТИК- ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ	
5.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм	137
5.1.1. Критерии диагностики антипсихотик-индуцированного паркинсонизма	138
5.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия	139
5.2.1. Критерии диагностики антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии	140

Глава VI. ДИАГНОСТИКА АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ	143
6.1. Шкалы и опросники	143
6.1.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм	143
6.1.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия	152
6.2. Лабораторная диагностика	156
6.2.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм	156
6.2.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия ..	158
6.3. Инструментальная диагностика	159
6.3.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм	159
6.3.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия ..	160
6.4. Дифференциальная диагностика	161
Глава VII. ГЕНЕТИКА И ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИПСИХОТИК- ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ	165
7.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм	165
7.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия	202
Глава VIII. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ	236
8.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм	236
8.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия	259
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	281

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья Алексеевна Шнайдер, невролог, д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник центра персонализированной психиатрии и неврологии; Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; тел.: +7 (812) 670-02-20 (78-14); ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»; Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail:nataliashnayder@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2840-837X

Елена Эдуардовна Вайман, невролог, м.н.с. центра персонализированной психиатрии и неврологии; Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; тел.: +7 964-43-31 (3-33); e-mail:vaimanelenadoc@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6836-9590

Николай Григорьевич Незнанов, психиатр, д.м.н., проф., директор, научный руководитель отделения гериатрической психиатрии; Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; тел.: +7(812) 670-02-20; e-mail: spbinstb@bekhterev.ru; ORCID: 0000-0001-5618-4206

Регина Фаритовна Насырова, психиатр, клинический фармаколог, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель центра персонализированной психиатрии и неврологии; Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; тел.: +7 (812) 670-02-20 (7813); врач-консультант Санкт-Петербургской городской психиатрической больницы № 1 им. П. П. Кащенко; адрес: 188357, Ленинградская область, Гатчинский район, с. Никольское, ул. Меньковская, 10; e-mail:reginaf@bekhterev.ru; ORCID: 0000-0003-1874-9434

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AAN — Американская Ассоциация неврологов
AIMS — шкала патологических непроизвольных движений
BCAA — аминокислоты с разветвленными боковыми цепями
BDNF — нейротрофический фактор головного мозга
Cmax — максимальная концентрация в сыворотке
CURS — рейтинговая шкала Колумбийского университета
DBS — глубокая стимуляция мозга
DHTBZ — дигидротетрабенезин
DIEPSS — шкала лекарственно-индуцированных экстрапирамидных симптомов
DISCUS — пользовательская шкала оценки дискинезии
EM — экстенсивный метаболитатор
ESRS — рейтинговая шкала экстрапирамидных симптомов
FDA — Управление за продуктами и лекарствами США
GFRA — альфа-рецепторы нейротрофического фактора
 глиальной клетки
GHB — γ -гидрокси-масляная кислота
Gpi-DBS — глубокая стимуляция мозга бледного шара
GsT — глутатион-S-трансфераза
H&Y — шкала Хэн и Яра
HLA — человеческий лейкоцитарный антиген
IM — промежуточный метаболитатор
LUNSERS — рейтинговая шкала нейролептических побочных
 эффектов Ливерпульского университета
MEDS — Мэстонская оценка побочных эффектов лекарственных
 препаратов
MPRS — шкала психиатрического исследовательского центра
 Мерилэнда
PDQ - 39 — шкала оценки качества жизни при болезни Паркинсона
PM — медленный метаболитатор
SADIMoD — шкала для оценки лекарственно-индуцированных
 двигательных расстройств
SAM — S-фенозилметионин
SARS — структурированная шкала оценки побочных эффектов
SAS — шкала Ангуса Симпсона

SHRS — рейтинговая шкала Святого Ганса
TAKE — шкала аномальных кинетических эффектов
THIP — тетрагидроизоксазолпиридинол
UKU — шкала оценки побочного действия
UM — сверхбыстрый метаболизатор
UPDRS — унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона
VMAT2 — транспортер везикулярного моноамина 2
YESS — Йельская шкала экстрапирамидных симптомов
АДР — агонисты дофаминовых рецепторов
АДР — агонисты дофаминовых рецепторов
АИП — антипсихотик-индуцированный паркинсонизм
АМР — агонисты мелатонинергических рецепторов
АМС — амисульпирид
АИНВ — антипсихотик-индуцированный набор веса
АП — антипсихотик
АРП — арипипразол
АТФ — аденозинтрифосфат
АХЭП — антихолинергические препараты
АЦХ — ацетилхолин
БКК — блокаторы кальциевых каналов
БП — болезнь Паркинсона
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГЛО — глиоксалаза
ГМК — гомованиловая кислота
ГПД — галоперидол
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДГК — декарбоксилаза глутаминовой кислоты
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗСП — зипрасидон
ИКОМТ — ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы
ИЛ — интерлейкин
ИМАО-В — ингибиторы моноаминоксидазы В типа
ИМТ — индекс массы тела
КЗП — клозапин
КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза
КПГ — конечные продукты гликирования
КТП — кветиапин
ЛИП — лекарственно-индуцированный паркинсонизм

ЛС — лекарственное средство
ЛСД — диэтиламид лизергиновой кислоты
МАО — моноаминоксидаза
МГ — метилглиоксаль
МНН — международное непатентованное наименование
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ — магнитно-резонансная томография
НАДФ — никотин-аденозин-дифосфат
НР — нежелательная реакция
НФГК — нейротрофический фактор глиальной клетки
ОЛП — оланзапин
ОНВ — однонуклеотидный вариант
ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПАЛ — палиперидон
П-МРС — протонная магнитно-резонансная спектроскопия
ПНС — периферическая нервная система
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РВА — рецепторы к возбуждающим аминокислотам
РКС — реактивные карбонильные соединения
РСР — рисперидон
РФ — Российская Федерация
РФНО — рецепторы фактора некроза опухоли
СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности
СПД — сульпирид
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
ССС — сердечно-сосудистая система
СТД — сертиндол
ТД — тардивная дискинезия
ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг
ТФП — трифлуоперазин
ТЦА — трициклический антидепрессант
УДФ — уридин-5-дифосфат
ФНО- α — фактор некроза опухоли- α
ФПС — флупентиксол
ФПЭ — фактор пигментного эпителия
ХПМ — хлорпромазин
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЧМТ — черепно-мозговая травма
ЭСТ — электросудорожная терапия
ЭЭГ — электроэнцефалограмма

ПРЕДИСЛОВИЕ

Психические расстройства и болезни зависимости относятся к распространенным и тяжелым заболеваниям. Не менее драматичной является ситуация и в области фармакотерапии данных расстройств, поскольку определенная часть пациентов эффективно не реагирует на психотропные препараты и/или испытывает серьезные осложнения фармакотерапии. Это часто обусловлено существенными и индивидуальными различиями в ответе на лекарственные препараты, при этом достаточно часто в психиатрической практике используется эмпирический метод при назначении психотропных препаратов.

Значительный прогресс за последнее пятидесятилетие в лечении психических расстройств и болезней зависимостей был достигнут, благодаря первоначально эмпирическим открытиям психотропных свойств ряда лекарств. Вместе с тем существенной проблемой являлась недостаточная предсказуемость лекарственного ответа и серьезных побочных эффектов антипсихотиков первой генерации, которые иногда значительно ухудшали качество жизни пациентов и обуславливали низкую приверженность к лекарственной терапии.

Крупным достижением клинической психиатрии с конца 70-х годов XX века стала разработка новых лекарственных форм на основе широкомасштабных нейрофармакологических исследований. Были созданы антипсихотики второго и последующих поколений (генераций), осуществляющие селективную блокаду нейромедиаторных структур: дофаминовых, серотониновых, ГАМК-ергических и других. Эти разработки стали залогом существенного прорыва в лечении психических расстройств и болезней зависимости, поскольку современные психотропные препараты, пришедшие на смену т.н. традиционным, оказывают избирательное воздействие на клинически релевантные молекулярные мишени и вызывают значительно меньше нежелательных реакций. Тем самым качество жизни пациентов, принимающих антипсихотики второй генерации, значительно улучшилось по сравнению с таковым при приеме антипсихотиков первой генерации, что во многом способствовало улучшению лекарственного комплайенса. Вместе с тем признания заслуживает тот факт, что,

несмотря на появление новых препаратов для лечения психических расстройств и разработку методик преодоления терапевтической резистентности, количество психически больных с антипсихотик-индуцированными нежелательными реакциями со стороны экстрапирамидной системы остается высоким.

Происходящее за последние годы совершенствование терапевтического процесса в психиатрии включает два взаимодополняющих подхода. Первый состоит в улучшении синтезируемых фармакологически активных молекул, что обеспечивает повышение эффективности и безопасности препаратов. Однако ввиду того, что лечение психических расстройств является проблемной областью, прежде всего, из-за чрезвычайно трудного прогнозирования индивидуальной реакции на лекарственный препарат, второй подход предусматривает рассмотрение генотипа пациента как возможный маркер ответа на лекарство. Именно эти показатели и являются предметом изучения клинической психофармакогенетики.

Существует большой массив межиндивидуальных различий в ответе нейронов экстрапирамидной системы на антипсихотики первой и второй генераций. Знание генетических особенностей пациента может помочь врачам обеспечить персонализированную стратегию медицины, предсказывающей как ответ на лекарство, так и прогнозирующей риск развития нежелательных явлений на терапию. За последнее десятилетие фармакогенетика становится все более важной для клинической практики в психиатрии. Использование фармакогенетического тестирования может способствовать оптимизации психотропной терапии с наибольшей вероятностью успеха. В последнее время опубликовано много исследований, демонстрирующих улучшение исходов и уменьшение стоимости лечения пациентов с психическими расстройствами при применении фармакогенетического тестирования.

Новые биомедицинские продукты, появившиеся в последние годы в результате реализации проекта по исследованию генома, позволяют ученым и клиницистам персонализированно подбирать более эффективные и безопасные способы лечения и профилактики психических и неврологических расстройств. О необходимости перехода к персонализированной медицине и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов в российском здравоохранении, говорится в указах Президента РФ от

1 декабря 2016 № 642 «О стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» и от 28 ноября 2018 № 680 «О развитии генетических технологий в Российской Федерации», приказе Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» и постановлении Правительства РФ от 22 апреля 2019 г. № 479 «Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы».

В 2015 году вышла монография «Введение в психофармакогенетику» (Р. Ф. Насырова, М. В. Иванов, Н. Г. Незнанов), а в 2019 году — коллективная монография «Клиническая психофармакогенетика» под редакцией Р. Ф. Насыровой и Н. Г. Незнанова. Целью монографии «Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств» является рассмотрение аспектов психофармакогенетики с приведением отраженных в современной научной литературе возможных генетических предикторов, обеспечивающих определение эффективности и безопасности антипсихотиков у конкретного пациента, прогнозирование и коррекцию антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств. Появление этой книги явилось результатом комплексной работы коллектива авторов, сформированного преимущественно из научных сотрудников центра персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева. В монографии рассмотрены основные понятия психофармакогенетики антипсихотиков, история изучения антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств, содержится описание фармакогенетики антипсихотиков первой и второй генерации и препаратов корректоров антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств: агонистов дофаминовых рецепторов, агонистов ГАМК-рецепторов, агонистов мелатониновых рецепторов, бензодиазепинов и др. Оценивается возможность и приводятся условия применения корректоров антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств на примере антипсихотик-индуцированных паркинсонизма и tardive dyskinesia, а также фармакогенетического тестирования в реальной клинической практике в психиатрии.

Клиническая психофармакогенетика бесспорно является мощным инструментом оптимизации терапии на основе определения

генетического профиля пациента. Авторы этой монографии выражают надежду, что ее появление будет способствовать повышению компетентности врачей в области психофармакогенетики и расширению применения фармакогенетического тестирования в психиатрии, наркологии и неврологии. Использование этих данных будет способствовать широкому внедрению методов персонализированной медицины в реальную клиническую практику в России. Именно эту цель ставили перед собой авторы при подготовке книги.

Авторы

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ

Экстрапирамидные расстройства –
группа двигательных нарушений, возникающих
в результате повреждения базальных ганглиев
и подкорково-таламических связей.

1.1. История изучения экстрапирамидных расстройств в России

Историю изучения антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств хочется начать с истории изучения в России экстрапирамидных расстройств как самостоятельного направления в неврологии, которое до настоящего времени в полной мере не исследовано и активно изучается. Нами найдены лишь отдельные исторические факты, которые предстоит проанализировать и выстроить хронологическую цепочку [1].

Как известно, успешность того или иного направления в неврологии и психиатрии определяется во многом методами исследования, которые в разные временные периоды диктуют ученым и клиницистам свои условия и возможности. История изучения экстрапирамидных расстройств складывается таким образом, что первыми и доступными методами были клинические и клинико-морфологические. На этом этапе изучение экстрапирамидных расстройств в России шло практически параллельно их изучению в странах Европы. Это было время небывалого единения неврологии, психиатрии, психологии, нейрофизиологии и нейроморфологии в России и в странах Западной Европы. В последующие годы к клинико-морфологическим исследованиям прибавились клинико-физиологические и клинико-нейрохимические методы, которые впоследствии расширились за счет привлечения целого арсенала комплексных методов исследований в области нейронаук, обладающих чрезвычайно эвристичными возможностями. Эта тенденция в XXI веке является определяющей в развитии всех разделов клинической неврологии и психиатрии, включая экстрапирамидные расстройства.

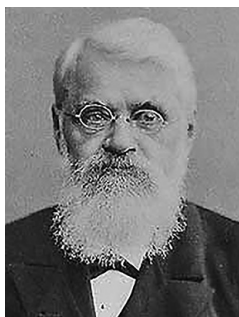


Рис. 1. Алексей
Яковлевич Кожевников
(1836–1902)

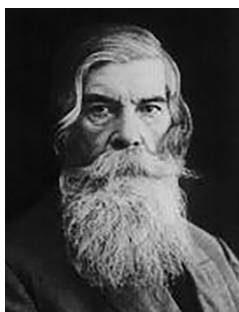


Рис. 2. Владимир
Михайлович
Бехтерев (1857–1927)



Рис. 3. Михаил
Иванович Аствацатуров
(1892–1936)

Важный вклад в развитие клинико-морфологических исследований экстрапирамидных расстройств в России внес Алексей Яковлевич Кожевников (рис. 1), который в возрасте 29 лет защитил докторскую диссертацию «Болезнь, описанная Дюшеном под именем прогрессивная локомоторная атаксия». Эта работа была первым вкладом российских неврологов в историю изучения двигательных расстройств. Речь идет о болезни, которая сегодня во всем мире носит название Кожевниковской эпилепсии.

Владимир Михайлович Бехтерев (рис. 2) является другой знаковой фигурой в истории российской неврологии и психиатрии. Им описано 15 новых рефлексов и 10 новых симптомов, названных его именем. Он открыл также несколько новых заболеваний нервной системы и проявил себя как организатор здравоохранения: под его руководством организовано несколько институтов, занимающихся вопросами неврологии, психиатрии и нейропсихологии. В своей многогранной деятельности Владимир Михайлович уделял внимание проблеме экстрапирамидных расстройств. В 1883 году Общество русских врачей присвоило ему серебряную медаль за работу «О вынужденных и насильственных движениях при разрушении некоторых частей центральной нервной системы». Другой знаменитой его работой является «О плясковой падучей» (1896). В последующие годы он неоднократно возвращался к этой теме и изменил название заболевания на «хореическую падучую», которая стала предметом многолетней дискуссии. Описание В. М. Бехтерева в точности предвосхитило все последующие описания заболевания, известного в настоящее время как миоклонус эпилепсия Унферихта — Лундберга. Не случайно представители Санкт-Петербургской неврологической шко-

лы называют эту форму миоклонус-эпилепсии термином «болезнь Унферихта — Бехтерева — Лундберга».

Михаил Иванович Аствацатуров (рис. 3) был одним из выдающихся учеников В. М. Бехтерева. По окончании в 1904 году Военно-Медицинской академии со званием «лекарь с отличием» он далее стажировался в Австрии, Франции, Германии, Англии и работал у таких выдающихся неврологов, как Людвиг Эдингер, Жозеф Жюль Франсуа Феликс Бабинский, Герман Оппенгейм, Вильгельм Эрб. Далее Михаил Иванович установил профессиональные связи с психиатрами Зигмундом Фрейдом и Эйгеном Блейром. Наибольшую известность М. И. Аствацатурову принесли биогенетические работы по изучению двигательных и рефлекторных расстройств в свете эволюционного учения. Именно он обратил внимание на сходство некоторых экстрапирамидных явлений с истерическими симптомами, назвав их псевдоистерическими.



Рис. 4. Владимир Александрович Муратов (1865–1916)

Владимир Александрович Муратов (рис. 4), уделявший большое внимание гиперкинезам детского возраста, в 1903 году предпринял попытку создать первую теорию возникновения насильственных движений, объясняя их патогенез дисфункцией системы верхних ножек мозжечка и образований ствола мозга.

Константин Николаевич Третьяков (рис. 5) по окончании медицинского факультета университета в Париже работал в клинике Сальпетриер. Ему принадлежит выдающаяся заслуга создания нигральной теории паркинсонизма. Следует отметить, что до этого в течение около 50 лет многократно предпринимались безуспешные попытки найти ключевые зоны в мозге, поражение которых непосредственно ведет к развитию паркинсонизма. В своей диссертации в 1917 году Константин Николаевич писал про средний мозг: *«Здесь и только здесь клеточные элементы при эпидемическом энцефалите носят всегда деструктивный характер и оставляют неизлечимые рубцы, дающие явления паркинсонизма»*. За эту работу ему было присвоено звание лауреата и присуждена серебряная медаль Сорбонны.



Рис. 5. Константин Николаевич Третьяков (1892–1956)



Рис. 6. Лазарь
Соломонович
Минор (1875–1942)



Рис. 7. Сергей
Николаевич
Давиденков
(1880–1961)



Рис. 8. Леонид
Васильевич Блуменау
(1861–1931)

Лазарь Соломонович Минор (рис. 6) был неврологом, известным как в России, так и за рубежом. Он большое внимание уделял изучению эссенциального тремора. Это заболевание в настоящее время в России известно как болезнь Минора. Клинические проявления болезни Минора часто приходится дифференцировать с дрожательной формой болезни Паркинсона и дрожательными вариантами синдрома паркинсонизма другой этиологии, включая антипсихотик-индуцированный паркинсонизм.

В. В. Дехтерев в 1927 году опубликовал первую монографию «Дрожательный паралич» на русском языке, посвященную паркинсонизму. Эта книга была основана на всестороннем анализе собственных наблюдений ученого за 100 пациентами с болезнью Паркинсона.

Сергей Николаевич Давиденков (рис. 7) является яркой фигурой российской неврологии XX столетия. Его по праву называют создателем генетики в России, а его научные интересы в неврологии поражают своей широтой и глубиной. Сергей Николаевич большое внимание уделял двигательным расстройствам: защитным рефлексам, острой атаксии, гиперкинетическому синдрому различной этиологии. Им впервые описана миоклоническая дистония как отдельное наследственное заболевание. Широко известны его работы, посвященные ранней и поздней контрактуре, миоклонус-эпилепсии, судорогам Рюльфа, горметонии, лицевому параспазму и др.

Леонид Васильевич Блуменау (рис. 8), окончив Военно-Медицинскую академию в Санкт-Петербурге, два года стажировался у Вальдеера и в лабораториях Флексига и Гольджи, а также в клиниках Шарко, Дежерина и Маньяна. Леонидом Васильевичем опубликованы различные работы, среди которых монография «Мозг человека» (1925) до настоящего времени поражает своей фундаментальностью и связью с не-

врологией и клинической физиологией двигательных расстройств. Будучи неврологом, Леонид Васильевич серьезно изучал истерию и посвятил ей свою монографию «История и ее патогенез» (1928), в которой помимо психических расстройств описал и такие двигательные расстройства, как псевдотетания, блефароспазм, «судорога конвергенции», дрожание при истерии, «большая хорей».

Дальнейшая история изучения экстрапирамидных расстройств в России развивалась советскими учеными и представлена многими хорошо известными и яркими именами, составившими гордость российской неврологической школы.

Под глобальным научным руководством Владимира Алексеевича Михайлова (рис. 9), д.м.н., профессора и практическим руководством Дениса Валерьевича Захарова (рис. 10) на базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (с 2018 года — Национальный медицинский исследовательский центр неврологии и психиатрии им В. М. Бехтерева) в 2007 году создан амбулаторный центр лечения болезни Паркинсона.

Денис Валерьевич Захаров, к.м.н., является заведующим отделением реабилитации психоневрологических больных Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева. Областью научных и профессиональных интересов Дениса Валерьевича являются изучение и реализация современных методов диагностики и лечения больных с двигательными нарушениями — вторичными дистониями и дискинезиями, в том числе лекарственных дискинезий при болезни Паркинсона, осложнений на фоне приема антипсихотиков, вторичных дистоний сосудистого и токсического генеза. Денис Валерьевич Захаров является членом Международного общества изучения болезни Паркинсона и двигательных расстройств.

По инициативе и при поддержке директора, д.м.н., профессора, президента Российского общества психиатров Николая Григорьевича Незнанова (рис. 10) Регина Фаритовна Насырова (рис. 11), д.м.н., впервые на базе Санкт-Петербургского научно-



Рис. 9. Владимир Алексеевич Михайлов (1950 г. р.)



Рис. 10. Незнанов Николай Григорьевич (1954 г. р.)



Рис. 11. Регина
Фаритовна Насырова
(1977 г. р.)

исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева (с 2018 года — Национальный медицинский исследовательский центр неврологии и психиатрии им В. М. Бехтерева) в Санкт-Петербурге организовала отделение персонализированной психиатрии и неврологии (с 2020 года — Центр персонализированной психиатрии и неврологии (ЦППН)). Данное подразделение включает в себя отделение молекулярно-генетической диагностики (первым заведующим данного отделения был Михаил Юрьевич Толмачев, сейчас зав. отделением является Вера Сергеевна Добродеева). Р. Ф. Насырова явля-

ется ученицей академика РАН Вячеслава Викторовича Новицкого. Одним из направлений научной и клинической деятельности Регины Фаритовны является изучение генетики, патофизиологии лекарственно-индуцированных нежелательных реакций психофармакотерапии и их трансляция в реальную клиническую практику.

По инициативе и под редакцией Н. Г. Незнанова и Р. Ф. Насыровой впервые в России издана монография «Введение в психофармакогенетику» (2015) (при участии М. В. Иванова) и коллективная монография «Клиническая психофармакогенетика» (2019), в которых особое внимание уделяется фармакогенетике антипсихотиков, прогнозированию риска развития антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств у пациентов с шизофренией. Особо следует отметить вклад научного сотрудника ЦППН к.б.н. Тараскиной Анастасии Евгеньевны в развитии молекулярно-генетических методов исследования.

В 2019 году Н. Г. Незнановым, Р. Ф. Насыровой и Н. А. Шнайдер была организована Школа молодых ученых по персонализированной психиатрии, наркологии и неврологии с международным участием, где поддерживаются исследования, посвященные проблеме лекарственно-индуцированных двигательных расстройств. Президентом школы является Николай Григорьевич Незнанов.

Наталья Алексеевна Шнайдер (рис. 12), д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ЦППН Национального медицинского иссле-



Рис. 12. Наталья
Алексеевна Шнайдер
(1966 г. р.)

довательского центра им. В. М. Бехтерева большое внимание уделяет изучению генетики и фармакогенетики наследственных моногенных и мультифакторных экстрапирамидных расстройств, эпилепсии, когнитивных и поведенческих расстройств. Прошла стажировку в Японии и Италии. Одним из направлений ее научной деятельности является изучение генетики, патофизиологии, нейрофизиологии, диагностики и клиники лекарственно-индуцированного паркинсонизма. Новое поколение молодых неврологов из Санкт-Петербурга (м.н.с. Елена Эдуардовна Вайман, Полина Сергеевна Гончарова), Красноярска (д.м.н., профессор Диана Викторовна Дмитренко, д.м.н. Елена Николаевна Бочанова, к.м.н. Маргарита Рафаильевна Сапронова, к.м.н. Ольга Сергеевна Шилкина, аспирант Анна Александровна Усольцева и др.), Якутска (д.м.н. Татьяна Егоровна Попова, к.м.н. Алексей Алексеевич Таппахов, к.м.н. Татьяна Кимовна Давыдова) под ее научным руководством осуществляют исследования проблемы экстрапирамидных расстройств и эпилепсии, включая лекарственно-индуцированные нежелательные реакции со стороны экстрапирамидной системы у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков, у пациентов с эпилепсией на фоне приема антиконвульсантов, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и болезнью Паркинсона на фоне приема дофаминергических препаратов.

Николай Николаевич Яхно (рис. 13), д.м.н., профессор, академик РАН. Основные работы Николая Николаевича посвящены сомнологии, паркинсонизму, рассеянному склерозу, неврогенным болям, когнитивным расстройствам, болезни Альцгеймера. Совместно с Александром Моисеевичем Вейном разработал концепцию о функциональных состояниях мозга в цикле бодрствование-сон и роли неспецифических систем мозга в патогенезе церебральных неврологических заболеваний — эпилепсии, паркинсонизма, вегетативных расстройств, нарушений бодрствования и сна и др.

Сергей Николаевич Иллариошкин (рис. 14) — д.м.н., профессор, член корреспондент РАН, президент Национального общест-



Рис. 13. Николай Николаевич Яхно (1944 г. р.)



Рис. 14. Сергей Николаевич Иллариошкин (1963 г. р.)



Рис. 15. Олег Семёнович Левин (1963 г. р.)

ва по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. Является одним из ведущих исследователей болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваний (анализ молекулярных основ развития и прогрессирования, разработка новых методов диагностики, лечения и профилактики), двигательных и когнитивных расстройств, наследственных болезней нервной системы. Сергей Николаевич внес вклад в изучение генетической предрасположенности к развитию паркинсонизма и болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза и др., а также в создание системы медико-генетического консультирования и профилактики неврологических заболеваний в нашей стране. Он и его ученики занимаются разработкой модели заболевания на животных моделях и культурах клеток с созданием новых экспериментальных подходов их генной и инженерной терапии, включая заболевания экстрапирамидной системы.

Олег Семёнович Левин (рис. 15), д.м.н., профессор, является руководителем центра экстрапирамидных заболеваний на базе «Российской медицинской академии непрерывного образования», вице-президентом «Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений», членом Международного общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. Тема его докторской диссертации была посвящена клинко-нейропсихологическим и нейровизуализационным аспектам болезни Паркинсона (2003). Олег Семёнович был одним из



Рис. 16. Алла Борисовна Гехт

основных разработчиков «Протокола ведения больного с болезнью Паркинсона», утвержденного Министерством здравоохранения и социального развития РФ, и стандартов лечения болезни Паркинсона в России. Он является разработчиком критериев диагностики сосудистого паркинсонизма, системы стадирования болезни Паркинсона (МОСКВА), шкалы нейропсихологического тестирования 3-КТ, получивших широкое применение в реальной клинической практике.

Алла Борисовна Гехт (рис. 16), д.м.н., профессор — один из ярких представителей московских неврологов, научной сферой интересов которой помимо эпилепсии, диагностики и лечения мигрени, нейропротекции при ишемическом инсульте, антиоксидантной терапии в неврологии является болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма.

Валерий Леонидович Голубев (рис. 17), д.м.н., профессор, в 1983 году защитил свою докторскую по теме «Гиперкинетические синдромы (клинико-физиологический анализ)». Валерий Леонидович — один из создателей научного направления в неврологии, связанного с изучением, диагностикой и лечением экстрапирамидных расстройств в разных функциональных состояниях мозга. Он является автором фундаментальных исследований в области клинической нейрофизиологии и нервных болезней, в том числе монографии «Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма» (1999).

Ольга Ратмировна Орлова (рис. 18), д.м.н., профессор, является членом Международного общества изучения болезни Паркинсона и двигательных расстройств. Ольга Ратмировна стажировалась по вопросам двигательных расстройств и ботулинотерапии в Великобритании, Италии, Германии. Ее научная и клиническая деятельность связана с изучением двигательных расстройств, включая болезнь Паркинсона.

Ирина Геннадьевна Смоленцева (рис. 19), д.м.н., профессор, является членом президиума национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, членом Международного общества изучения болезни Паркинсона и двигательных расстройств. Сферой ее научных интересов являются экстрапирамидные расстройства (бо-



Рис. 17. Валерий Леонидович Голубев (1939 г. р.)



Рис. 18. Ольга Ратмировна Орлова (1968 г. р.)



Рис. 19. Ирина Геннадьевна Смоленцева (1971 г. р.)



Рис. 20. Наталья Владимировна Федорова (1952 г. р.)



Рис. 21. Зулейха Абдуллазяновна Заялова (1966 г. р.)



Рис. 22. Дмитрий Владимирович Похабов (1964 г. р.)

лезнь Паркинсона, идиопатическая мышечная дистония, эссенциальный тремор, генерализованный тик) и деменции.

Сферой научной деятельности Натальи Владимировны Федоровой (рис. 20) является болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм, нейродегенеративные заболевания центральной нервной системы, экстрапирамидные заболевания нервной системы. В 1996 году Наталья Владимировна защитила свою докторскую диссертацию по теме «Лечение паркинсонизма». Наталья Владимировна Федорова — член Международного общества изучения болезни Паркинсона и двигательных расстройств, член президиума Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, секции двигательных нарушений Всероссийского общества неврологов, председатель межрегиональной общественной организации «Общество помощи пациентам с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и другими инвалидизирующими расстройствами движений».

Зулейха Абдуллазяновна Заялова (рис. 21), д.м.н., профессор, является представителем казанской неврологической школы, занимающейся проблемами экстрапирамидной системы. Ее докторская диссертация была выполнена по теме «Вторичные экстрапирамидные нарушения, клинико-МРТ характеристика» (2005). В настоящее время под руководством Зулейхи Абдуллазяновны проводятся клинические научные исследования нейрогенной дисфункции мочевого пузыря при болезни Паркинсона и прогрессирующем надъядерном параличе, перспективны использования новых антиконвульсантов в лечении эссенциального тремора, а также исследования вторичных гиперкинетических синдромов детского возрас-

та, болевого синдрома спастической кривошеи, немоторных проявлений болезни Паркинсона, МРТ-морфометрической характеристики эссенциального тремора.

Дмитрий Владимирович Похабов (рис. 22), д.м.н., профессор, в 2003 году организовал краевую службу оказания помощи больным с паркинсонизмом и экстрапирамидной патологией в г. Красноярске. Также им были разработаны авторские методики реабилитации с использованием темпо-ритмовой коррекции ходьбы и речи для пациентов с болезнью Паркинсона. Дмитрий Владимирович является членом президиума Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройствам движений, межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии (МООСБТ), членом Всемирного научного общества специалистов по экстрапирамидной патологии.

Наталья Григорьевна Жукова (рис. 23), д.м.н., профессор, является представителем томской неврологической школы. Под кураторством Натальи Григорьевны на базе Консультативно-лечебно-диагностического центра при клиниках Сибирского государственного медицинского университета организован специализированный кабинет экстрапирамидных нарушений. Исследования в области патологии двигательных расстройств, включая экстрапирамидную патологию, осуществляются совместно с заведующей кафедрой Валентиной Михайловной Алиферовой (рис. 24).

Также стоит отметить представителей научно-исследовательского центра психического здоровья (г. Томск) Светлану Александровну Иванову (рис. 25) и Ольгу Юрьевну Федоренко (рис. 26), которые занимаются проблемами молекулярно-генетических основ



Рис. 23. Наталья Григорьевна Жукова (1955 г. р.)



Рис. 24. Валентина Михайловна Алиферова (1958 г. р.)



Рис. 25. Светлана Александровна Иванова (1964 г. р.)



Рис. 26. Ольга Юрьевна Федоренко (1973 г. р.)

различных патологических состояний, включая психические расстройства, а также фармакогенетические основы нежелательных реакций на фоне приема антипсихотиков.

Вслед за этими замечательными учеными все громче заявляют о себе новые поколения молодых российских неврологов, которые не только продолжают традиции отечественной неврологии и психиатрии, но и успешно возрождают научные связи с зарубежными коллегами, занимающимися проблемами экстрапирамидных расстройств.

Список литературы

1. Голубев В. Л. История изучения экстрапирамидных расстройств в России: XIX и начало XX века. Бюллетень Национального общества по изучению Болезни Паркинсона и расстройств движений. 2013; 3:28–31.

1.2. История изучения антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств

История изучения антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств шла параллельно с изучением антипсихотиков (АП), поскольку антипсихотик-индуцированный паркинсонизм (АИП) был первой и наиболее частой нежелательной реакцией (НР) (вторичным паркинсонизмом) у пожилых после болезни Паркинсона (БП). Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства, включая АИП, тардивную дискинезию (ТД), тардивную дистонию, акатизию, миоклонус и тремор, активно изучают в течение последнего полувека. В ряде случаев дифференциальная диагностика АИП и АП-индуцированной ТД затруднена, при этом пациентам могут ошибочно выставляться диагнозы БП, а также дискинезий, как моногенной наследственной, так и мультифакторной этиологий, в связи с чем рассматриваемая проблема является чрезвычайно актуальной в современной неврологии и психиатрии.

Экстрапирамидные расстройства, в частности лекарственно-индуцированный паркинсонизм и лекарственно-индуцированная дискинезия, могут возникать на фоне приема различных препаратов

(табл. 1, 2) [1, 2], но чаще всего — АП. АП подразделяются на АП первой генерации (АП I) (типичные) (галоперидол, аминазин, аминазин и т. д.) и второй генерации (АП II) (атипичные) (клозапин, рисперидон, амисульмирид, zipразидон, оланзапин и т. д.). Первым препаратом среди АП был хлорпромазин (аминазин), синтезированный в 1950 г., который использовался как антигистаминное средство при лечении шизофрении. С 1958 г. синтезированы АП I поколения: галоперидол, тиопроперазин, трифлуоперазин и др. В связи с тем, что АП обладали не только антипсихотическим эффектом, но и вызывали НР, в частности неврологические (экстрапирамидные) расстройства, то именно поэтому данную группу лекарственных средств (ЛС) называли «нейролептики». Считалось, что выраженность и частота развития экстрапирамидных НР прямо пропорциональны терапевтическому эффекту АП. Однако при появлении АП II (клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол, амисульприд, zipразидон и др.), которые вызывали неврологические НР значительно реже, термин «нейролептик» встал под сомнение в прежнем его понимании. Поэтому в отношении вышеуказанных ЛС как I, так и II поколения, в настоящее время наиболее уместен термин «антипсихотики» [3].

Около 80% пациентов, получающих АП I, имеют более чем одно из клинических проявлений экстрапирамидного синдрома (ЭПС). Основной причиной этого феномена является поражение дофаминовых рецепторов в стриатуме, однако в последние годы механизмы развития АИП и АП-индуцированной ТД активно изучаются, что приводит к изменению нашего понимания патогенеза этих неврологических НР, индуцированных приемом АП I и II генераций и изменению превентивных и терапевтических стратегий. Так, в последние годы показано, что серотониновые рецепторы 2A типа могут поражаться даже в большей степени, чем дофаминовые рецепторы на фоне приема АП [4].

В 1989 году клозапин стал первым АП II генерации, одобренным US Food and Drug Administration (FDA). Препарат эффективен в отношении лечения негативных симптомов шизофрении и обладает низким риском развития ЭПС, однако связан с риском развития агранулоцитоза примерно у 1% пациентов [5], из-за чего врачи назначают его неохотно. Впоследствии были разработаны другие АП II генерации, которые без риска агранулоцитоза использовались для лечения психического расстройства с минимальным риском развития

ЭПС. Поскольку рисперидон имеет высокое сродство к рецепторам серотонина, ожидалось, что он будет иметь минимальный риск развития ЭПС. Однако он блокирует дофаминовые рецепторы D2 по дозозависимому принципу, таким образом вызывая ЭПС в той же степени, что и высокие дозы АП I [6]. Несмотря на то, что клозапин схож по молекулярной структуре с оланзапином, он имеет высокий риск развития ЭПС [7]. Кветиапин является АП II с низким риском развития ЭПС и низким риском обострения синдрома паркинсонизма при лечении психотических симптомов у пациентов с БП. Таким образом, препарат безопасен в качестве терапии у пожилых пациентов [8, 9]. Арипипразол — один из новых АП II, появившийся в 2002 году. Ожидалось, что риск развития ЭПС на фоне приема арипипразола будет низким, однако, клинический опыт оказался разочаровывающим (рис. 27) [10, 11].



Рис. 27. Хронология появления антипсихотиков

Таблица 1.

Препараты, вызывающие лекарственно-индуцированный паркинсонизм [2]

Группа лекарственных препаратов	МНН лекарственного препарата
<i>Часто</i>	
Антипсихотики	
Прокинетики, антагонисты дофаминовых рецепторов	Метоклопрамид
	Домперидон
	Тиэтилперазин

Продолжение табл. 1.

Группа лекарственных препаратов	МНН лекарственного препарата
Ингибиторы везикулярного переносчика моноаминов (VMAT2)	Тетрабеназин
Блокаторы кальциевых каналов	Флунаризин
	Циннаризин
Симпатолитики	Резерпин
<i>Иногда</i>	
Блокаторы кальциевых каналов	Верапамил
	Дилтиазем
	Нифедипин
	Амлодипин
Противогрибковое	Амфотерицин В
Цитостатики	Циклофосфамид
Иммунодепрессанты	Циклоспорин
Препараты для лечения алкогольной зависимости	Дисульфирам
Препараты лития	Литий
Опиоидные агонисты	Меперидин
Альфа-адреномиметики	Метилдопа
Антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина)	Циталопрам
	Флуоксетин
	Пароксетин
	Сертралин
	Арипипразол
Антикольвусанты	Вальпроевая кислота
	Леветирацетам
Антиоксиданты	Триметазидин
<i>Редко</i>	
Антиаритмические	Априндин
Анестетик	Бупивакаин
	Прокаин
Антидепрессанты	Бупропион
	Нефазодон
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	Каптоприл

Окончание табл. 1.

Группа лекарственных препаратов	МНН лекарственного препарата
Антибиотики	Цефалоридин
	Хлорохин
Эстроген и оральные контрацептивы	
Опиоидные анальгетики	Фентанил
	Суфентанил
Нестероидные противовоспалительные средства	Флурбипрофен
	Напроксен
	Сулиндак
Металлы	Золото
Наркозные препараты	Галотан
	Изофлуран
Ингибитор антихолинэстеразы	Такрин
Спазмолитики	Папаверин
Ноотропы	Пентоксифиллин
Ингибиторы моноаминоксидазы	Фенелзин
Антиконвульсанты	Фенитоин
Агонисты м-холинорецепторов	Донепизил
	Ривастигмин
	Дистигмин
Антагонисты холинорецепторов	Пропиверин

Таблица 2.

Препараты, вызывающие лекарственно-индуцированную дискинезию [1]

Группа лекарственных препаратов	МНН лекарственного препарата
Антипсихотики	
Противорвотные	Метоклопрамид
Симпатолитики	Резерпин
	Тетрабеназин
Агонисты дофаминовых рецепторов и леводопа	
Ингибиторы КОМТ (катехол-О-метилтрансфераза)	

Продолжение табл. 2.

Группа лекарственных препаратов	МНН лекарственного препарата
Ингибиторы МАО-В (моноаминоксидаза)	
Холинолитики	
Холиномиметики	
Антиконвульсанты	Фенитоин (дифенин)
	Барбитураты
	Карбамазепин
	Вальпроаты
	Этосуксимид
	Ламотриджин
	Леветирацетам
	Габапентин
	Фелбамат
	Финлепсин
	Зонисамид
Антагонисты кальция	Бензодиазепины
	Циннаризин
	Флунаризин
	Дилтиазем
	Нифедипин
Антидепрессанты	Верапамил
	Трициклические антидепрессанты
	Тетрациклические антидепрессанты
	Ингибиторы моноаминоксидазы
	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин)
	Амоксапин
Анксиолитики	Тразодон
	Триоксазин (триметозин)
Препараты лития	
Психостимуляторы	Метилфенидат и его аналоги
	Амфетанин и его производные
	Кокаин

Окончание табл. 2.

Группа лекарственных препаратов	МНН лекарственного препарата
Опиоиды	Морфин
	Фентанил
Антиаритмические средства	Амиодарон
	Новокаинамид
Гипотензивные	Метилдофа
Сердечные гликозиды	Дигоксин
Оральные контрацептивы	Эстрогены
Анаболические стероиды	
Блокаторы H ₂ -рецепторов	Циметидин
	Ранитидин
Антисеротониновые средства	Метисергид
	Ципрогептадин
Антибактериальные средства	Амфотерицин В
	Триметоприм-сульфаметаксазол
	Цефтазидим
Цитостатики	Циклоспорин А
	Винкристин
	5-Фторурацил
Бета-адреномиметики	
Бета-адреноблокаторы	Пропранолол
Миорелаксант центрального действия	Баклофен
Ксантины	Кофеин
	Теofilлин
Противотуберкулезные препараты	Изониазид

Список литературы

1. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Методы диагностики антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств. Сибирское медицинское обозрение. 2019; 5(119):5–13. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-5-13. [Vaiman E. E., Shnayder N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Diagnostic methods of antipsychotic-induced extrapyramide disorders. Siberian Medical Review. 2019; (5):5–13. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-5-13. (InRussian)].

2. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Методы диагностики лекарственно-индуцированного паркинсонизма: обзор отечественной и зарубежной литературы. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72). [Vaiman E. E., Schneider N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Diagnostic methods for drug-induced parkinsonism: a review of Russian and foreign literature. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72)].

3. Мосолов С. Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. Российский медицинский журнал. 2004; 12(10): 646–652. [Mosolov S. N. Modern antipsychotic pharmacotherapy of schizophrenia. Russian medical journal. 2004; 12(10):646–652. (In Russ)].

4. Shin H. W., Chung S. J. Drug-induced parkinsonism. J Clin Neurol. 2012 Mar; 8(1):15–21. doi: 10.3988/jcn.2012.8.1.15. PMID: 22523509; PMCID: PMC3325428.

5. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. N Engl J Med. 1999 Mar 11; 340(10):757–63. doi: 10.1056/NEJM199903113401003. PMID: 10072410.

6. Schotte A., Janssen P. F., Gommeren W., Luyten W. H., Van Gompel P., Lesage A. S., De Loore K., Leysen J. E. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. Psychopharmacology (Berl). 1996 Mar; 124(1–2):57–73. doi: 10.1007/BF02245606. PMID: 8935801.

7. Gómez J. C., Sacristán J. A., Hernández J., Breier A., Ruiz Carrasco P., Antón Saiz C., Fontova Carbonell E. The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO Study). Pharmacoeconomic Study of Olanzapine in Schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2000 May; 61(5):335–43. doi: 10.4088/jcp.v61n0503. PMID: 10847307.

8. Rabey J. M., Prokhorov T., Miniovitz A., Dobronevsky E., Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. Mov Disord. 2007 Feb 15; 22(3):313–8. doi:10.1002/mds.21116. PMID: 17034006.

9. Juncos J. L., Roberts V. J., Evatt M. L., Jewart R. D., Wood C. D., Potter L. S., Jou H. C., Yeung P. P. Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. Mov Disord. 2004 Jan; 19(1):29–35. doi: 10.1002/mds.10620. PMID: 14743357.

10. Wickremaratchi M., Morris H. R., Ali I. M. Aripiprazole associated with severe exacerbation of Parkinson's disease. Mov Disord. 2006 Sep; 21(9):1538–9. doi: 10.1002/mds.21025. PMID: 16817207.

11. Sharma A., Sorrell J. H. Aripiprazole-induced parkinsonism. Int Clin Psychopharmacol. 2006 Mar; 21(2):127–9. doi: 10.1097/01.yic.0000185025.40656.30. PMID: 16421466.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ

Антипсихотик-индуцированный экстрапирамидный синдром — группа двигательных нарушений ввиду повреждения базальных ганглиев и подкорково-таламических связей, возникающих на фоне приема антипсихотиков.

Среди всех клинических симптомов АП-индуцированного ЭПС наиболее распространенными являются АИП и АП-индуцированная ТД.

2.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм

Нами не найдены крупномасштабные/мультицентровые исследования, изучающие эпидемиологию лекарственно-индуцированного паркинсонизма (ЛИП). Одно из первых эпидемиологических исследований ЛИП, проведенное Ayd F. J. Jr. (1961) и соавт., показало, что частота встречаемости острого АИП среди пациентов, получающих АП, составила 39%. Причем через 10–30 дней после приема АП эта НР возникала у 40% пациентов, а через 72 дня — у 90% [1, 2]. Недавнее исследование, проведенное в округе Олмстед (США), свидетельствует о том, что распространенность АИП составляет 3,3 на 100 000 человек, выше на фоне приема АП среди женщин, и увеличивается в зависимости от возраста пациентов [2, 3].

Метаанализ, выполненный Martino D. (2018) и соавт., показал, что на фоне приема АП I АИП развивается примерно у 21,8% пациентов (галоперидол — 22,6% случаев, хлорпромазина — 21,1%), а на фоне приема АП II — у 15,85% пациентов (азенапин — 2,4%, левосульпид — 29,3%) [4].

Частота встречаемости АИП варьирует в зависимости от возраста пациентов. В популяционном исследовании Wenning G. K. (2005) и соавт. у пациентов в возрасте 50–59 лет ЛИП развивалась в 18,5% случа-

ев, а в возрасте 80–89 лет чаще — в 51,3% случаев [5]. В целом частота встречаемости АИП варьируется от 0,3 до 66% (табл. 3, рис. 28) [6]. На эти показатели влияют настороженность практикующих врачей и их приверженность к регистрации рассматриваемой НР в реальной клинической практике, что в итоге приводит к занижению эпидемиологических данных [7, 8, 9, 10].

Таблица 3.

Частота встречаемости антипсихотик-индуцированного паркинсонизма в мире [6]

Континент	Страна	Год	Частота встречаемости (%)	Выборка (человек)
Европа	Англия	2017	1,9	43281
	Испания	2013	14,3	28
		2012	5,44	712
	Швейцария	2018	43,4	1235
		2008	17–29	200
	Италия	2012	33	448
	Шотландия	2013	1	363
	Эстония	2004	23,2	99
Юго-Восточная Азия	Корея	2019	35,58	1402
Северная Америка	США	2017	11,9	906
		2015	15,2	342
		1999	20	364
		1992	26	101
Южная Америка	Бразилия	2006	2,7	100
Южная Азия	Индия	2018	2,02–39,47	847
Африка	Эфиопия	2020	28,7	174
		2020	14,4	223
	Куракао	2017	36	204
		1996	36,1	194
	Нигерия	2010	4,03	124

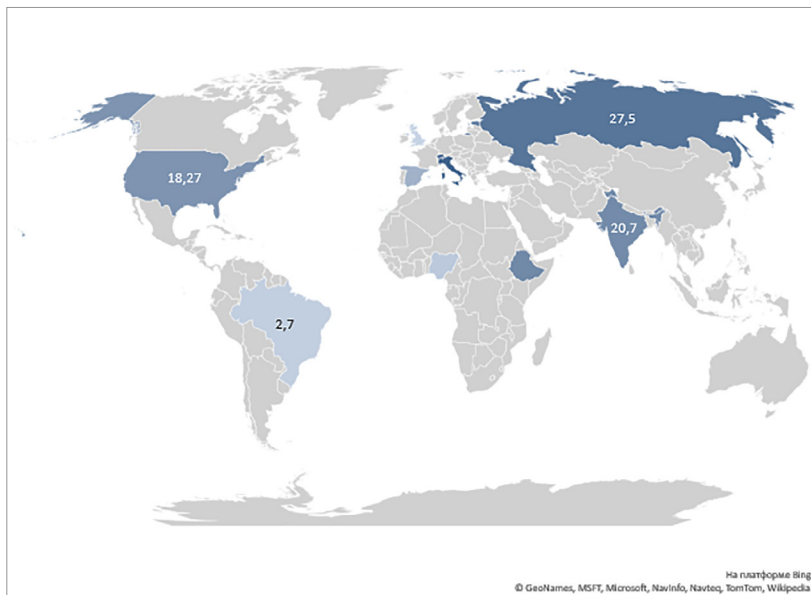


Рис. 28. Частота встречаемости антипсихотик-индуцированного паркинсонизма в странах мира [6]

Примечание:

* Показатели в России по данным Левина О. С. [11].

Список литературы

1. Ayd F. J. Jr. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions // JAMA/ — 1961. — Vol. 175. — P. 1054–60.
2. Han S., Kim S., Kim H., Shin H. W., Na K. S., Suh H. S. Prevalence and incidence of Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism in Korea // BMC Public Health. — 2019. — Vol. 19, № 1. — P. 1328. doi: 10.1186/s12889-019-7664-6. PMID: 31640652; PMCID: PMC6805681.
3. Savica R., Grossardt B. R., Bower J. H., Ahlskog J. E., Mielke M. M., Rocca W. A. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study // Mov Disord. — 2017. — Vol. 32, N 2. — P. 227–234. doi: 10.1002/mds.26839. Epub 2016 Oct. 25. PMID: 27779780; PMCID: PMC5318251.
4. Martino Detal. Movement disorders associated with antipsychotic medication in people with schizophrenia: an overview of Cochrane review sand meta-analysis // CanJPsychia-try. — 2018. <https://doi.org/10.1177/0706743718777392>.
5. Wenning G. K., Kiechl S., Seppi K., et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50–89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study // Lancet Neurol. — 2005. — Vol. 4. — P. 815–20.

6. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. Социальная и клиническая психиатрия. 2021; 31 (1): 96–103.

7. *Friedman J. H.* Viewpoint: challenges in our understanding of neuroleptic induced parkinsonism // *Parkinsonism RelatDisord.* — 2014. — Vol. 20, N 12. — 1325-8. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.09.030. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25456826.

8. *Hill A. L., Sun B., McDonnel D. P.* Incidences of extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia after treatment Hill with long-acting injection (Depot) or oral formula-tions of olanzapine // *Clin Schizophrenia Relat Psychoses.* — 2014. — Vol. 7. — P. 216e22. (???)

9. *Muscettola G., Barbato G., Pampallona S., Cassiello M., Bollini P.* Extra-pyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia // *J Clin Psychopharmacol.* — 1999. — Vol. 19. — P. 203e8.

10. *Weiden P. J., Mann J. J., Haas G., Mattson M., Frances A.* Clinical non-recognition of neuroleptic induced movement disorders: a cautionary study // *Am J Psychiatry.* — 1987. — Vol. 144. — P. 1148e53.

11. Левин О. С., Шиндряева Н. Н., Аникина М. А. Лекарственный паркинсонизм // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — № 8. — С. 69–74.

2.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия

По данным Cloud L. J. и соавт. (2014), в последние годы возросло количество пациентов, принимающих АП; при этом на 2013 г. их численность составило около 5 миллионов, а у 700 000 из них развивается ТД [1]. Однако в настоящее время невозможно предсказать, у кого из больных шизофренией разовьется дискинезия и в какой форме — ранняя или поздняя, легкая или тяжелая. Тем не менее, частота развития ТД составляет 4–7% случаев в год в первые 5 лет применения АП I генерации с повышением частоты встречаемости у пациентов в возрасте старше 55 лет и при аффективных расстройствах [2].

Connor D. F. и соавт. [3] обнаружили, что 5,9% детей и подростков (в возрасте от 7 лет до 21 года), которые получали лечение АП в течение 3 месяцев, имели ТД. У пожилых пациентов, получавших лечение АП в течение 3 месяцев, частота встречаемости ТД выше и составляет 29%, а у пациентов, подвергающихся длительному лечению АП, — варьирует от 26 до 67% [4]. Tarsy D. и соавт. (2011) также показали, что у пожилых пациентов частота встречаемости АП-индуцированной ТД выше, чем у детей (32% против 7,6%, соответственно) [5].

Tenback D. E. и соавт. (2011) продемонстрировали, что частота встречаемости АП-индуцированной ТД около 4% у больных шизо-

френией первого эпизода и нарастает по мере увеличения длительности расстройства и возраста пациентов: 12% — у больных на протяжении нескольких лет от дебюта шизофрении (до 30 лет); 25% — у пациентов в возрасте от 30 до 50 лет; 40% — у пациентов в возрасте 60 лет и старше [6]. Эти данные отчасти сопоставимы с исследованиями Tarsy D. и соавт. (2006) и Loonen A. J. и соавт. (2013), показавшими, что частота встречаемости ТД у больных шизофренией составляет около 5% через 1 год; 27% — через 5 лет; 43% — через 10 лет; 52% — через 15 лет приема АП I [5, 7, 8]. Другие авторы считают, что ТД встречается реже — у 15–30% больных шизофренией, получающих длительное лечение АП [4], что согласуется с данными A. O'Brien (2016), риск развития ТД выше и составляет 7% и 23% через год приема атипичных и типичных АП соответственно [7]. Сопоставимую частоту встречаемости (32%) АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией показали Janno S. и соавт. (2004) [9] и O'Brien A (53%). [7, 10]. В России проблема ТД также имеет высокую социальную значимость в связи с тем, что около 70–80% больных шизофренией получают терапию типичными АП, которые вызывают ЭПС у 50–70% пациентов (табл. 4, рис. 29) [7, 11–14].

Таблица 4.

Частота встречаемости антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии в мире [14]

Части света и континенты	Страна	Год	Частота встречаемости (%)	Выборка (человек)
Европа	РФ	2015	Мужчины — 62,0 Женщины — 38,0	180 (мужчины — 128, женщины — 52)
	Велико-британия	2013	13,0	70
	Шотландия	1997	51,0	100
		1998	20,0	Нет данных
	Нидерланды	2000	41,5	53
		2009	52,0	87
		2017	3,7	821
	Франция	2016	24,0–32,0 — АП I, 13,0 — АП II	Нет данных

Продолжение табл. 4.

Части света и континенты	Страна	Год	Частота встречаемости (%)	Выборка (человек)
Европа	Германия	2006	11,8	93
	Австрия	1995	12,7	270
	Италия	2005	19,0	1745
	Испания	2015	5,8	265
	Эстония	2016	44,4	72
	Польша	2014	16,4	573
	Венгрия	1994	Начало — 30,2; через 5 лет — 36,5; через 10 лет — 31,7	63
	Чехия	2008	Через 6 месяцев — 6,12; через 1 год — 15,3	98
Азия	Китай	2002	40,6	Нет данных
		2014	44,5	584
		2014	4,1	413
	Гонконг	2014	18,7	75
	Япония	2014	8,6	1046
	Южная Корея	2009	3,69	101
		2014	7,1	238
	Малайзия	2002	29,0	Нет данных
	Филиппины	2009	20,3	227
	Индия	2004	28,7	334
		2014	26,4	160
		2017	10,6	170
		2018	0,57	Нет данных
	Сингапур	1991	27,6	514
		2014	4,0	150
	Пакистан	2018	Мужчины — 1,21; Женщины — 0,57	180

Окончание табл. 4.

Части света и континенты	Страна	Год	Частота встречаемости (%)	Выборка (человек)
Азия	Израиль	2004	40,4	151
		2007	Мужчины — 11,1 Женщины — 18,2	Мужчины — 63, Женщины — 44
	Саудовская Аравия	2007	5,9	151
	Египет	1996	20,0	61
Северная Америка	США	2011	Рисперидон: 1 год — 5,3; 2 год — 7,2. Оланзапин: 1 год — 6,7; 2 год — 11,1	207
		2011	19,7	401
		2013	3,2	158
		2013	5,9	268
		2014	44,5	584
	Канада	2013	1,2–8,9	259
Южная Америка	Бразилия	2004	16,7	91
	Кюрасао	2006	10,2	Нет данных
Океания	Австралия	2004	11,5	78
	Новая Зеландия	2016	АП I — 38,0; АП II — 3,0	Нет данных
Африка	Эфиопия	2014	4,2	361
	Тунис	2013	35,0	157
	Кения	2002	11,9	202
	Нигерия	1987	37	70
		1989	27	137
	Марокко	1988	20,5	200
	Южная Африка	1984	17	278
		1987	31	Нет данных

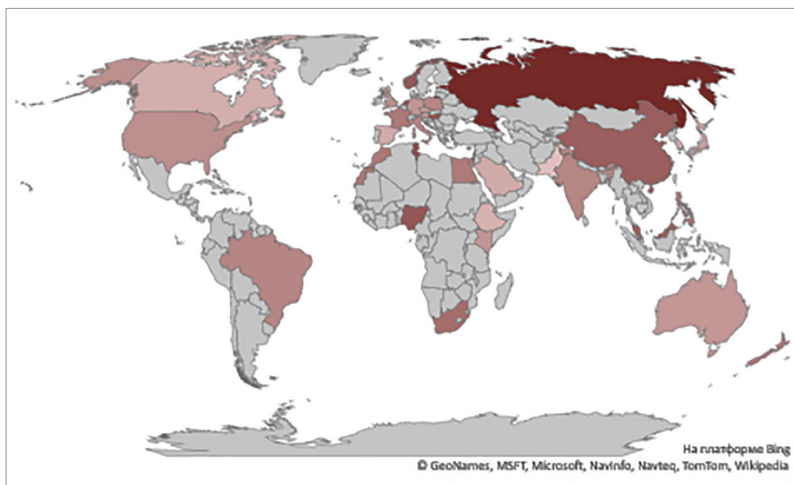


Рис. 29. Частота встречаемости антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии в мире [14]

Список литературы

1. Cloud L. J., Zutshi D., Factor S. A. Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics*. 2014; 11(1):166–176.
2. Шацберг А., Де Баттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии. МЕДпресс-информ. 2019: 248. [Shatzberg A, DeBattista C. Manual of Clinical Psychopharmacology. MEDpress-inform. 2019:248. (In Russ.)].
3. Connor D. F., Fletcher K. E., Wood J. S. Neuroleptic-related dyskinesias in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(12): 967–974. PMID: 11780878.
4. Brasic J. R. Tardive Dyskinesia. Medscape. Updated: Updated: Apr 23, 2017. <http://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview> Accessed June 11, 2018.
5. Tarsy D, Lungu C, Baldessarini R. J. Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs. *Handb Clin Neurol*. 2011; 100: 601–16. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00043-4.
6. Tenback D. E, van Harten P. N. Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia. *Int Rev Neurobiol*. 2011; 98:211–30. doi:10.1016/B978-0-12-381328-2.00009-2.
7. Федоренко О. Ю., Иванова С. А., Семке А. В., Бохан Н. А. Тардивная дискинезия: успехи современной фармакогенетики. Современная терапия психических расстройств. 2017; 1: 22–28. [Fedorenko O. Y, Ivanova S. A, Semke A. B, Bohan O. N. Torsional dyskinesia: advances in modern pharmacogenetics. *Modern Therapy for Mental Disorders*. 2017; 1:22–28. (In Russ.)]
8. Loonen A. J, Ivanova S. A. New insights into the mechanism of drug induced dyskinesia. *CNS Spectrums*. 2013; 18(1): 15–20.

9. *Janno S., Holi M., Tuisku K., Wahlbeck K.* Prevalence of neuroleptic induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(1):160–163.
10. *O'Brien A.* Comparing the risk of tardive dyskinesia in older adults with first generation and second generation antipsychotics: a systematic review and metaanalysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016; 31(7):683–693.
11. *Мосолов С. Н.* Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. *Российский медицинский журнал*. 2004; 12(10):646–652. [Mosolov SN. Modern antipsychotic pharmacotherapy for schizophrenia. *Russian medical journal*. 2004; 12 (10):646–652. (In Russ)]
12. *Хубларова Л. А, Захаров Д. В, Михайлов В. А.* Стратификация риска развития поздних лекарственно-индуцированных осложнений. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2017; 4:111–114. [Khublarova L. A, Zakharov D. V, Mikhaylov V. A. Stratification of the risk of developing tardive drug-induced complications. *Review of psychiatry and medical psychology*. 2017; 4:111–114. (In Russ.)].
13. *Краснова В. Н., Гурович И. Я., Мосолов С. Н. и соавт.* 07.10-04П2.45К. Психиатрическая помощь больным шизофренией: клиническое руководство. *Медпрактика-М*. 2007;10:46. [Krasnova VN, Gurovich IL, Mosolov SN et al. 07.10-04P2.45K. *Psychiatric care for patients with schizophrenia: a clinical guide*. *Medpraktika-M*. 2007; 10:46. (In Russ)]
14. *Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф.* Антипсихотик-индуцированная дискинезия как серьезная нежелательная побочная реакция психофармакотерапии шизофрении. *Журнал «Неврология, психиатрия, психосоматика»*. 2019; 11(4):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13 [Vaiman E. E., Shnayder N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia as a serious adverse effect in the psychopharmacotherapy of schizophrenia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019; 11(4):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13. (in Russian)]

ФАКТОРЫ РИСКА АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ

Факторы риска — это какое-либо свойство или особенность человека или какое-либо воздействие на него, повышающие вероятность развития болезни или травмы.

3.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм

К наиболее изученным факторам риска развития АИП относятся: пожилой возраст; женский пол (женщины болеют в два раза чаще мужчин) [1–3]; длительность приема ЛС, вызвавшего АИП; тип ЛС; высокие дозы ЛС; политерапия [4]; наличие в анамнезе деменции у пациентов пожилого возраста [5]; ЭПС в анамнезе [6]; генетическая предрасположенность; наличие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) в анамнезе (в 100% случаев) [7, 8]; инсульт (ишемический, геморрагический) в анамнезе [9]; черепно-мозговая травма (ЧМТ) в анамнезе [1].

Известно, что пациенты молодого возраста на политерапии менее подвержены риску развития АИП, чем пожилые, что обусловлено естественным возрастным снижением уровня дофамина и численности клеток черной субстанции [10].

В большинстве случаев АИП дебютирует у пациентов старше 40 лет [1]. Курение, напротив, обладает протективным эффектом. Курящие пациенты с шизофренией в меньшей мере подвержены риску развития когнитивных нарушений и АИП [11, 12].

Список литературы

1. Левин О. С., Шиндряева Н. Н., Аникина М. А. Лекарственный паркинсонизм // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — № 8. — С. 69–74.
2. Kennedy P. F., Hershon H. I., McGuire R. J. Extrapyramidal disorders after prolonged phenothiazine therapy // Br J Psychiatry. — 1971. — Vol. 118, № 546. — P. 509–518.
3. Rajput A. H., Offord K. P., Beard C. M., et al. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality // Ann Neurol. — 1984. — Vol. 16, № 3. — P. 278–282.

4. *Micheli F. E., Cersosimo M. G.* Drug-induced parkinsonism // *Handb Clin Neurol.* — 2007. — Vol. 84. — P. 399–416.
5. *Caligiuri M. R., Jeste D. V., Lacro J. P.* Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations // *Drugs Aging.* — 2000. — Vol. 17, № 5. — P. 363–384.
6. *Thanvi B., Treadwell S.* Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people // *Postgrad Med J.* — 2009. — Vol. 85, № 1004. — P. 322–326. doi: 10.1136/pgmj.2008.073312. PMID: 19528308.
7. *Lopez-Sendon J. L., Mena M. A., de Yebenes J. G.* Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention // *Drugs Aging.* — 2012. — Vol. 29, № 2. — P. 105–18.
8. *Reyes M. G., Faraldi F., Senseng C. S., et al.* Nigral degeneration in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) // *Acta Neuropathol.* — 1991. — Vol. 82, № 1. — P. 39–44.
9. *Van Gerpen J. A.* Drug-induced parkinsonism // *Neurologist.* — 2002. — Vol. 8, № 6. — P. 363–70. doi: 10.1097/00127893-200211000-00006. PMID: 12801438.
10. *Ayd F. J. Jr.* A survey of drug-induced extrapyramidal reactions // *JAMA/* — 1961. — Vol. 175. — P. 1054–1060.
11. *Allam M. F., Campbell M. J., Hofman A., et al.* Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies // *Mov Disord.* — 2004. — Vol. 19, № 6. — P. 614–621.
12. *Sandyk R.* Cigarette smoking: effects on cognitive functions and drug-induced parkinsonism in chronic schizophrenia // *IntJNeurosci.* — 1993. — Vol. 70, № 3–4. — P. 193–197.

3.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия

Факторами риска АП-индуцированной ТД являются: пожилой возраст (пик заболеваемости приходится на 6–7-е десятилетия жизни) [1]; женский пол (частота в 25 раз выше, чем у мужчин); раса и этнос (чаще у афроамериканцев) [2]; генетический фактор [3–5]; длительный прием АП; использование АП с дозированным высвобождением (депо) [4]; эмоциональные расстройства; когнитивные расстройства; алкогольная зависимость; зависимость от психоактивных веществ; курение; использование литиевых или противопаркинсонических ЛС; раннее появление АП-индуцированного ЭПС; сопутствующие заболевания (сахарный диабет и СПИД) [2, 6].

Однако в целом у любого человека в любом возрасте при приеме АП может развиваться ТД [6]. Так, предполагается, что у молодых людей и подростков мужского пола чаще развиваются острые дистонические реакции, в то время как пожилой возраст и женский пол в большей степени ассоциированы с поздней дискинезией (или ТД)

и ригидной формой АИП. Существенную роль в развитии ТД играют наследственная отягощенность по экстрапирамидным и психическим заболеваниям [4], а также предыдущая история низкой переносимости терапии АП [7] и неблагоприятный фармакогенетический профиль «медленный метаболизатор» для АП с печеночным и преимущественно печеночным путем метаболизма [5, 8].

Список литературы

1. Tarsy D., Lungu C., Baldessarini R. J. Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs. *Handb Clin Neurol.* 2011; 100: 601–616. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00043-4.
2. 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 Jul 19. doi: 10.1007/s40120-018-0105-0.
3. Хубларова Л. А., Захаров Д. В., Михайлов В. А. Стратификация риска развития поздних лекарственно-индуцированных осложнений. *Обзор психиатрии и медицинской психологии.* 2017; 4:111–114. [Khublarova L. A., Zakharov D. V., Mikhaylov V. A. Stratification of the risk of developing tardive drug-induced complications. *Review of psychiatry and medical psychology.* 2017; 4:111–114. (In Russ.)]
4. Насырова Р. Ф., Шнайдер Н. А., Миронов К. О. и др. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018; 10(4):88–93. [Nasyrova R. F., Schnaider N. A., Mironov K. O., et al. Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018; 10(4): 88–93. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-88-93. (In Russ.)]
5. Левин О. С. Лекарственные дискинезии. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2014; 3: 4–13. [Levin O. S. Drug dyskinesia. *Modern therapy in psychiatry and neurology.* 2014; 3:4–13. (In Russ.)]
6. Brasic J. R. Tardive Dyskinesia. *Medscape.* Updated: Apr 23, 2017. <http://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview> Accessed June 11, 2018.
7. Ястребов Д. В. Экстрапирамидные расстройства, осложняющие проведение терапии антипсихотическими препаратами (современное понимание вопросов клиники, патогенеза и коррекции). 2013. 15(1):36–44. [Yastrebov D. V. Extrapyramidal disorders that complicate antipsychotic therapy (current understanding of clinical issues, pathogenesis and correction). *Researcher-practice.* 2013; 15(1):36–44. (In Russ.)]
8. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Антипсихотик-индуцированная дискинезия как серьезная нежелательная побочная реакция психофармакотерапии шизофрении. *Журнал Неврология, психиатрия, психосоматика.* 2019; 11(4):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13 [Vaiman E. E., Shnyder N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia as a serious adverse effect in the psychopharmacotherapy of

schizophrenia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019; 11 (4):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13. (in Russian)]

3.3. Фармакогенетика антипсихотиков как фактор риска антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств

С позиции бурно развивающихся персонализированной психиатрии и неврологии, помимо вышеперечисленного, вышеперечисленного к факторам риска АП-индуцированного ЭПС следует отнести фармакогенетику АП.

Амисульпирид

Амисульпирид (АМС) — АП I генерации из семейства замещенных бензамидов, используемый для лечения шизофрении [1]. АМС показал высокую эффективность при лечении негативных симптомов у пациентов с шизофренией [2]. Впервые АМС был синтезирован в 1990-х годах французской фармацевтической компанией Sanofi Aventis. На данный момент препарат используется во многих странах, но не разрешен в Канаде, США и Японии [3]. В сравнительных исследованиях АМС показал частоту возникновения ЭПС, сходную с таковой у плацебо, и ниже, чем у галоперидола, флупентиксола или флуфеназина [4]. Более того, специалистам сложно предсказать реакцию на лечение, поскольку для проявления эффекта и НР может потребоваться до 6–8 недель [5]. Поэтому многие исследования направлены на определение предикторов эффективности терапии, включая большое количество фармакогенетических исследований безопасности и эффективности АМС [6, 7].

Специфический механизм действия АМС в настоящее время до конца не изучен. Предполагается, что АМС преимущественно связывается с рецепторами дофамина D2/D3 в лимбических структурах головного мозга. В высоких дозах АМС выступает в качестве антагониста постсинаптических рецепторов D2/D3, что приводит к снижению передачи дофамина, а низкие дозы преимущественно блокируют пресинаптические рецепторы D2/D3, что приводит к усилению передачи дофамина [8]. Терапевтическая активность АМС при лечении дистимии и негативных симптомов шизофрении обусловлена тем, что он блокирует пресинаптические дофаминовые D2-рецепторы, которые регулируют высвобождение дофамина в синапс. Бло-

кируя D2-рецепторы, АМС увеличивает концентрацию дофамина в синапсе. Повышенная концентрация дофамина воздействует на D1-рецепторы, что приводит к редукции депрессивных симптомов при дистимии и негативных симптомов шизофрении [8]. Предполагается, что АМС не имеет аффинности к другим дофаминергическим рецепторам, таким как D1, D4, D5-рецепторы, а также к адренергическим, гистаминергическим, серотонинергическим или холинергическим рецепторам [9].

Оценить риск развития НР при приеме АМС, повысить эффективность, комплаентность и безопасность терапии возможно на основании комплексной оценки фармакогенетического профиля пациента.

На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления фармакогенетических исследований АМС (табл. 5): 1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики АМС: ген Р-гликопротеина (*ABCB1*); 2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии АМС: гены рецептора меланокортина (*MC4R*), инсулин-индуцированного белка (*INSIG2*), рецептора серотонина подсемейства 5-НТ2С (*HTR2C*), дофаминового рецептора D2 (*DRD2*). Однако роль однонуклеотидных вариантов (ОНВ) этих генов в развитии АМС-индуцированного ЭПС не изучена.

Таблица 5.

Фармакогенетические маркеры безопасности терапии амисульпирида [10]

Ген	Вариант	Продукт	Результат
<i>MC4R</i>	rs489693	Рецептор меланокортина	Носительство генотипа АА ассоциировано с высоким риском развития гипертриглицеридемии и увеличения веса
	rs17782313		Носительство генотипа СС ассоциировано с высоким риском развития АИНВ
<i>INSIG2</i>	rs10490624	Инсулин-индуцированный белок	Носительство генотипа ТТ ассоциировано с высоким риском развития АИНВ
<i>HTR2C</i>	rs3813929	Рецептор серотонина подсемейства 5-НТ2С	Носительство генотипа GG ассоциировано с высоким риском развития АИНВ
<i>DRD2</i>	rs1079597	Белок рецептора дофамина D2	Носительство аллели С ассоциировано с высокой эффективностью терапии

Список литературы

1. Sanofi Synthelabo. Solian: summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://emc.medicines.org.uk> [Accessed 2004 Mar 17]
2. Furukawa T. A., Levine S. Z., Tanaka S., Goldberg Y., Samara M., Davis J. M., Cipriani A., Leucht S., 2015. Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics: participant-level meta-analysis of 6 placebo-controlled studies. *JAMA Psychiatry* 72, 14–21
3. McKeage K. & Plosker G. L. (2004). Amisulpride. *CNS Drugs*, 18(13), 933–956.
4. Sartorius M., Fleischhacker W. W., Gjerris A., et al. The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications. *Curr Opin Psychiatry* 2002; 15 Suppl. 1: S. 1–51.
5. Stern T. A., Fava M., Wilens T. E., & Rosenbaum J. F. (2015). Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry. Toronto, Canada: Elsevier Health Sciences.
6. Pouget J. G., Shams T. A., Tiwari A. K. & Muller D. J. (2014). Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16, 555–566.
7. Kang S.-G., Chee I.-S., Lee K. & Lee J. (2017). rs 7968606 polymorphism of ANKS1B is associated with improvement in the PANSS general score of schizophrenia caused by amisulpride. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 32(2), e2562. doi:10.1002/hup.2562.
8. Kasper S. Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of schizophrenia. *IntClinPsychopharmacol*; 2002, Dec; 17 Suppl 4: S. 19–26
9. Scatton B., Claustre Y., Cudennec A., et al. Amisulpride: from animal pharmacology to therapeutic action. *IntClinPsychopharmacol*. 1997. May 12; Suppl 2: S. 29–36.
10. Клиническая психофармакогенетика под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с

Арипипразол

Арипипразол (АРП) — АП II генерации, производное пиперазин-хилолинона. Впервые процедура синтеза АРП и его антипсихотическая активность были описаны Oshiro с соавт. и запатентованы компанией Otsuko в Японии в 1991 г. Патент описывает 7-[(4-фенилпиперазино)-бутокси] карбостирилы, включая АРП, в качестве антагонистов дофаминергических нейротрансмиттеров [1, 2]. В Российской Федерации препарат зарегистрирован в 2006 году и применяется в рамках терапии шизофрении и биполярного аффективного расстройства у взрослых пациентов. АРП демонстрирует относительно благоприятный профиль НР по сравнению с АП I и II генераций, применение которых часто способствует развитию ЭПС или метаболического синдрома. Препарат связан с низкой частотой возникновения ЭПС, увеличения массы тела, сердечно-сосудистых нарушений,

гиперпролактинемии, гиперхолестеринемии и нарушением регуляции глюкозы. Мета-анализ, проведенный Marder и соавт. (2003), определил, что НР, возникающие при приеме АРП, включают сонливость, тошноту, рвоту, акатизию и головокружение [3–6]. У детей и подростков применение АРП ассоциировано с увеличением риска развития острого ЭПС с частотой 17% [4–7]. Также были зафиксированы случаи развития острой ТД после однократного приема АРП, но данный эффект наблюдался у пациентов, страдающих зависимостью от кокаина [5–8].

АРП имеет уникальный фармакологический профиль, может действовать как полный антагонист, умеренный антагонист или частичный агонист рецепторов дофамина D2 (D2R). Эффективность АРП в основном можно объяснить этой комбинацией частичного агонизма/антагонизма в отношении D2 -рецепторов и серотониновых рецепторов 5-HT1A и 5-HT2A [6–9]. АРП обладает высоким сродством к подтипам D2 и D3 дофаминовых рецепторов, в то время как сродство ограничено или незначительно для подтипов рецепторов дофамина D1 (D1R), D4 (D4R) и D5 (D5R). Среди серотонинергических рецепторов АРП имеет очень высокое сродство к рецепторам 5-HT1A (5-HTR1A), 5-HT2A (5-HTR2A), 5-HT2B (5-HTR2B) и 5-HT7 (5-HTR7). Сродство является умеренным по отношению к рецепторам 5-HT1D (5-HTR1D) и 5-HT2C (5-HTR2C), ограниченным по отношению к рецепторам 5-HT1B (5-HTR1B), 5-HT3 (5-HTR3) и 5-HT6 (5-HTR6) и незначительным по отношению к рецепторам 5-HT1E (5-HTR1E) и 5-HT5 (5-HTR5) [7–10]. АРП обладает умеренным сродством по отношению к адренергическим рецепторам α 1A, α 1B, α 2A и α 2C и к гистаминергическим рецепторам H1 (H1R). Соединение также имеет ограниченную аффинность к рецепторам α 2B, β 1, β 2 и H3. Аффинность незначительна по отношению к холинергическим, глутаматергическим, опиоидным и ГАМК-рецепторам [7–10].

В настоящее время имеются следующие основные направления поиска фармакогенетических маркеров эффективности и безопасности АРП: 1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики АРП (табл. 6): гены ферментов системы цитохрома P450 (*CYP2D6*) и белка множественной лекарственной устойчивости (*ABCB1*); 2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии АРП: гены дегидрохолестеролредуктазы (*DHCR7*); рецептора дофамина (*DRD2/ANKK1*); белка множественной лекарственной устойчивости (*ABCB1*); рецептора меланокортина (*MC4R*); каннабиноидного рецептора (*CNR1*); фермента, разрушающего эндоканнабиноиды (*FAAH*), аминассоциированного рецептора-6 (*TAAR6*).

Таблица 6.

Фармакогенетические маркеры безопасности арипипразола [8]

Белок	Ген	Вариант	Влияние
АВСВ-переносчик (белок множественной лекарственной устойчивости)	ABCB1	rs1045642 3435 C>T	Носительство гено-типа TT ассоциировано с повышением концентрации АРП в плазме
		rs2229109	Носительство гено-типа TT ассоциировано с повышением внутриклеточной концентрации ЛС
Фермент CYP2D6	CYP2D6	*PM (* 4 / * 4, * 3 / * 4, * 4 / * 6, * 4 / * 4). **IM (* 4 / * 41, * 10 / * 10). ***EM (* 1 / * 3, * 1 / * 4, * 1 / * 5, * 2 / * 3, * 2 / * 4, * 2 / * 5, * 4 / * 35, * 1 / * 10, * 1 / * 41, * 2 / * 41). (* 1 / * 1, * 1 / * 2, * 1 / * 35, * 2 / * 2, * 35 / * 35). ****UM (* 1 / * 2xN, * 1 / * 35xN, * 2 / * 2xN, * 2 / * 35xN)	У IM снижена скорость метаболизма
Фермент CYP2D6	CYP2D6	*PM (* 4 / * 4, * 3 / * 4, * 4 / * 6, * 4 / * 4). **IM (* 4 / * 41, * 10 / * 10). ***EM (* 1 / * 3, * 1 / * 4, * 1 / * 5, * 2 / * 3, * 2 / * 4, * 2 / * 5, * 4 / * 35, * 1 / * 10, * 1 / * 41, * 2 / * 41). ***EM (* 1 / * 1, * 1 / * 2, * 1 / * 35, * 2 / * 2, * 35 / * 35). ****UM (* 1 / * 2xN, * 1 / * 35xN, * 2 / * 2xN, * 2 / * 35xN)	У носителей CYP2D6*4 снижена скорость метаболизма
			У носителей CYP2D6*5 снижена скорость метаболизма
			У носителей CYP2D6*6 снижена скорость метаболизма
			У носителей CYP2D6*10 снижена скорость метаболизма
			У носителей CYP2D6*41 снижена скорость метаболизма
			У носителей CYP2D6*1/*1 + *1/*10 (EM) снижена скорость метаболизма при одновременном приеме пароксетина по сравнению с носителями *10/*10 + *10/*21 (PM)

Окончание табл. 6.

Белок	Ген	Вариант	Влияние
Фермент CYP2D6	CYP2D6	*PM (* 4 / * 4, * 3 / * 4, * 4 / * 6, * 4 / * 4).	У носителей CYP2D6*1/*1 + *1/*10 + *1/*21 + *1/*5 (PM) не выявлена ассоциация с изменением скорости метаболизма при одновременном приеме флувоксамина по сравнению с CYP2D6*10/*10 + *5/*10 (PM)
		**IM (* 4 / * 41, * 10 / * 10).	
		***EM (* 1 / * 3, * 1 / * 4, * 1 / * 5, * 2 / * 3, * 2 / * 4, * 2 / * 5, * 4 / * 35, * 1 / * 10, * 1 / * 41, * 2 / * 41).	У PM повышена средняя концентрация АРП в плазме в 1,8 раз по сравнению с носителями CYP2D6*1/*3 + *1/*4 + *1/*5 + *1/*6
		***EM (* 1 / * 1, * 1 / * 2, * 1 / * 35, * 2 / * 2, * 35 / * 35).	У PM повышена средняя концентрация АРП в плазме в 1,6 раз по сравнению с носителями CYP2D6*1/*3 + *1/*4 + *1/*5 + *1/*6
		****UM (* 1 / * 2xN, * 1 / * 35xN, * 2 / * 2xN, * 2 / * 35xN)	У PM повышена средняя концентрация АРП и дегидро АРП в 1,4 раза в плазме по сравнению с носителями CYP2D6*1/*3 + *1/*4 + *1/*5 + *1/*6

*PM — медленный метаболизатор, **IM — промежуточный метаболизатор, ***EM — быстрый метаболизатор, ****UM — ультрабыстрый метаболизатор.

Список литературы

1. Oshiro Y., Sato S., Kurahashi N., inventors; Otsuka Pharmaceutical Co Ltd, assignee. Carbostyryl derivatives. United States patent US 5,006,528. 1991. Apr 9.
2. Casey A. B., Canal C. E. Classics in Chemical Neuroscience: Aripiprazole // ACS ChemNeurosci. 2017; 8(6): 1135–1146. doi:10.1021/acschemneuro.7b00087.
3. Marder S. R., McQuade R. D., Stock E., Kaplita S., Marcus R., Safferman A.Z. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // Schizophr. Res. 2003; 61(2-3): 123–136. doi:10.1016/S0920-9964(03)00050-1.
4. Bernagie C., Danckaerts M., Wampers M., De Hert M. Aripiprazole and Acute Extrapyramidal Symptoms in Children and Adolescents: A Meta-Analysis // CNS Drugs. 2016;30(9):807–818. doi:10.1007/s40263-016-0367-y.

5. Henderson J. B., Labbate L., Worley M., Labbate L., Worley M. A case of acute dystonia after single dose of aripiprazole in a man with cocaine dependence // *Am. J. Addict.* 2007; 16(3): 244. doi:10.1080/10550490701375343.

6. de Bartolomeis A., Tomasetti C., Iasevoli F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism // *CNS Drugs.* 2015; 29(9): 773–799. doi:10.1007/s40263-015-0278-3.

7. Shapiro D. A., Renock S., Arrington E., Chiodo L. A., Liu L. X., Sibley D. R. et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology // *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(8): 1400–1411. doi:10.1038/sj.npp.1300203.

8. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незанова. — СПб.: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

Галоперидол

Галоперидол (ГПД) относится к АП I генерации и представляет собой бутирофенон с гидроксильной группой, который служит как донором, так и акцептором водородной связи и соответствует высокой биологической активности препарата у людей [1]. Частота назначения ГПД в странах Европы, по данным мета-анализа (2016), в среднем составляет 2,3 (на 1000 человек населения в год) [2]. Почти у 50% пациентов, получающих ГПД при шизофрении, регистрируются ЭПС, включая: дистонию (скручивание, повторяющиеся сокращения мышц), АИП (медлительность движений, тремор и ригидность мышц), акатизию (беспокойство) и ТД (непроизвольные движения) [3].

ГПД известен своим высокоаффинным антагонизмом к дофаминовым рецепторам D2 с дополнительной антагонистической активностью в отношении серотониновых рецепторов 5-HT_{2A}, а также α 1A и α 1B-адренорецепторов. ГПД имеет высокое сродство к рецептору дофамина D2, что обуславливает ЭПС, развивающийся при его приеме [4]. По сравнению с другими препаратами ГПД практически не обладает сродством к мускариновым рецепторам [5]. АП, с одной стороны, обладают способностью блокировать связанный с рецептором D2 сигнальный путь Gi/0, который отвечает за ингибирование продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [6]. С другой стороны, АП могут ингибировать альтернативный, независимый от G-белка путь, включающий передачу сигналов АКТ/киназагликогенсинтазы-3 (GSK3), опосредованный β -аррестином [7]. В отличие от других АП, ГПД препятствует передаче сигналов как по Gi/0, так и по сигнальному пути β -аррестина [8]. ГПД может повышать уровни

белка β -катенина и GSK-3, а также ингибировать фосфорилирование GSK-3 β в префронтальной области у крыс при длительном введении, тем самым участвуя в нейропротекции [9]. Основным метаболит ГПД, восстановленный ГПД, обладает высокой аффинностью к рецептору сигма-1 (S1R), стимулирует секрецию BDNF из глиальных клеток, способствуя нейрогенезу [10].

В настоящее время выделяют следующие фармакогенетические маркеры безопасности терапии ГПД (табл. 7): гены рецептора меланокортина (*MC4R*), каннабиноидного рецептора (*CNR1*), амидгидролазы жирных кислот (*FAAH*), переносчика серотонина (*SLC6A5*), лафорин фосфатазы (*EPM2A*) и АТФ-связывающего кассетного транспортера (*ABCB5*), рецептора серотонина (*HTR2A*).

Таблица 7.

Фармакогенетические маркеры безопасности терапии галоперидолом [11]

Белок	Ген	Вариант	Влияние
Белок — переносчик глицина	<i>SLC6A5</i>	rs2298826	Носительство генотипа AA ассоциировано с высоким риском развития ЭПС
Лафорин-фосфатаза	<i>EPM2A</i>	rs1415744	Носительство генотипа CC ассоциировано с высокой эффективностью и безопасностью терапии
АТФ-связывающий кассетный транспортер	<i>ABCB5</i>	rs17143212	Носительство генотипа CC ассоциировано с низким риском развития ЭПС
Фермент CYP2D6	<i>CYP2D6</i>	CYP2D6*1	Носительство аллели *1 ассоциировано с ускоренным метаболизмом/клиренсом
		CYP2D6*2	Носительство аллели *2 ассоциировано с ускоренным метаболизмом/клиренсом
		CYP2D6*3	Носительство аллели *3 ассоциировано с замедлением метаболизма/клиренса
		CYP2D6*4	Носительство аллели *4 ассоциировано с замедлением метаболизма/клиренса
		CYP2D6*5	Носительство аллели *5 ассоциировано с замедлением метаболизма/клиренса
		CYP2D6*10	Носительство аллели *10 ассоциировано с замедлением метаболизма/клиренса

Список литературы

1. *Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1997; 23(1–3):3–25. doi:10.1016/s0169-409x(96)00423-1.
2. *Oteri A., Mazzaglia G., Pecchioli S., Molokhia M., Ulrichsen S. P., Pedersen L. et al.* Prescribing pattern of antipsychotic drugs during the years 1996–2010: a populationbased database study in Europe with a focus on torsadogenic drugs // *British journal of clinical pharmacology*. 2016;82(2):487–497. doi:10.1111/bcp.12955.
3. *Boyer W. F., Bakalar N. H., Lake C. R.* Anticholinergic prophylaxis of acute haloperidol-induced acute dystonic reactions // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1987; 7(3):164–166. PMID:3597801.
4. *Kapur S., Seeman P.* Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis // *American Journal of Psychiatry*. 2001; 158(3):360–369. doi:10.1176/appi.ajp.158.3.360.
5. *Snyder S., Greenberg D., Yamamura H. I.* Antischizophrenic drugs and brain cholinergic receptors. Affinity for muscarinic sites predicts extrapyramidal effects // *Archives of General Psychiatry*. 1974; 31(1): 58. doi:10.1001/archpsyc.1974.01760130040006.
6. *Gingrich J. A., Caron M. G.* Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors // *Annual Review of Neuroscience*. 1993. 16(1): 299–321. doi:10.1146/annurev.ne.16.030193.001503.
7. *Beaulieu J., Gainetdinov R. R., Caron M. G.* The Akt–GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine. *Trends in Pharmacological Sciences* 28(4):166–172. doi:10.1016/j.tips.2007.02.006.
8. *Masri B., Salahpour A., Didriksen M., Ghisi V., Beaulieu J. M., Gainetdinov R. R., Caron M. G.* Antagonism of dopamine D2 receptor/beta-arrestin 2 interaction is a common property of clinically effective antipsychotics // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008 105(36), 13656–13661. doi:10.1073/pnas.0803522105.
9. *Porcelli S., Balzarro B., Lee S.-J., Han C., Patkar A. A., Pae C.-U., Serretti A.* PDE7B, NMBR and EPM2A Variants and Schizophrenia: A Case-Control and Pharmacogenetics Study // *Neuropsychobiology*. 2016; 73(3):160–168. doi:10.1159/000445295.
10. *Dalwadi D. A., Kim A., Schetz J. A.* Activation of the Sigma-1 receptor by haloperidol metabolites facilitates brain-derived neurotrophic factor secretion from human astroglia // *Neurochemistry International*. 2017; 105:21–31. doi:10.1016/j.neuint.2017.02.003
11. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

Зипрасидон

Зипрасидон (ЗСД) — производное 3-бензизотиазолин-пиперазина, АП II генерации. Является структурным аналогом рисперидона, проявляет схожую химическую и биологическую активность. Основным показанием для применения ЗСД являются шизофрения, а также маниакальный эпизод в рамках биполярного аффективного расстройства [1].

Считается, что эффективность ЗСД в лечении продуктивной симптоматики опосредована главным образом антагонизмом к дофаминовым рецепторам, в частности к D2 подтипу. Блокада 5-НТ_{2А}-рецепторов также может играть схожую роль, хотя значение этого свойства ЗСД на данный момент представляется неясным [2]. Блокада 5-НТ_{2А} и 5-НТ_{2С} рецепторов, а также активация 5-НТ_{1А} и ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина могут способствовать редукции негативной симптоматики [3]. Относительно слабое антагонистическое действие ЗСД оказывает на α 1-адренергический рецептор. Вероятно, этим объясняется одна из его НР — ортостатическая гипотензия. В отличие от многих других АП, ЗСД не обладает значительным сродством к мускариновым рецепторам к ацетилхолину (АЦХ) и поэтому не имеет антихолинергических НР [4].

Спектр ЗСД-индуцированных НР достаточно широк и включает в себя несколько довольно редких, однако смертельно опасных реакций. Однако ассоциативная роль ОНВ генов в развитии ЭПС не изучена (табл. 8).

Таблица 8.

Фармакогенетические маркеры безопасности зипрасидона [5]

Белок-мишень	Ген	Вариант	Эффект
Рецептор ADRA2A	<i>ADRA2A</i>	rs1800544 NG_012020.1:g.4714G>C	Носительство генотипа GG ассоциировано с низким риском увеличения ИМТ
Метилен-тетрагидро-фолатредуктаза	<i>MTHFR</i>	rs1801131 NG_013351.1:g.16685A>C	Носительство аллели С ассоциировано с низким риском увеличения ИМТ

Окончание табл. 8.

Белок-мишень	Ген	Вариант	Эффект
Фермент CYP2D6	<i>CYP2D6</i>	НД	Нет ассоциации
Фермент CYP1A2	<i>CYP1A2</i>	rs762551 CYP1A2*1F NG_008431.2:g.32035C > A	Носительство аллели С ассоциировано с высоким риском изменения интервала QT
Лептин	<i>LEP</i>	rs7799039 NG_007450.1:g.2453G>C	Нет ассоциации
		rs7799039 rs10954173 NG_007450.1:g.2453G>A rs3828942 NG_007450.1: g.17975G>A	Носительство гаплотипа G/G/G ассоциировано с высоким риском развития АИНВ
		rs7799039 rs3828942 (см. выше)	Носительство G/G ассоциировано с высоким риском развития АИНВ
Рецептор лептина	<i>LEPR</i>	rs1137101 NP_002294.2:p. Gln223Arg	Нет ассоциации
			Носительство полиморфизма 223R ассоциировано с высоким риском развития АИНВ
COMT	<i>COMT</i>	rs4680 NP_000745.1:p. Val158Met	Нет ассоциации
Грелин	<i>GHRH</i>	-604 G>A НД	Носительство аллели А ассоциировано с изменением ИМТ

Список литературы

1. Geodon Monograph for Professionals — Drugs. com. <https://www.drugs.com/m+onograph/geodon.html>. Published 2019. Accessed August 26, 2019.
2. Mattei C., Rapagnani M. P., Stahl S.M. Ziprasidone Hydrochloride: What Role in the Management of Schizophrenia?// Journal of Central Nervous System Disease. 2011; 3:1–16. doi:10.4137/JCNSD.S4138.

3. Alan F. Schatzberg, Charles B. Nemeroff (February 10, 2006). *Essentials of Clinical Psychopharmacology* // American Psychiatric Pub. p. 297. ISBN 978-1-58562-243-6. Retrieved May 13, 2012.

4. Masand P. S., Nemeroff C. B., Lieberman J. A., Weiden P. J., Harvey P. D., Newcomer J. W., et al. From Clinical Research to Clinical Practice: A 4-Year Review of Ziprasidone // *CNS Spectr.* 2005; 10(S17): 1-20. doi:10.1017/s1092852900019842.

5. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незнанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

Зуклопентиксол

Зуклопентиксол (ЗПС) — производное тioxантена, АП I генерации — структурно схожий с клопентиксолом, является его цис-изомером. Основным показанием к применению ЗПС является шизофрения, однако он успешно применяется и при других психотических расстройствах, сопровождающихся ажитацией и особенно галлюцинациями [1]. Злокачественный нейролептический синдром [2] у принимающих ЗПС встречается редко, однако чаще всего заканчивается летальным исходом. Показано, что наиболее частой причиной развития и усугубления описанных НР является неадекватная для данного пациента концентрация препарата в сыворотке [3–2]. Так, скорость клиренса и период полувыведения могут индивидуально варьировать, обуславливая действие ЗПС от 2 до 4 недель (для ЗПС-деканата) [4–7]. Отсюда становится ясно, что в случае пролонгированных депо-форм, вводимых редко и в большом количестве, принципиально важным моментом является оценка метаболического и фармакогенетического профилей пациента с последующим подбором оптимальной частоты и дозы введенного препарата. Известно, что ЗПС является субстратом для ферментов системы цитохрома P450 CYP2D6 и CYP3A4 [5–8]. Активность последних детерминирована генетически и может быть определена по наличию тех или иных ОНВ соответствующего гена-кандидата.

ЗПС вызывает антипсихотическое действие путем блокады D1- и D2-рецепторов в мезолимбическом пути, оказывая воздействие на продуктивную симптоматику. Блокада 5-HT₂-рецепторов в nigrostriарном пути смягчает симптомы ЭПС и негативную симптоматику шизофрении. ЗПС имеет ко всем вышеперечисленным рецепторам высокую аффинность [6, 9]. Меньшее сродство ЗПС имеет к H₁-гистаминорецепторам, оказывая умеренное седативное действие. На M-холинорецепторы и α₂-адренорецепторы ЗПС клинически значимого влияния не оказывает [6, 9] (табл. 9).

Таблица 9.

Фармакогенетические аспекты безопасности зуклопентиксола [7]

Фермент	Ген	Вариант	Влияние
Цитохром CYP2D6	CYP2D6	PM: CYP2D6*3A: rs35742686, NG_008376.4:g.7569del CYP2D6*3B: rs1135824 NG_008376.4:g.6769A>G, rs35742686, NG_008376.4:g.7569del CYP2D6*4: rs3892097, NG_008376.4:g.6866G>A CYP2D6*5: ген отсутствует целиком. EM: CYP2D6*1: NC_000022.11:g.[=] рас- пространенный тип (гомо- и гетерозиготны по аллелю *1). UM: CYP2D6*1N NC_000022.11:g.[n] где n — кол-во повторов: от 2 до ~15	У EM концентрация ЗПС в плазме на 60% выше, чем у PM (*1/*1)
			Клиренс ЗПС у EM (1*/1*) втрое выше, чем у PM
			EM (*1/*4) concentra- ция ЗПС в плазме значи- тельно выше, чем у EM (*1/*1)
			Ассоциация с уровнем ЗПС в плазме
			PM на 5-й день имеют значительно большую концентрацию ЗПС в плазме
			Период полувыведе- ния ЗПС значительно дольше у PM, чем у EM
			Носительство аллели *4 ассоциировано с высо- ким риском развития ЭПС
			Нет ассоциации

*PM — медленный метаболизатор, **EM — быстрый метаболизатор, ***UM — ультрабыстрый метаболизатор.

Список литературы

1. Sweetman S. C., et al. Anxiolytic Sedatives Hypnotics and Antipsychotics // Sweetman SC. — 2009. — 714 с.
2. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Архипов В. В., Насырова Р. Ф. Злокачественный нейролептический синдром // Современная терапия психических расстройств. — 2020. — № 4. — С. 13С21. — DOI: 10.21265/PSYPH.2020.22.61.002. Vaiman E. E., Shnayder N. A., Arkhipov V. V., Nasyrova R. F. Neuroleptic Malignant Syndrome // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2020. — No. 4. — P. 13–21. — DOI: 10.21265/PSYPH.2020.22.61.002 [in Russian].
3. Da Silva Freire Coutinho E., Fenton M., Quraishi S. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses // Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999. doi:10.1002/14651858.cd001164.

4. *Aaes-Jørgensen T.* Pharmacokinetics of three different injectable zuclopenthixol preparations // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1989; 13(1–2):77–85. doi:10.1016/0278- 5846(89)90005-5.

5. *Davies S. J., Westin A. A., Castberg I., Lewis G., Lennard M. S., Taylor S. et al.* Characterisation of zuclopenthixol metabolism by in vitro and therapeutic drug monitoring studies // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2010; 122(6):445–453. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01619.x.

6. *Khalifa A. E.* Zuclopenthixol facilitates memory retrieval in rats: possible involvement of noradrenergic and serotonergic mechanisms // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2003; 75(4):755–62. doi:10.1016/S0091-3057(03)00153-9.

7. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

Кветиапин

Кветиапин (КТП) — производное дибензотиазепина, антипсихотик II генерации, имеющий структурное сходство с клозапином. По эффективности лечения продуктивной и негативной симптоматики не уступает АП I генерации (классическим, типичным), обладая при этом лучшей переносимостью: КТП реже вызывает ЭПС, оказывает меньшее влияние на уровень пролактина, не нарушает нормальную структуру электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [1–4].

КТП является антагонистом серотониновых, дофаминовых и адренергических рецепторов, обладая при этом потенциальным антигистаминным и холинолитическим свойствами [2–14]. Наибольшую аффинность КТП имеет к рецепторам серотонина: являясь парциальным агонистом 5-НТ1А рецептора, оказывает анксиолитическое и антидепрессивное действие; блокируя 5-НТ2А рецепторы, снижает негативную симптоматику и предотвращает рецидив АП-индуцированного ЭПС [3–15]. КТП обладает аффинностью к D2-рецепторам, однако после связывания быстро диссоциирует. Предполагается, что данная особенность КТП способствует нормализации проведения возбуждения в таких областях головного мозга, как нигростриарный и тубероинфундибулярный путь, что в свою очередь сводит к минимуму риск развития псевдопаркинсонизма, а также нивелирует влияние препарата на уровень пролактина [4 -16]. При лечении шизофрении антагонизм КТП к рецептору D2 в мезолимбическом пути способствует ослаблению продуктивной симптоматики [4, 5–16, 17]. В малых концентрациях КТП блокирует преимущественно рецепторы к гистамину и α 1-адренорецепторы, оказывая неспецифический седативный эффект. При увеличении дозировки КТП активирует адре-

нергическую систему и прочно связывается с серотинергическими рецепторами и их синаптическими ауторецепторами [6–18].

Являясь широко распространенным в психиатрической практике, КТП представляет особый интерес с точки зрения фармакогенетики. На данный момент выявлено большое количество ОНВ, совокупная оценка которых позволит повысить безопасность терапии КТП. Изучены следующие ОНВ генов-кандидатов, которые кодируют белки, участвующие в фармакологическом ответе на КТП: 1) фармакогенетические фармакокинетические маркеры безопасности КТП (табл. 10): гены изоферментов цитохрома P450 (*CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5*); ген белка множественной лекарственной устойчивости (*ABCB1*); гены изоформ дофаминового рецептора (*DRD3*).

Таблица 10.

Фармакогенетические маркеры безопасности кветиапина [7]

Фермент	Ген	Вариант	Влияние
Фермент CYP3A4	<i>CYP3A4</i>	CYP3A4*22 rs35599367 NG_008421.1:g.20493C>T	У носителей аллели Т концентрация ЛС в плазме выше в 2,5 раза
Фермент CYP3A5	<i>CYP3A5</i>	CYP3A5 *1/*3 rs776746 NG_007938.1:g.12083G>A	Носительство генотипа АА увеличивает клиренс на 29%
			Носительство аллели *3 (G) ассоциировано с высокой концентрацией ЛС в плазме
			Нет ассоциации
Фермент CYP2D6	<i>CYP2D6</i>	rs1135840 NG_008376.4:g.9200G>C	Носительство аллели С ассоциировано с высокой эффективностью терапии
		rs1135840 rs16947 NG_008376.4:g.7870C>T	Носительство С/С-гаплотипа ассоциировано с высокой эффективностью терапии

Окончание табл. 10.

Фермент	Ген	Вариант	Влияние
Фермент CYP2D6	CYP2D6	rs1065852 NG_008376.4:g.5119C>T	Носительство C/G гаплотипа ассоциировано с высокой эффективностью терапии
		rs16947 rs1065852 (см. выше)	Носительство G/G гаплотипа ассоциировано с высокой эффективностью терапии
		rs3892097 NG_008376.4:g.6866G>A	Носительство аллели A ассоциировано с высоким риском развития гиперпролактинемии
Цитохром CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19*1/*2 rs4244285 NG_008384.3:g.24179G>A CYP2C19*1/*4 rs28399504 NG_008384.3:g.5026A>G	Носительство аллели *1 (G) ассоциировано с низким риском развития гиперпролактинемии
ABCB1-переносчик	ABCB1	rs1045642 NG_011513.1:g.208920T>C	Носительство аллели C ассоциировано с высокой концентрацией ЛС в плазме
			Нет ассоциации
			Нет ассоциации
Дофаминовый рецептор D3	DRD3	rs6280 NC_000003.11:g.113890815C>T (ser2glu)	Носительство аллели T ассоциировано с высокой эффективностью терапии

Список литературы

1. Suttajit S., Srisurapanont M., Xia J. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013. doi:10.1002/14651858.CD007815.pub2.
2. Chew M. L. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults // J Am Geriatr Soc. 2008; 56(7): 1333–41. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01737.x.
3. Guzman F. Mechanism of action of quetiapine // Psychopharmacology Institute. — 2013.

4. Kapur S., Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: a new hypothesis // *American Journal of Psychiatry*. 2001; 158(3): 360–369. doi:10.1176/appi. ajp.158.3.360.
5. Quetiapine — DrugBank. Drugbank.ca. [https:// www.drugbank.ca/drugs/DB01224](https://www.drugbank.ca/drugs/DB01224). Published 2019. Accessed August 26, 2019.
6. Gefvert O., Lundberg T., Wieselgren I. M., Bergström M., Långström B., Wiesel F. et al. D2 and 5HT2A receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: a PET study // *European Neuropsychopharmacology*. 2001; 11(2): 105–110. doi:10.1016/S0924-977X(00)00133-4.
7. Клиническая психофармакогенетика под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

Клозапин

Клозапин (КЗП) — производное дибензодиазепина, АП II генерации. В основном КЗП применяется при фармакорезистентной шизофрении, являясь в этом случае наиболее эффективным среди прочих АП II генерации [1]. Несмотря на лидирующие показатели эффективности при фармакорезистентной шизофрении и других психических расстройствах, резистентных к терапии, монотерапию КЗП получает менее 1% пациентов. Столь малая доля пациентов объясняется риском развития смертельно опасных НР при эмпирическом подборе как самого КЗП, так и его оптимальной дозировки [2–4].

КЗП оказывает антипсихотическое действие в основном за счет связывания с несколькими подтипами серотониновых рецепторов, хотя фактический механизм действия КЗП еще не выяснен [5]. КЗП обладает высокой аффинностью к серотониновым рецепторам подтипа 2A (5-НТ2A), значительно ингибирует подтип кортикального рецептора 5-НТ2A [6]. Кроме того, ряд исследований показал, что системное введение КЗП пациентам с шизофренией приводит к насыщению 84–90% 5-НТ2-кортикальных рецепторов [7]. Последние обуславливают антидепрессивное, анксиолитическое и растормаживающее действие. КЗП имеет относительно низкую аффинность к D2 и D3-рецепторам, однако их участие в антипсихотическом эффекте до сих пор неоднозначно: при отмене КЗП замечено повышение плотности постсинаптических D3-рецепторов, сконцентрированных в вентральном стриатуме [8]. И напротив, плотность D3-рецепторов была снижена у тех пациентов, которые продолжали прием препарата [9]. Показано непосредственное воздействие КЗП на рецепторы GABA(B) [10]. Являясь агонистом GABA(B)-рецепторов и положи-

тельным аллостерическим модулятором, КЗП уменьшает выраженность двигательных нарушений [11]. КЗП способствует высвобождению глутамата и D-серина из астроцитов, являясь агонистом глицинового сайта связывания N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов [12], снижает экспрессию астроцитарных переносчиков глутамата и предотвращает нарушения в экспрессии одноименного рецептора, спровоцированные его антагонистами [13, 14].

Фармакогенетические маркеры безопасности КЗП включают: гены изоферментов цитохрома P450 печени (1A2, 2D6, 2C19, 3A43); белков-переносчиков (*ABCB1*, *ABCC1*, *ABCG2*); УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1-4 (*UGT1A4*), миелопероксидазы (*MPO*); гены изоформ-дофаминового рецептора (*DRD1-5*).

Таблица 11.

Фармакогенетические маркеры безопасности клозапина [15]

Продукт	Ген	Вариант	Влияние
Фермент CYP1A2	CYP1A2	rs762551 NG_061543.1:g.5732C>A	Нет ассоциации
			Носительство генотипа AA ассоциировано с низкой эффективностью терапии
			Носительство генотипа повышает риск развития судорог
			Носительство генотипа AA ассоциировано с высокой эффективностью терапии
			Носительство аллели A ассоциировано с низкой эффективностью терапии
		rs2069521 NG_061543.1:g.2782G>A	Нет ассоциации
		rs2069522 NG_061543.1:g.3048T>C	
		rs762551 NG_061543.1:g.5732C>A rs2069514 NG_061543.1:g.2035G>A	Носительство гаплотипа CA ассоциировано с высоким риском развития НР (лимфоцитопении)
		rs2069514 NG_061543.1:g.2035G>A	Носительство аллели A ассоциировано с высокой эффективностью терапии

Продолжение табл. 11.

Продукт	Ген	Вариант	Влияние
Фермент CYP2D6	CYP2D6	rs1135824 NG_008376.4:g.6769A>G	Нет ассоциации
Фермент CYP2C19	CYP2C19	rs4244285 NG_008384.3:g.24179G>A	Носительство генотипа AA ассоциировано с высокой эффективностью терапии
		rs12248560 NG_008384.3:g.4220C>T	Носительство генотипа ассоциировано с высокой эффективностью терапии**
Фермент CYP3A43	CYP3A43	rs680055 NG_007935.1:g.36970C>G	Носительство аллели G ассоциировано с высокой эффективностью терапии
		rs472660 NG_007935.1:g.39472G>A	Нет ассоциации
ABCB1-переносчик	ABCB1	rs10248420 NG_007935.1:g.39472G>A	Носительство аллели A ассоциировано с низкой эффективностью терапии
		rs7787082 NG_011513.1:g.190514C>G	Носительство аллели G ассоциировано с низкой эффективностью терапии
		rs1045642 NG_061543.1:g.5732C>T	Носительство генотипа TT ассоциировано с высокой эффективностью терапии
			Носительство генотипа CC ассоциировано с низкой эффективностью терапии
			Носительство аллели T ассоциировано с высоким риском развития НР (агранулоцитоза)
		rs2032582 NG_011513.1:g.186947T>G	Носительство генотипа GG ассоциировано с низкой эффективностью терапии
ABCB1, ABCC1	ABCB1, ABCC1	rs1045642 NG_011513.1:g.208920T>C rs212090 NG_028268.2:g.197571T>A	Носительство гаплотипа T/T ассоциировано с высокой эффективностью терапии
ABCG2	ABCG2	rs2231142 NG_032067.2:g.105152C>A	Носительство аллели A ассоциировано с низкой эффективностью терапии

Продолжение табл. 11.

Продукт	Ген	Вариант	Влияние
УДФ-глюкуронил-трансфераза	<i>UGT1A4</i>	rs2011425 NG_002601.2:g.134219T>G	Носительство аллели G ассоциировано с низкой эффективностью терапии
Миелопероксидаза	<i>MPO</i>	rs2333227 NG_009629.1:g.4535G>A	Носительство аллели A ассоциировано с высоким риском развития (агранулоцитоза)
Дофаминовый рецептор D1	<i>DRD1</i>	rs4532-48 G>A	Носительство генотипа AA ассоциировано с высокой эффективностью терапии
			Носительство генотипа GA ассоциировано с низкой эффективностью терапии
			Нет ассоциации
			Носительство аллели G ассоциировано с низкой эффективностью терапии
		rs265976	Носительство генотипа AC ассоциировано с низкой эффективностью терапии ¹
		rs265981(-684 T>C), rs4532 (-48 G>A), rs686	Носительство гаплотипа T/G/A ассоциировано с низкой эффективностью терапии ²
Дофаминовый рецептор D2	<i>DRD2</i>	rs1800497	Носительство аллели T ассоциировано с высокой эффективностью терапии ¹
			Нет ассоциации
			Носительство аллели T ассоциировано с высоким риском развития гиперпролактинемии

Продолжение табл. 11.

Продукт	Ген	Вариант	Влияние
Дофа-миновый рецептор D2	DRD2	rs1125394-31-1781 A>G	Носительство аллели А ассоциировано с высокой эффективностью терапии ¹
		rs1079597	Носительство аллели Т ассоциировано с высокой эффективностью терапии ¹
		rs1799978 -585 A>G	Нет ассоциации
		rs6275	Носительство аллели Т ассоциировано с низким риском развития АИНВ
		rs4436578	Носительство аллели С ассоциировано с высоким риском развития АИНВ
		rs1079597, rs1800498 (286-2730 C>T), rs6275 (852 T>C)	Носительство гаплотипа Т/С/С ассоциировано с высокой эффективностью терапии ²
			Носительство гаплотипа Т/С/Т ассоциировано с высокой эффективностью терапии ^{1, 3}
		rs1800498 (286-2730 C>T), rs6275 (852 T>C), rs6277 (870 C>T)	Носительство гаплотипа С/С/Т ассоциировано с высокой эффективностью терапии ²
			Носительство гаплотипа С/Т/С ассоциировано с высокой эффективностью терапии ^{1, 3}
		rs4648317 (-32+14266 C>T), rs1125394 (-31-1781 A>G), rs1079597	Носительство гаплотипа С/А/Т ассоциировано с высокой эффективностью терапии ¹
		rs1125394 (-31-1781 A>G), rs1079597, rs1800498 (286-2730 C>T)	Носительство гаплотипа А/Т/С ассоциировано с высокой эффективностью терапии ¹
		rs2242592, rs2242593, rs1800497	Носительство гаплотипа Т/А/Т ассоциировано с высокой эффективностью терапии ¹

Продолжение табл. 11.

Продукт	Ген	Вариант	Влияние
Дофа-миновый рецептор D2	DRD2	rs2514218	Носительство аллели А ассоциировано с высокой эффективностью терапии
Дофа-миновый рецептор D3	DRD3	rs6280 25 G>A	Носительство аллели А ассоциировано с низкой эффективностью терапии
			Нет ассоциации
			Носительство аллели Т ассоциировано с низким риском развития гипергликемии
		rs2134655 723+146 G>A	Носительство аллели А ассоциировано с высокой эффективностью терапии ^{2,3}
			Носительство аллели А ассоциировано с высокой эффективностью терапии ^{2,3}
		rs1394016 -156+8231 C>T	Носительство аллели Т ассоциировано с высокой эффективностью терапии ^{1,4}
		rs2399504	Носительство генотипа GG ассоциировано с высокой эффективностью терапии ¹
		rs6280 (25 G>A), rs167770 (271-848 C>T), rs2134655 (723+146 G>A)	Носительство гаплотипа A/C/G ассоциировано с низкой эффективностью терапии ²
		rs6280 (25 G>A), rs167770 (271-848 C>T)	Носительство гаплотипа A/C ассоциировано с низкой эффективностью терапии ²
			Носительство гаплотипа A/T ассоциировано с высокой эффективностью терапии ^{2,4}
		rs1394016 (-156+8231 C>T), rs6280 (25 G>A), rs167770 (271-848 C>T)	Носительство гаплотипа C/G/C ассоциировано с высокой эффективностью терапии ^{2,4}

Продолжение табл. 11.

Продукт	Ген	Вариант	Влияние
Дофа-миновый рецептор D3	DRD3	rs167770 (271-848 C>T), rs2134655 (723+146 G>A)	Носительство гаплотипа C/G ассоциировано с низкой эффективностью терапии ^{2,4}
		rs905568, rs2399504, rs7611535	Носительство гаплотипа C/A/A ассоциировано с низкой эффективностью терапии ²
		rs905568, rs2399504	Носительство гаплотипа C/A ассоциировано с низкой эффективностью терапии ²
		rs7611535, rs6762200 (-669 G>A), rs1394016 (-156+8231 C>T)	Носительство гаплотипа G/G/T ассоциировано с низкой эффективностью терапии ²
			Носительство гаплотипа G/G/C ассоциировано с высокой эффективностью терапии ¹
			Носительство гаплотипа A/A/C понижает ¹
		rs6762200 (-669 G>A), rs1394016 (-156+8231 C>T)	Носительство гаплотипа A/T ассоциировано с высокой эффективностью терапии ¹
			Носительство гаплотипа G/C ассоциировано с высокой эффективностью терапии ¹
		rs6762200 (-669 G>A), rs1394016 (-156+8231 C>T), rs6280 (25 G>A)	Носительство гаплотипа A/T/G ассоциировано с высокой эффективностью терапии ¹
			Носительство гаплотипа G/C/G ассоциировано с высокой эффективностью терапии ¹
			Носительство гаплотипа G/T/G ассоциировано с высокой эффективностью терапии ^{1,3}

Окончание табл. 11.

Продукт	Ген	Вариант	Влияние
Дофаминовый рецептор D3	DRD3	rs2399504, rs7611535	Носительство гаплотипа G/G ассоциировано с высокой эффективностью терапии ¹
		rs7611535, rs6762200 (-669 G>A)	Носительство гаплотипа A/A ассоциировано с высокой эффективностью терапии ¹
Дофаминовый рецептор D4	DRD4	rs3758653 -906 T>C	Нет ассоциации
		rs11246226 *588 A>C	
		rs936465	
		rs11246226 (*588 A>C), rs936465	Носительство гаплотипа A/C ассоциировано с низкой эффективностью терапии ^{1,3}
Дофаминовый рецептор D5	DRD5	rs10001006	Нет ассоциации
		rs1967551 *47 T>C	
		rs6283 978 C>T	
		rs10033951	
		rs10033951, rs10001006	Носительство гаплотипа T/G ассоциировано с высокой эффективностью терапии ^{2,4}

* Ввиду повышенной склонности к индукции фермента табакокурением.

** Снижает риск возникновения сахарного диабета, повышает уровень норКЗП в ПК. 1 — По шкале Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). 2 — В основном у мужчин. 3 — Показана ассоциация только в афроамериканской группе. 4 — Показана ассоциация только в европеоидной группе. 5 — По шкале BPOS, составляющей шкалы the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). 6 — По шкале BNEG, составляющей шкалы the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). 7 — Повышает риск возникновения припадков. 8 — Доказана ассоциация носительства ОНВ с шизофренией.

Список литературы

1. Wilson W. H. Time required for initial improvement during clozapine treatment of refractory schizophrenia // American Journal of Psychiatry. 1996; 153(7):951–952. doi:10.1176/ajp.153.7.951.
2. Ronaldson K. J., Fitzgerald P. B., McNeil J. J. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction // Acta Psychiatr Scand. 2015; 132(4):231–240. doi:10.1111/acps.12416.

3. Stubbs B., Vancampfort D., de Hert M., Mitchell A. J. The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* 2015; 132(2):144–157. doi:10.1111/acps.12439.
4. Manu P., Dima L., Shulman M., Vancampfort D., De Hert M., Correll C. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management // *Acta Psychiatr Scand.* 2015; 132(2):97–108. doi:10.1111/acps.12445.
5. Ashby C., Edwards E., Harkins K., Wang R. Differential effect of typical and atypical antipsychotic drugs on the suppressant action of 2-methylserotonin on medial prefrontal cortical cells: a microiontophoretic study // *Eur J Pharmacol.* 1989; 166(3):583–584. doi:10.1016/0014-2999(89)90382-8.
6. Meltzer H. Y., Nash J. F. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors // *Pharmacological Reviews* 1991; 43(4):587–604.
7. Nordström A. L., Farde L., Halldin C. High 5-HT₂ receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET // *Psychopharmacology (Berl).* 1993; 110(3):365–367. doi:10.1007/bf02251294.
8. Farde L., Nordström A., Nyberg S., Halldin C. D₂ and 5-HT₂ receptor occupancy in antipsychotic drug treated patients // *European Neuropsychopharmacology.* 1994; 4(3):221–223. doi:10.1016/0924-977x(94)90051-5.
9. Grinshpoon A., Valevski A., Moskowitz M., Weizman A. Beneficial effect of the addition of the 5-HT_{2A/2C} and α_2 antagonist mianserin to ongoing haloperidol treatment in drug-resistant chronically hospitalized schizophrenic patients // *European Psychiatry.* 2000; 15(6):388–390. doi:10.1016/s0924-9338(00)00507-1.
10. Wu Y., Blichowski M., Daskalakis Z.J., Wu Z., Liu C. C., Cortez M. A. et al. Evidence that clozapine directly interacts on the GABAB receptor // *Neuroreport.* 2011; 22(13):637–641. doi:10.1097/wnr.0b013e328349739b.
11. Wierońska J. M., Kusek M., Tokarski K., Wabno J., Froestl W., Pilc A. The GABA B receptor agonist CGP44532 and the positive modulator GS39783 reverse some behavioural changes related to positive syndromes of psychosis in mice // *British Journal of Pharmacology.* 2011; 163(5):1034–1047. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01301.x.
12. Tanahashi S., Yamamura S., Nakagawa M., Motomura E., Okada M. Clozapine, but not haloperidol, enhances glial D-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes // *British Journal of Pharmacology.* 2012; 165(5):1543–1555. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01638.x.
13. Xi D., Li Y. C., Snyder M. A., Gao R. Y., Adelman A. E., Zhang W. et al. Group II metabotropic glutamate receptor agonist ameliorates MK801-induced dysfunction of NMDA receptors via the Akt/GSK-3 β pathway in adult rat prefrontal cortex // *Neuropsychopharmacology.* 2011; 36(6):1260–1274. doi:10.1038/npp.2011.12.
14. Clozapine online registry/www.bji.is. Bji.is. <http://www.bji.is/wp-content/themes/vantage/inc/panels-lite/clozapine.82.4167.44.php>. Published 2019. Accessed August 25, 2019.
15. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

Оланзапин

Оланзапин (ОЛП) — производное тиенобензодиазепина, АП II генерации, имеющий структурное сходство с клозапином. ОЛП является ЛС первой линии, применяемым при шизофрении [1]. В этом случае эффективен как при обострениях (в том числе при раннем дебюте шизофрении [1]), так и в качестве средства длительной противорецидивной терапии [2]. ОЛП может быть применен в случае других психотических расстройств, сопровождающихся выраженной продуктивной симптоматикой: при стимуляторных психических расстройствах [3], острых и смешанных маниакальных эпизодах в рамках биполярного аффективного расстройства [4].

Конкретный механизм антипсихотической активности ОЛП на данный момент полностью не изучен. ОЛП обладает большей аффинностью к 5-НТ_{2А}-рецептору по сравнению с D₂-рецептором [5]. Блокирует M₃-холинорецепторы, обуславливая этим спектр метаболических НР (в том числе АП-индуцированный сахарный диабет) [6]. Проявляет сравнительно низкую аффинность к 5-НТ_{1А}, гамма-аминомаслянной кислоте (ГАМК), β-адренорецепторам, а также к бензодиазепиновому сайту связывания рецептора ГАМК [7]. Антагонизм к H₁-гистаминовым рецепторам обуславливает выраженную седацию, а также способствует АП-индуцированному набору веса. Последний, кроме того, может быть обусловлен блокадой 5-НТ_{2С}-и D₂-рецепторов [8]. Наряду с КВП, ОЛП способен нормализовать нейротрансмиссию дофамина, быстро диссоциируя от D₂-рецепторов [9]. Аналогичным образом способен воздействовать на 5-НТ_{2А}-рецепторы коры лобной доли, смягчая негативную симптоматику [10]. Фармакогенетические маркеры, влияющие на фармакокинетику ОЛП (табл. 12): гены рецептора дофамина (*DRD2*), глутатион-S-трансферазы (*GSTM3*), изоформ цитохрома P450 (*CYP3A5*, *CYP1A2*, *CYP1A1*, *CYP2D6*, *CYP2C9*), флавиносодержащей монооксигеназы (*FMO1*, *FMO3*), УДФ-глюкуронозилтрансферазы (*UGT1A4*, *UGT1A1*), анкиринового повтра или протеинкиназы — PKK2 (*ANKK1*), рецептора ароматических углеводов, или арил-рецептора (*AHR*), белка множественной лекарственной устойчивости (*ABCB1*), холин ацетил-трансферазы (*CHAT*), интерлейкина 1α (*IL1A*).

Таблица 12.

Фармакогенетические маркеры безопасности оланзапина [11]

Белок	Ген	Вариант	Эффект
Цитохром CYP3A43	CYP3A43	rs472660 NG_007935.1:g.39472G>A	Генотип AA повышает значения клиренса ОЛП
			Аллель A не ассоциирована с изменением клиренса ОЛП G
			Генотип AA — нет ассоциации с уровнем ОЛП в ПК
CYP2D6	CYP2D6	*PM: CYP2D6*3A: rs35742686, NG_008376.4:g.7569del CYP2D6*3B: rs1135824 NG_008376.4:g.6769A>G, rs35742686, NG_008376.4:g.7569del CYP2D6*4: rs3892097, NG_008376.4:g.6866G>A CYP2D6*5: ген отсутствует целиком **EM: CYP2D6*1: NC_000022.11:g.[=] дикий тип (гомо- и гетерозиготны по аллелю *1) ***UM: CYP2D6*1N NC_000022.11:g.[n] Где n — кол-во повторений: от 2 до ~15	ММ — нет ассоциации среди здоровых волонтеров
			ММ — нет ассоциации со стационарной концентрацией ОЛП в ПК
			Генотип CYP2D6 *1/*3 и *1/*4 -повышает риск АИНВ
			Аллель *4 — нет ассоциации с эффективностью терапии
			Аллель *10 — нет ассоциации с концентрацией ОЛП в плазме
Флавиносодержащая монооксигеназа (FMO)	FMO1	rs7877	Генотип СТ + ТТ — повышает доза-скорректированную концентрацию ОЛП в плазме
		rs12720462	AA + AC — повышает доза-скорректированную концентрацию ОЛП в плазме

Продолжение табл. 12.

Белок	Ген	Вариант	Эффект
Флавин-содержащая монооксигеназа (FMO)	<i>FMO3</i>	rs2266780 NG_012690.1:g.28225A>G	GG — снижает доза-скорректированную концентрацию N-оксида-ОЛП в плазме
УДФ-глюкуронозилтрансфера	<i>UGT1A4</i>	rs2011425 NG_002601.2:g.134219T>A	Аллель А — снижение на 25% концентрации ОЛП в плазме
УДФ-глюкуронозилтрансфера	<i>UGT1A1</i>	UGT1A1 *1/*28 + *28/*28 rs6742078 NG_033238.1:g.8721G>T	UGT1A1 *1/*28 + *28/* — предрасположены к быстрой утомляемости (Fatigue) по сравнению с *1/*1 носителями
Цитохром CYP1A2	<i>CYP1A2</i>	rs762551 NG_061543.1:g.5732C>A CYP1A2*1F	Генотип CYP1A2*1F/*1F — снижает концентрацию ОЛП в ПК
		rs2470893 NG_061374.1:g.3421G>A rs2472297 (CYP1A1) NG_008431.2:g.17998C>T rs762551 NG_008431.2:g.32035C>A	Т/Т/А гаплотип — снижает концентрацию ОЛП в плазме и повышает значение соотношения ДМО/ОЛП
Цитохром CYP1A1	<i>CYP1A1</i>	rs2472297 NG_008431.2:g.17998C>T rs762551	Аллель Т — на 25% больше значения соотношения ДМО/ОЛП
Рецептор ароматических углеводов (AHR)	<i>AHR</i>	rs4410790 НД	Аллель Т — снижает на 29% соотношение ДМО/ОЛП
Глутатион S-трансфераза	<i>GSTM3</i>	GSTM*A/*B rs1799735 НД	Аллель GSTM3*B — снижает значения клиренса ОЛП

Продолжение табл. 12.

Белок	Ген	Вариант	Эффект
Глутатион S-трансфераза CYP3A5	<i>GSTM3</i> <i>CYP3A5</i>	GSTM*A/*B rs1799735 HД CYP3A5 *1/*3 rs776746 NG_007938.1:g.12083G>A (Gly/Arg)	Генотип *A/*A — повышает значения клиренса ОЛП
			Генотип *A/*A — понижает AUC по сравнению с *A/*B
			Генотип CYP3A5 *1A/*1A и *1A/*3A — повышает AUC
CYP2C9	<i>CYP2C9</i>	CYP2C9 *1/*3 + *2/*3 + *3/*6 *1 дикий тип *2 rs1799853 NG_008385.2:g.9133C>T *3 rs1057910 NG_008385.2:g.48139A>C *6 rs933213 818delA	Генотипы CYP2C9 *1/*3 + *2/*3 + *3/* — ассоциированы с предрасположенностью к гипотензии (среди здоровых волонтеров) по сравнению с *1/*1 + *1/*2 + *2/*2.
Анкириновый повтор	<i>ANKK1/</i> <i>DRD2</i>	rs1800497 NG_012976.1:g.17316G>A	Генотип GG — понижает AUC по сравнению с AA + AG.
			Аллель A — повышает вероятность АИНВ
			Генотип AA — повышает токсичность ОЛП
			Генотип AA — повышает риск развития головной боли
			Генотип AA — токсическое воздействие на ЖКТ
Рецептор дофамина-2 DRD2	<i>DRD2</i>	rs1124493	Аллель T — повышает уровень пролактина у женщин
		rs2734841	Аллель A — повышает уровень пролактина у женщин

Окончание табл. 12.

Белок	Ген	Вариант	Эффект
Рецептор дофамина-2 DRD2	DRD2	rs6275	Аллель А — повышает уровень пролактина у женщин
		rs2734842	Аллель G — повышает уровень пролактина у женщин
		rs6279	Аллель G — повышает уровень пролактина у женщин
		rs2440390 NC_000011.9:g.113286878T>C	Аллель T — повышает риск АИНВ
		rs4436578 NC_000011.9:g.113306765C>T	Генотип CC — повышает риск АИНВ (+clozapine)

*PM — медленные метаболизаторы, **EM — экстенсивные метаболизаторы, ***UM — ультрабыстрые метаболизаторы.

Список литературы

1. Harvey R. C., James A. C., Shields G. E. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia // *CNS Drugs*. 2016; 30 (1):27–39. doi:10.1007/s40263-015-0308-1.
2. Pagsberg A. K., Tarp S., Glintborg D., Stenstrøm A. D., Fink-Jensen A., Correll C. U. et al. Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2017; 56 (3): 191–202. doi:10.1016/j.jaac.2016.12.013
3. Бажин А. А. (2009). Справочник по психофармакологии // СПб.: СпецЛит. С. 18. — ISBN 978-5-299-00399-4.
4. “Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care | 1-recommendations | Guidance and guidelines | NICE”. Retrieved 26 July 2016.
5. Lemke T. L., Williams D. A. (2009) Foye’s Medicinal Chemistry, 6th edition // Wolters Kluwer: New Delhi. ISBN 978-81-89960-30-8.
6. Weston-Green K., Huang X. F., Deng C. Second Generation Antipsychotic-Induced Type 2 Diabetes: A Role for the Muscarinic M3 Receptor // *CNS Drugs*. 2013; 27 (12): 1069–1080. doi:10.1007/s40263-013-0115-5.
7. Lexi-Comp Inc. (2010) Lexi-Comp Drug Information Handbook 19th North American Ed. Hudson, OH: Lexi-Comp Inc. ISBN 978-1-59195-278-7.
8. “Medication and Weight Control”.

9. Thomas K., Saadabadi A. Olanzapine // StatPearls Publishing. 2019; PMID 30422498.

10. Сайт, ссылка: <https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/mechanism-of-action-and-pharmacodynamics-of-olanzapine-2161>.

11. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незанова. СПб: — Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

Палиперидон

Палиперидон (ПАЛ), или 9-гидроксирисперидон, относится к химическому классу производных бензизоксазола, ЛС из класса АП II генерации — основной активный метаболит рисперидона. ПАЛ является эффективным ЛС для терапии большинства клинических вариантов шизофрении, применяется также при лечении шизоаффективного расстройства [1] и одобрен для применения как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнения к терапии нормотимиками или антидепрессантами [2]. При приеме ПАЛ регистрируются дозозависимые НР, такие как прибавка веса, гиперпролактинемия, гипергликемия и ЭПС (чаще АИП) [3, 4].

Механизм действия ПАЛ, как и многих других препаратов, которые обладают эффективностью при лечении шизофрении, в настоящее время до конца не изучен, однако было высказано предположение, что терапевтическая активность ПАЛ опосредуется комбинацией антагонизма к D2-рецептору дофамина и 5HT_{2A}-рецептору серотонина [5]. ПАЛ также является активным антагонистом в отношении адренергических рецепторов α1 и α2 типов, H₁-гистаминергических рецепторов, но не имеет родства к холинергическим мускариновым или b1 и b2 адренергическим рецепторам. Фармакологическая активность энантиомеров (+)- и (-)- ПАЛ сходна [6]. ПАЛ может оказывать влияние на митохондриальные белки, связанные с цепью транспорта электронов, и прямо или косвенно влиять на GSK-3 (гликогенсинтазакиназу-3) и сигнальный путь WNT, что предположительно может играть роль в блокировании синтеза проапоптотических факторов, способствующих потере нейронов. ПАЛ предположительно увеличивает кластеризацию синаптического белка SYN1 (в пресинаптических окончаниях) и активирует связанный с ним белок GAP-43 (нейромодулин), что может оказывать влияние на регенерацию нейронов [7].

Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ПАЛ (табл. 13): гены белка множественной лекарственной устойчивости (*ABCB1*), белка — переносчика дофамина (*SLC6A3*).

Таблица 13.

Фармакогенетические маркеры безопасности палиперидона [8]

Продукт	Ген	Вариант	Влияние
Р-гликопротеин	ABCB1	rs2032582	Носительство генотипа GG ассоциировано с меньшей частотой развития АП-индуцированной ТД
		rs1128503	Носительство аллели С ассоциировано с высоким риском развития ЭПС
		(rs1045642 – rs2032582 – rs1128503)	Носительство гаплотипа C-G-C (rs1045642 – rs2032582 – rs1128503) ассоциировано с высоким риском развития АП-индуцированного тремора
		rs2235048	Носительство аллели С ассоциировано с низким риском развития возникновения гиперпролактинемии
Белок — переносчик дофамина	SLC6A3	rs40184	Носительство аллели А ассоциировано с низким риском развития возникновения гиперпролактинемии
		rs3863145	Носительство аллели С ассоциировано с низким риском развития возникновения гиперпролактинемии

Список литературы

1. Janssen L. P. J., Division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc., Invega (R), paliperidoneextendedrelease prescribing information. Titusville, NJ, 2010 (revised).
2. Canuso C. M., Battisti W. P. Paliperidone extendedrelease: a review of efficacy and tolerability in schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar mania // Expert OpinPharmacother. 2010 Oct; 11(15): 2557–2567. DOI: 10.1517/14656566.2010.495387.
3. Corena-McLeod Mdel P., Oliveros A., Charlesworth C., Madden B., Liang Y. Q., Boules M. et al. Paliperidone as a mood stabilizer: a pre-frontal cortex synaptoneurosomal proteomics comparison with lithium and valproic acid after chronic treatment reveals similarities in protein expression // Brain Res. 2008 Oct 3; 1233: 8–19. DOI: 10.1016/j. brainres.2008.07.021.
4. Meyer J., Kramer M., Lane R., Lim P., Eerdeken M. Metabolic out-comes in patients with schizophrenia treated with oral paliperidone extended-release tablets:

polled analysis of three 6-week placebo-controlled studies // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2006 Jul. Vol. 9 (Suppl. 1): 282.

5. Janssen-Cilag Ltd. Summary of product characteristics — Invega 3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg prolonged release tablets (paliperidone). — June 2007 (last accessed 05.02.2008).

6. Seeman P. An update of fast-off dopamine D2 atypical antipsychotics // Am J Psychiatry. 2005 Oct; 162(10):1984–5. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.10.1984-a.

7. Shayegan D. K., Stahl S. M. Atypical antipsychotics: matching receptor profile to individual patient's clinical profile // CNS Spectr. 2004 Oct; 9 (10 Suppl 11):6–14. DOI: 10.1017/s1092852900025086.

8. Клиническая психофармакогенетика под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с

Рисперидон

Рisperидон (РСП) — АП II генерации, производное бензизоксазола. РСП применяется преимущественно для лечения продуктивной симптоматики при шизофрении и органических психотических расстройствах, поведенческих нарушений при деменции, олигофрении и аутизме, а также мании при биполярном аффективном расстройстве I типа в качестве монотерапии или в комбинации с нормотимиками [1, 2, 3].

РСП селективно блокирует (характеризуется высокой аффинностью) 5-НТ2 серотонинергические, D2 дофаминергические, $\alpha 1$ адренергические, в меньшей степени $\alpha 2$ адренергические и H1 гистаминовые рецепторы в ЦНС. Обладает слабо выраженной аффинностью к 5-НТ1A, 5-НТ1C, 5-НТ1D серотонинергическим, D1 дофаминергическим рецепторам, незначительной аффинностью к 5-НТ1В и 5-НТ3 рецепторам. Не обладает способностью взаимодействовать с М-холинергическими и $\beta 1$ -, $\beta 2$ -адренергическими рецепторами. Оказывает антипсихотическое, седативное, противорвотное и гипотермическое действие. Антипсихотический эффект обусловлен блокадой D2 дофаминергических рецепторов мезолимбической и мезокортикальной систем. Седативное действие является следствием блокады адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотное — блокады D2 дофаминергических рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическое — блокады дофаминовых рецепторов гипоталамуса. Подавляет бред, галлюцинации, уменьшает тревогу, агрессивность [3, 4, 5].

Фармакогенетические маркеры безопасности РСП (табл. 14): гены белка множественной лекарственной устойчивости (*ABCB1*), изоферментов рецепторов к дофамину (*DRD2*, *DRD3*, *DRD4*), гены нейротро-

фического фактора мозга (*BDNF*), изоформ рецептоов к серотонину (*HTR2A*, *HTR2C*, *HTR6*), лептина (*LEP*), регулятора передачи сигнала G-белка (*RGS2*).

Таблица 14.

Фармакогенетические маркеры безопасности терапии рисперидона [6]

Продукт	Ген	Вариант	Влияние
Гликопротеин Р	<i>ABCB1</i>	rs1128503	Носительство генотипов AA и AG ассоциировано с высокой эффективностью терапии
Рецептор дофамина D2	<i>DRD2</i>	rs1799978	Носительство аллели Т ассоциировано с высокой эффективностью терапии
		rs1800497	Носительство аллели А ассоциировано с высокой эффективностью терапии
		rs4436578	Носительство генотипа CC ассоциировано с АИНВ
Рецептор дофамина D3	<i>DRD3</i>	rs6280	Носительство генотипов CC и CT ассоциировано с высокой эффективностью терапии
		rs167771	Носительство аллели G ассоциировано с высоким риском развития ЭПС
Рецептор дофамина D4	<i>DRD4</i>	rs1800955, 120-bp тандемные повторы	Носительство 120-bp тандемных повторов ассоциировано с высокой эффективностью терапии
Нейротрофический фактор мозга	<i>BDNF</i>	rs6265	Носительство генотипов TT и CT ассоциировано с более выраженной АП-индуцированной гиперпролактинемией по сравнению с носителями генотипа CC
Рецептор серотонина 2A	<i>HTR2A</i>	rs6311	Носительство генотипа CC ассоциировано с большей тяжестью гиперпролактинемии
Рецептор серотонина 2C	<i>HTR2C</i>	rs6318	Носительство аллели G ассоциировано с АИНВ
			Носительство аллели С ассоциировано с более выраженной гиперпролактинемии

Окончание табл. 14.

Продукт	Ген	Вариант	Влияние
Рецептор серотонина 6	<i>HTR6</i>	rs9659997	Носительство генотипов СС и СТ ассоциировано с более выраженной гиперпролактинемией по сравнению с генотипом ТТ
Лептин	<i>LEP</i>	rs7799039	Носительство аллели А ассоциировано с АИНВ
Регулятор передачи сигнала G-белка	<i>RGS2</i>	rs4606	Носительство аллели С ассоциировано с высоким риском возникновения ЭПС

Список литературы

1. Janssen P. A., Niemegeers C. J., Awouters F., Schellekens K. H., Megens A. A., Meert T. F. Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-S2 and dopamine-D2 antagonistic properties // Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1988; 244(2):685–93. doi:10.1016/0014-2999(90)91911-t.
2. Willner P. The neurobiology of aggression: implications for the pharmacotherapy of aggressive challenging behaviour by people with intellectual disabilities // Journal of Intellectual Disability Research. 2015; 59(1):82–92. doi:10.1111/jir.12120.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Рисполепт®, согласованная с Минздравом России 5.6.2013 г., регистрационный номер П N014824/01-270711.
4. He H., Richardson J. S. A pharmacological, pharmacokinetic and clinical overview of risperidone, a new antipsychotic that blocks serotonin 5-HT₂ and dopamine D₂ receptors // International clinical psychopharmacology. 1995; 10(1):19–30. doi:10.1097/00004850-199503000-00003.
5. Awouters F., Niemegeers C. J., Megens A. A., Janssen P. A. Tryptamine-induced hyperreactivity to apomorphine in rats. Effects of haloperidol, risperidone, ritanserin and R 79 598 // European Journal of Pharmacology. 1990; 183(4):1395–6. doi:10.1016/0014-2999(90)94524-2.
6. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

Сертиндол

Сертиндол (СТД) — АП II генерации, производное фенилиндола. В меньшей степени, чем классические и другие АП II генерации, СТД угнетает двигательную активность, индуцирует катаlepsию и реже вызывает ЭПС. Способен вызывать дозозависимую гипотензию и рефлекторную тахикардию. В редких случаях отмечается повышение уровня пролактина [1].

СТД оказывает антипсихотическое действие, селективно блокируя (характеризуется высокой аффинностью) 5-НТ₂A-серотонинергические, D₂-дофаминергические, α₁-адренергические и в меньшей степени D₃- и D₄-дофаминергические и 5-НТ₆-серотонинергические рецепторы в ЦНС. Не обладает способностью взаимодействовать с М-холинергическими и β₁, β₂-адренергическими рецепторами. Подавляет бред, галлюцинации, уменьшает чувство страха, ослабляет агрессивность [2, 3].

Таблица 15.

Фармакогенетические маркеры безопасности сертиндола [4]

Белок	Ген	Вариант	Влияние
Изофермент 2D6 цитохрома P450	<i>CYP2D6</i>	CYP2D6*4A, CYP2D6*4B	Носительство генотипа CYP2D6 В/В (гаплотипы CYP2D6*4A и CYP2D6*4B) ассоциировано с уменьшением клиренса СТД по сравнению с распространенным генотипом. Метаболический профиль способен влиять на риск развития синдрома удлиненного интервала QT.
Kv11.1 Субъединица потенциал-зависимого калиевого канала	<i>KCNH2</i>	Данных недостаточно	СТД ингибирует экспрессию гена KCNH2, удлиняя интервал QT, и повышает риск смерти от заболеваний CCC.

Список литературы

1. Van Kammen D. P., McEvoy J. P., Targum S. D., Kardatzke D., Seabee T. B. A randomized, controlled, doseranging trial of sertindole in patients with schizophrenia // Psychopharmacology. 1996; 124(1–2):168–175. doi: 10.1007/bf02245618.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Сердолект®, согласованная с Минздравом России 25.10.2017 г., регистрационный номер ЛС-000615.
3. Hyttel J., Arnt J., Costall B., Domeney A., Dragsted N., Lembøl H. L. et al. Pharmacological profile of the atypical neuroleptic sertindole // Clinical Neuropharmacology. 1992; 15: 267–268. doi: 10.1097/00002826-199201001-00139.
4. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

Сульпирид

Сульпирид (СПД) — ЛС из группы АП I генерации, является производным бензамида. СПД избирательно связывается с центральными и периферическими D2 и D3 рецепторами. Одной из характеристик СПД является его бимодальная активность, поскольку он обладает как антидепрессивными, так и антипсихотическими свойствами [1]. В качестве антипсихотического средства СПД показан для лечения шизофрении с выраженными аутистическими и аффективными симптомами.

Специфический механизм действия СПД в настоящее время до конца не изучен. Тем не менее известно, что препарат является селективным антагонистом дофаминергических (D2 и D3) и серотонинергических (5-НТ1А) рецепторов. Антагонизм к 5-НТ1А-рецепторам преобладает в дозировке СПД, превышающей 600 мг в сутки. В дозах от 600 до 1600 мг СПД проявляет умеренную седативную и антипсихотическую активность. В низких дозах (от 50 до 200 мг в день) его характерной особенностью является антагонизм к пресинаптическим ингибиторам дофаминергических и серотонинергических рецепторов, что объясняет некоторую антидепрессивную активность и стимулирующий эффект. Кроме того, это уменьшает головокружение [2]. Было показано, что бензамидные АП (включая СПД, АМС и сультоприд) активируют ГАМК рецептор *in vivo* в терапевтических концентрациях [2]. В исследовании на крысах показана способность СПД активировать ГАМК рецепторы [3], что реализует антипсихотический эффект. Обнаружено, что СПД наряду с КЗП активирует деметилирование ДНК в головном мозге [4]. Препарат не оказывает клинически значимого влияния на рецепторы к норэпинефрину, ацетилхолину, серотонину, гистамину или ГАМК (табл. 16) [5].

Таблица 16.

Фармакогенетические маркеры безопасности сульпирида [6]

Ген	Вариант	Продукт	Влияние
<i>SLC22 (OCT1)</i>	OCT1 * 2, OCT1 * 6	Семейство катионных транспортеров SLC22	Поглощение СПД ниже в клетках с нарушенной функцией переносчика

Список литературы

1. Soares B. G., Fenton M., Chue P. Sulpiride for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999(1). doi:10.1002/14651858.cd001162.
2. Maitre M., Ratomponirina C., Gobaille S., Hodé Y., Hechler V. Displacement of [3H] gamma-hydroxybutyrate binding by benzamide neuroleptics and prochlorperazine but not by other antipsychotics // Eur J Pharmacol. 1994; 256(2):211–214. doi:10.1016/0014-2999(94)90248-8.
3. Ratomponirina C., Gobaille S., Hodé Y., Kemmel V., Maitre M. Sulpiride, but not haloperidol, up-regulates gamma-hydroxybutyrate receptors in vivo and in cultured cells // Eur J Pharmacol. 1998; 346(2–3): 331–7. doi:10.1016/S0014-2999(98)00068-5.
4. Rama Rao V. A., Bailey J., Bishop M., Coppin A. A clinical and pharmacodynamic evaluation of sulpiride // Psychopharmacology. 1981; 73(1):77–80. doi:10.1007/bf00431106.
5. Dos Santos Pereira J. N., Tadjerpisheh S., Abed M. A., Saadatmand A. R., Weksler B., Romero I. A. et al. The Poorly Membrane Permeable Antipsychotic Drugs Amisulpride and Sulpiride Are Substrates of the Organic Cation Transporters from the SLC22 Family // The AAPS Journal. 2014; 16(6):1247–1258. doi:10.1208/s12248-014-9649-9.
6. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

Тиаприд

Тиаприд (ТПД) — АП II генерации из группы замещенных бензамидов, химически и функционально аналогичный СПД. ТПД применяют для терапии дискинетических нарушений (хорея, тики, инволюционные психомоторные нарушения), реактивных расстройств поведения, головных болей нейрогенного происхождения, а также психомоторного возбуждения и абстинентного синдрома у пациентов, страдающих алкоголизмом или наркоманией [1].

ТПД является антагонистом дофаминергических рецепторов D2 и D3. Он более селективен, чем другие АП, такие как ГПД и РСП, которые не только нацелены на четыре из пяти известных подтипов дофаминергических рецепторов (D1–D4), но также блокируют серотонинергические рецепторы (5-НТ2А, 5-НТ2С), $\alpha 1$ -и $\alpha 2$ -адренергические и гистаминергические Н1-рецепторы [2]. ТПД проявляет относительно высокую селективность для лимбических областей головного мозга [3]. Эффективность препарата в отношении рецептора D2 является умеренной, 80% рецепторов заняты даже в присутствии избыточных концентраций ТПД (табл. 17) [4].

Таблица 17.

Фармакогенетические маркеры безопасности тиаприда [5]

Ген	Вариант	Продукт	Влияние
DRD2	rs6276	Дофаминовый рецептор D2	Носителям генотипа AA требуются большие дозы препарата
	rs71653615		Носительство генотипов AG и GG ассоциировано с высокой эффективностью терапии

Список литературы

1. *Peters D. H., Faulds D.* Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome // *Drugs.* 1994; 47(6): 1010–1032. doi:10.2165/00003495-199447060-00009.
2. *Scatton B., Cohen C., Perrault G., Oblin A., Claustre Y., Schoemaker H., Porsolet R.* The preclinical pharmacologic profile of tiapride // *European Psychiatry.* 2001; 16:29–34. doi:10.1016/s0924-9338(00)00526-5.
3. *Bischoff S., Bittiger H., Delini-Stula A., Ortmann R.* Septo-hippocampal system: target for substituted benzamides // *European Journal of Pharmacology.* 1982; 79(3–4):225–232. doi:10.1016/0014-2999(82)90628-8.
4. *Dose M., Lange H. W.* The benzamide tiapride: treatment of extrapyramidal motor and other clinical syndromes // *Pharmacopsychiatry.* 2000; 33(1): 19–27. doi:10.1055/s-2000-7964.
5. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незнанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

Трифлуоперазин

Трифлуоперазин (ТФП) — производное фенотиазинового ряда, АП I поколения, сочетающий выраженную антипсихотическую активность с умеренным растормаживающим и стимулирующим эффектами. Основным показанием к применению является шизофрения. Также в виде кратковременного курса ТФП используется в случае генерализованного тревожного расстройства, однако целесообразность и эффективность такого подхода к терапии данного расстройства остается неоднозначной [1, 2]. Показано, что более 60% пациентов, получающих ТФП, страдают от различных форм АП-индуцированного ЭПС, чаще всего развиваются дискинезии: тризм и кривошея.

ТФП оказывает воздействие на продуктивную симптоматику, проявляя антагонизм к D1 и D2-дофаминергическим рецепторам в мезокортикальном и мезолимбическом путях головного мозга [3, 4].

Антагонизм к $\alpha 1$ -адренорецепторам также свойственен данному препарату [5], тогда как холинолитический эффект выражен минимально [6]. ТФП является ингибитором кальмодулина, вследствие чего возможно повышение уровня Ca^{2+} в цитоплазме нейронов [7]. Проявляет агонизм к рианодин-чувствительному кальциевому каналу [8].

Фармакогенетические маркеры риска безопасности ТФП (табл. 18): гены катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), β -арестина 2 (*ARRB2*), изоферментов цитохрома P450 (*CYP2D6*), магний супер-оксиддисмутаза (*MNSOD*), глутатион-S-трансферазы (*GSTP1*), УДФ-глюкуронилтрансферазы (*UGT1A4*).

Таблица 18.

Фармакогенетические аспекты безопасности трифлуоперазина [9]

Белок	Ген	Вариант	Влияние
Глутатион-S-трансфераза	<i>GSTP1</i>	rs1695NG_012075.1:g.6624A>G (Ile105Val)	Носительство аллели G (105Val-) ассоциировано с низким риском развития ТД
	<i>GSTT1</i>	rs366631 T>C GSTT1*1/*0	Носительство генотипа GSTT1*0/*0 (ТТ) ассоциировано с высоким риском развития удлинения интервала QT
	<i>GSTZ1</i>	НД	Нет ассоциации с риском развития удлинения интервала QT
Магний супероксид-дисмутаза	<i>MNSOD</i>	Ala-9Val	У гетерозигот риск ТД повышен
β -арестин	<i>ARRB2</i>	rs1045280 NC_000017.10:g.4622638C>T (Ser280Ser)	Носительство аллели Т ассоциировано с высоким риском развития удлинения интервала QT и ТД
Катехол-О-метилтрансфераза	<i>COMT</i>	rs4680 NP_000745.1:p.Val158Met	Нет ассоциации с ТД

Окончание табл. 18.

Белок	Ген	Вариант	Влияние
Фермент CYP2D6	CYP2D6	rs3892097 CYP2D6*4 NG_008376.4:g.6866G>A	У *4-гомозигот повышен риск развития ТД
УДФ-глюкуронил-трансфераза	UGT1A4	rs6755571 UGT1A4*2, NP_009051.1:p. Pro24Thr	Носительство аллели *2 ассоциировано с низкой активностью фермента
		rs2942857 NC_000004.11:g.69687987C>A	Носительство генотипа CC ассоциировано с повышенной активностью фермента
Гомолог FOF1-АТФ синтазы Saccharomyces cerevisiae	НД	TFP1408	Ассоциация с повышенным током Ca ²⁺ внутрь клетки
Изофермент CYP1A2	CYP1A2	rs762551 CYP1A2*1F NG_008431.2:g.32035C>A	Носительство *1F ассоциировано с высоким риском развития удлиненного интервала QT

Список литературы

1. Baldwin D. S., Polkinghorn C. Evidence-based pharmacotherapy of generalized anxiety disorder // International Journal of Neuropsychopharmacology. 2005; 8(2): 293–302. doi:10.1017/S1461145704004870.
2. Mendels J., Krajewski T. F., Huffer V., Taylor R. J., Secunda S., Schless A. et al. Effective short-term treatment of generalized anxiety disorder with trifluoperazine // J Clin Psychiatry journal. 1986; 47(4): 170–174. PMID 3514583.
3. Marques L., Soares B., Silva de Lima M. Trifluoperazine for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004. doi:10.1002/14651858.cd003545.pub2.
4. Creese I., Burt D. R., Snyder S. H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs // The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 1996; 8(2):223–226. doi:10.1176/jnp.8.2.223.
5. Huerta-Bahena J., Villalobos-Molina R., García-Sáinz J. A. Trifluoperazine and chlorpromazine antagonize alpha 1-but not alpha2- adrenergic effects // Molecular Pharmacology. 1983; 23 (1):67–70. PMID 6135146.
6. Ebadi M. S. Trifluoperazine Hydrochloride CRC desk reference of clinical pharmacology (illustrated ed.). CRC Pres. — 1998. ISBN 978-0-8493-9683-0.

7. Shih C. K., Wagner R. O., Feinstein S. A., Kanik-Ennulat C. Y., Neff N. O. A dominant trifluoperazine resistance gene from *Saccharomyces cerevisiae* has homology with FOF1 ATP synthase and confers calcium-sensitive growth // *Molecular and Cellular Biology*. 1988; 8(8):3094–3103. doi:10.1128/mcb.8.8.3094.

8. Qin J., Zima A. V., Porta M., Blatter L. A., Fill M. Trifluoperazine: a rynodine receptor agonist // *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2009; 458(4):643–651. doi:10.1007/s00424-009-0658-y.

9. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

Флупентиксол

Флупентиксол (ФПС) — АП из группы производных тioxантена. Препарат обладает антипсихотическим, антидепрессивным и анксиолитическим действием и показан для лечения шизофрении и других психотических расстройств, сопровождающихся апатией, анергией и аутизмом, а также для лечения психических расстройств, сопровождающихся тревожными и депрессивными нарушениями [1].

Антипсихотический эффект ФПС связан со способностью блокировать постсинаптические дофаминергические рецепторы в головном мозге [2]. Препарат является мощным антагонистом рецепторов дофамина D1 и D2, но не более эффективным, чем другие АП (например, ГПД), которые являются только антагонистами D2-рецепторов. Это может свидетельствовать о том, что антипсихотическая активность АП опосредована в основном D2-рецепторами, но не D1 [3]. Тем не менее в малых дозировках (1–3 мг/день) препарат проявляет антагонизм к D2/D3-рецепторам, что приводит к повышению постсинаптической активации нейронов. ФПС способен оказывать антидепрессивный и растормаживающий эффекты [3]. В меньшей степени показана способность ФПС блокировать 5-НТ2А рецепторы, что также обуславливает антипсихотическую активность препарата. Имеются различия в аффинности энантиомеров препарата. Основные данные приведены для цис-изомера, обладающего большей биологической активностью. ФПС также является антагонистом α -адренергических рецепторов. Он оказывает влияние на многие гормоны гипоталамо-гипофизарной системы. Например, он блокирует фактор пролактина (PIF), что приводит к увеличению секреции соответствующего гормона в гипофизе [4]. В отличие от фенотиазинов, ФПС своим действием напоминает ТЦА, хотя и не обладает антихолинергической активностью [5], а в низких дозах (от 1 до 2 мг/сут) является эффективным и хорошо переносимым препаратом с антидепрессивной и анксиолитической активностью, но противопоказан для паци-

ентов с манией. Антигистаминная активность у препарата имеется, хотя выражена слабо [6]. Фармакогенетические маркеры безопасности ФПС активно изучаются (табл. 19).

Таблица 19.

Фармакогенетические маркеры безопасности флупентиксола [7]

Ген	Вариант	Продукт	Влияние
CYP1A2	CYP1A2*1F	Цитохром CYP1A2	Носительство аллели С ассоциировано с высоким риском удлинения интервала QT
ABCB1	rs4148738 (C3435T)	Гликопротеин Р	Носителям генотипов СС и СТ необходимы более высокие дозы

Список литературы

1. Hamilton B. A., Jones P. G., Hoda A. N., Keane P. M., Majid I., Zaidis I. Flupenthixol and flvoxamine in mild to moderate depression: A comparison in general practice // *Pharmatherapeutica* 1989; 5(5): 292–297. doi:10.1007/bf03320279/
2. Ban T. A., Lehmann H. E. Thiothixene and Thioxanthenes // *Phenothiazines and Structurally Related Drugs. Advances in Biochemical and Psychopharmacology*. 1974; 9(1): 481–486. doi:10.1176/ajp.132.4.470.
3. Ehmann T. S., Delva N. J., Beninger R. J. Flupenthixol in chronic schizophrenic inpatients: a controlled comparison with haloperidol // *J ClinPsychopharmacol*, 7: 173–175. doi:10.1097/00004714-198706000-00011.
4. Fielding S., Lal H. Behavioral Actions of Neuroleptics. *Handbook of Psychopharmacology* // Springer US, 1978; 1:91–128. doi:10.1007/978-1-4613-4042-3-3.
5. Kato L., Gozsy B., Roy P. B., Trsic T. Peripheral Vascular Effects of Thioxanthenes // *Modern Trends in Pharmacopsychiatry*. 1982; 1:30–39. doi:10.1159/000387322/
6. Poeldinger W., Sieberns S. Depression-inducing and antidepressive effects of neuroleptics: experiences with flupenthixol and flupenthixol decanoate // *Neuropsychobiology*. 1983; 10: 131–136. doi:10.1159/000117999.
7. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

Хлорпромазин

Хлорпромазин (ХПМ) является производным фенотиазина [1]. ХПМ оказывает выраженное антипсихотическое, седативное, противорвотное действие. Ослабляет или полностью устраняет бред и галлюцинации, купирует психомоторное возбуждение, уменьшает тревогу, беспокойство. Препарат используется для лечения как

психотических расстройств, включая шизофрению и маниакальную фазу биполярного расстройства, так и вызванных амфетамином психотических расстройств. Препарат признан эталоном, по которому оцениваются другие АП [2]. ХПМ обладает противорвотным и гипотермическим действием, усиливает действие барбитуратов, алкоголя и анестетиков [1]. Механизм антипсихотического действия ХПМ связан с блокадой постсинаптических дофаминергических рецепторов в мезолимбических структурах головного мозга. Высокоаффинный антагонизм ХПМ к D2-рецепторам обуславливает не только терапевтический эффект, но и развитие ЭПС [3, 4]. Также оказывает антихолинергический и антигистаминергический эффекты: вызывает сухость во рту; помутнение зрения; задержку мочи; беспокойство; тремор; увеличение веса; снижение артериального давления; головокружение [5]; гиперпролактинемия [6]. Являясь адренергическим антагонистом, вызывает гипотензивный эффект, способен нарушать внутрисердечное проведение импульса, удлиняя интервал QT [7]. ХПМ в низкопороговых дозах (2,5 мг/кг) повышает концентрацию метаболитов дофамина и норадреналина [8–12]. Установлена корреляция между значениями IC₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования) для АП и их клинической активностью: чем выше сродство к дофаминергическим рецепторам, тем выше клиническая эффективность АП [13]. Кроме блокады дофаминергических рецепторов в мезолимбических структурах головного мозга, ХПМ оказывает блокирующее действие на α-адренорецепторы [14], способные связываться с холинергическими рецепторами [15, 16]. Фармакогенетические маркеры безопасности ХПМ активно изучаются (табл. 20).

Таблица 20.

Фармакогенетические маркеры безопасности хлорпромазина [17]

Ген	Белок	Вариант	Влияние
<i>CYP1A2</i>	Изофермент CYP1A2	rs762551	Носительство аллели С ассоциировано с высоким риском удлинения интервала QT
<i>DRD2</i>	Дофаминовый рецептор D2	141C Ins/Del rs1799732	Носительство аллели Del1 ассоциировано с 1) низкой эффективностью терапии; 2) более отсроченным ответом на терапию

Окончание табл. 20.

Ген	Белок	Вариант	Влияние
<i>DRD3</i>	Дофаминовый рецептор D3	Ser9Gly (rs6280)	Носительство аминокислоты Gly ассоциировано с низкой эффективностью терапии и увеличением риска развития ТД
<i>EPH2A</i>	Лафорин-фосфатаза	rs1415744	Пациенты с генотипом CC, страдающие шизофренией, могут иметь повышенную реакцию на ХПМ по сравнению с пациентами с генотипами CT и TT

Список литературы

1. Rees L. Chlorpromazine and allied phenothiazine derivatives // *Ban Medical Journal Drug Treatment of Disease*. 1960; 522–525. doi:10.1136/bmj.2.5197.522.
2. Adams C. E., Awad G. A., Rathbone J., Thornley B., Soares-Weiser K. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; doi:10.1002/14651858.cd000284.pub3.
3. Ayd, F. J., Jr.: Survey of Drug-Induced Extrapyramidal Reactions, *JAMA* 175: 1054–1060, 1961.
4. Rifkin A. Extrapyramidal side effects: a historical perspective // *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1987; 48(1):3–6. PMID 2887555.
5. Mi H., Thomas P. D., Ring H. Z., Jiang R., Sangkuhl K., Klein T. E., Altman R. B. PharmGKB summary // *Pharmacogenetics and Genomics*. 2011; 21(6):350–356. doi:10.1097/FPC.0b013e32833ee605.
6. Meites J. Clemens J. A. Hypothalamic control of prolactin secretion // *Vitamins and Hormones*. 1972; 165–221. doi:10.1016/s0083-6729(08)60796-7.
7. Gokhale S., Gulati O., Parikh H. An investigation of the adrenergic blocking action of chlorpromazine // *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. 1964; 23(3):508–520. doi:10.1111/j.1476-5381.1964.tb01606.x.
8. Carlsson A., Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain // *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 1963; 20(2):140–144. doi:10.1111/j.1600-0773.1963.tb01730.x.
9. Andén N., Roos B., Werdinius B. Effects of chlorpromazine, haloperidol, and reserpine on the levels of phenolic acids in rabbit corpus striatum // *Life Sciences*. 1964; 3(2):149–158. doi:10.1016/0024-3205(64)90196-1.
10. Prada M., Pletscher A. Acceleration of cerebral dopamine turnover by chlorpromazine // *Experientia*. 1966; 22(7):465–466. doi:10.1007/bf01900988.
11. Gey K.F., Pletscher A. Acceleration of turnover of 14C-catecholamines in rat brain by chlorpromazine // *Experientia*. 1968; 24:335–336. doi:10.1007/bf02140804.

12. Nybäck H., Sedvall G. Effect of chlorpromazine on accumulation and disappearance of catecholamines formed from tyrosine-C14 in brain // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1968; 162:294–301. PMID 5666984.

13. Seeman P., Lee T., Chau-Wong M., Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors // Nature. 1976; 261:717–719. doi:10.1038/261717a0.

14. Courvoisier S., Fournel J., Ducrot R., Kolsky, Koetchet P. (1953): Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamino-3' propyl) — 10 phénothiazine (4.560 R.P.). Archive of International Pharmacodynamics 92:305–361.

15. Mailman R., Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? // Current Pharmaceutical Design. 2010; 16(5): 488–501. doi:10.2174/138161210790361461.

16. Courvoisier S., Fournel J., Ducrot R., Kolsky, Koetchet. P (1953): Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamino-3' propyl) — 10 phénothiazine (4.560 R.P.). Archive of International Pharmacodynamics 92:305–361.

17. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ

Патофизиология — раздел медицины и биологии, изучающий закономерности возникновения, развития и исхода патологических процессов, особенности и характер динамического изменения физиологических функций при различных патологических состояниях организма.

4.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм

Одна из причин АИП — нарушение нейротрансмиттерных взаимодействий, которые регулируют сигнальные пути дофаминергической, холинергической, ГАМК-ергической, аденозинергической, эндоканнабиноидной и других систем нейротрансмиттеров. Моноаминовые (дофамин, серотонин и норадреналин) системы головного мозга играют важную роль в нормальном поведении. Предполагается, что нарушения в этих цепях задействованы в механизмах развития ряда неврологических и психических расстройств. Дофаминовая система задействована в реализации таких функций головного мозга, как локомоция, аффект и познание. Также известно, что данная система — это последняя моноаминовая система, которая формируется в ЦНС во время онтогенеза [6]. Это позволяет предположить, что она может оказывать важное стабилизирующее и интегративное влияние на нейронные цепи, и что ее нарушение может вызывать их дисфункцию [7]. Дофаминергические нейроны в черной субстанции в дорсальной ее части связаны с лимбической и кортикальной или ассоциативной системой головного мозга, а в вентральной части ассоциированы с моторикой [8].

В настоящее время выделяют несколько теорий механизмов развития АИП:

- нарушение функции дофаминовых рецепторов D2 типа (блокада дофаминовых рецепторов D2 типа, перенасыщение дофаминовых рецепторов D2 типа, «Fast-off-D2» теория);
- нарушение функции базальных ганглиев таламокортикальной моторной петли;

- нарушение функции аденозиновых рецепторов;
- блокада серонинергических рецепторов;
- холинергическая теория;
- окислительный стресс;
- нарушение обмена мелатонина;
- нарушение уровня витамина D3;
- генетическая теория.

Блокада дофаминовых рецепторов D2 типа

Рецепторы к дофамину в головном мозге состоят из рецепторов семейства D1, включающего рецепторы D1 и D5, и семейства D2, включающего рецепторы D2, D3 и D4. Все АП обладают мощной способностью блокировать дофаминовые рецепторы D2 типа. Терапевтические эффекты этих ЛС при психозах связаны с их действием на лимбическую систему, где они снижают передачу дофамина. Блокирование дофаминергических рецепторов D2 типа в стриатуме приводит к растормаживанию ГАМК- и энкефалин-содержащих нейронов стриатума в начале непрямого пути без изменения прямого пути с последующим растормаживанием субталамического ядра. Это приводит к усилению ГАМК-ергического ингибирования таламокортикальной проекции за счет облегчения тормозящей проекции из бледного шара/ретикулярной части черной субстанции. Этот путь напоминает модель нарушения моторной петли базальных ганглиев при БП [4]. Предполагается, что механизм действия АП связан с уровнем занятости дофаминового рецептора D2 типа. Это подтверждено несколькими сообщениями о том, что терапевтические дозы типичных АП блокируют рецепторы D2 в 70–89% случаев, тогда как атипичные — в 38–63% случаев [9].

Перенасыщение («забитость») стриарных дофаминергических рецепторов D2 типа

Точный механизм развития АИП до сих пор остается неизвестным, но, тем не менее, основной теорией является блокада дофаминергических рецепторов. На животных моделях зарегистрировано около 70% занятости дофаминергических рецепторов D2 на фоне терапии АП, что приводит к развитию АИП [10]. Пороговые уровни занятости этих рецепторов в стриатуме, связанные с развитием АИП, что составляет около 80%, были продемонстрированы в исследованиях с применением нейровизуализационных технологий (с помощью позитронно-

эмиссионной томографии (ПЭТ)) [11, 12]. Различия в выраженности развития АИП связаны с плотностью занятости дофаминергических рецепторов D2 типа, концентрации АП, скорости диссоциации от рецептора D2, селективности дофаминовых рецепторов в лимбической системе и стриатума и активности других рецепторов (например, серотонинергических, мускариновых) [13]. Следовательно, типичные АП в большей мере связаны с повышенным риском развития АИП, чем атипичные [13–15]. Однако такую большую занятость дофаминергических рецепторов не стоит рассматривать однозначно, так как занятость этих рецепторов не равна антагонизму. Например, атипичный АП арипипразол, который помимо дофаминовых рецепторов взаимодействует с серотонинергическими рецепторами 5-НТ1А и 5-НТ2А, редко вызывает АИП даже при коэффициенте занятости дофаминовых рецепторов >95% из-за слабого антагонистического действия на этих рецепторов [16, 17].

Влияние базальных ганглиев таламокортикальной моторной петли

Патофизиология АИП может быть связана с лекарственными изменениями в моторной цепи базальных ганглиев, вторичными по отношению к блокаде дофаминергических рецепторов [4]. Центральная дофаминергическая система состоит из мезолимбического, мезокортикального, тубероинфундибулярного и нигростриатального путей (рис. 30).

При блокаде дофаминергических рецепторов D2 в полосатом теле нейроны полосатого тела, содержащие ГАМК и энкефалин, растормаживаются, влияя на непрямой путь, что в итоге приводит к относительному снижению активности таламокортикальных цепей [4, 18]. Этот эффект может быть смягчен антихолинергической активностью АП [19, 20], что подтверждается наблюдениями, что КЗП либо в меньшей степени, либо вообще не вызывает АИП, имея высокое относительное сродство к мускариновым холинергическим рецепторам [19]. Снижение эффективных концентраций дофамина в полосатом теле также может быть вызвано сниженным выбросом дофамина в синапс [20]. ЛС, первичный механизм которых не включает прямого действия на концентрацию дофамина (вальпроевая кислота, блокаторы кальциевых каналов), могут вызывать ЭПС посредством неясных механизмов, которые способны включать модуляцию активности ГАМК или митохондриальную дисфункцию (рис. 31) [4, 20–23].

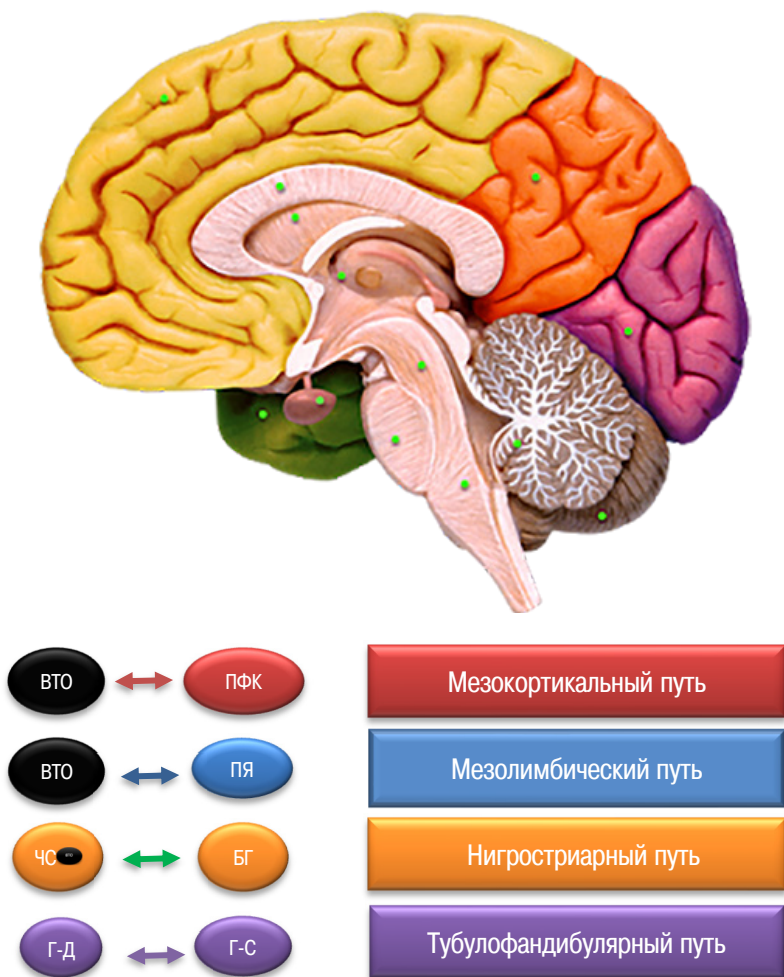


Рис. 30. Пути дофаминергической нейротрансмиссии.
 ВТО – вентральная тегментальная область; ПФК – префронтальная кора;
 ПЯ – прилежащее ядро; ЧС – черная субстанция; БГ – базальные ганглии
 (стриатум). Г-Д – гипоталамус, дугообразное ядро;
 Г-С – гипоталамус, среднее ядро
 [Вайман Е. Э. и соавт., 2021].

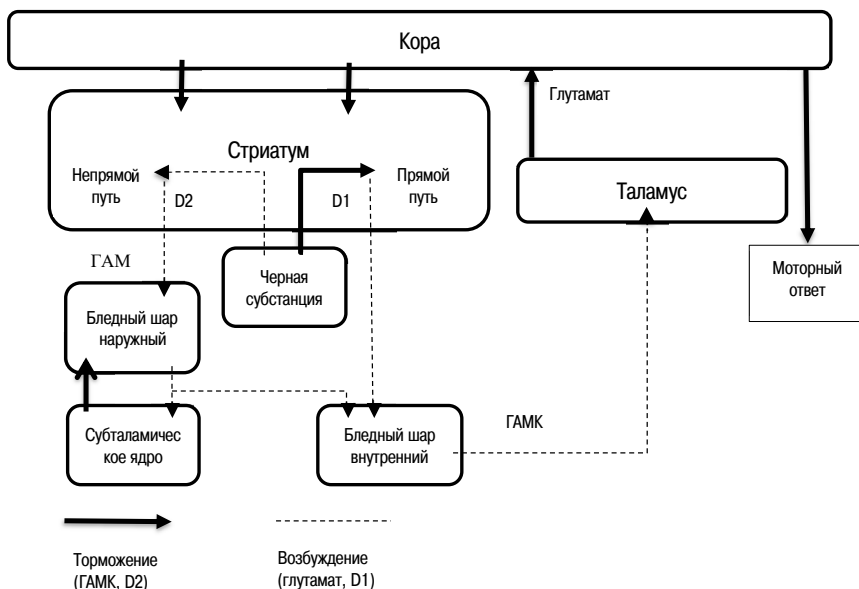


Рис. 31. Схематическая диаграмма возбуждающих и тормозных ганглиев, участвующих в развитии АИП. Дофаминергические проекции из черной субстанции оказывают возбуждающее влияние на стриатопаллидарные волокна прямого пути через дофаминовые рецепторы D1 типа, что приводит к растормаживанию таламических ядер и усилению таламокортикального возбуждения, облегчая движения, инициируемые корой. Дофамин также оказывает ингибирующее действие на стриатопаллидарные волокна непрямого пути через дофаминовые рецепторы D2 типа, что препятствует произвольным движениям за счет таламического торможения. Прямой путь также активируется глутаматергическими проекциями сенсомоторной коры, а не прямой путь — гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) [24, в модификации Вайман Е. Э. и соавт. (2021)].

«Fast-off-D2» теория

В исследованиях, посвященных изучению занятости нейронов головного мозга, было показано, что радиоактивный КЗП показывает быструю и временную занятость дофаминергических рецепторов D2, диссоциируя менее чем через 60 секунд после введения, тогда как радиоактивный галоперидол и хлорпромазин демонстрирует длительную занятость с медленной диссоциацией менее чем через 30 минут. Следовательно, атипичные АП клинически более эффективны,

обладая временной занятостью дофаминергических рецепторов D2 и быстрой диссоциацией к нормальной нейротрансмиссии дофамина (табл. 21) [25, 26].

Таблица 21.

Занятость дофаминовых рецепторов на фоне приема антипсихотиков [27, модификация Вайман Е.Э. и соавт. (2021)].

Препарат	Процент занятости рецепторов (%)		
	D2	D3	D4
Галоперидол	85	52	57
Хлорпромазин	78	62	17
Рisperидон	63–89	25–61	22–55
Оланзапин	43–89	10–55	27–80
Кветиапин	51	24	88
Клозапин	38–63	62	49–73

Роль аденозиновых рецепторов

Пурин и аденозин являются модуляторами нейрональной функции в ЦНС и периферической нервной системе, которые взаимодействуют с рядом основных нейротрансмиссерных систем, включая глутаматергическую, холинергическую, ГАМК-ергическую и дофаминергическую. Было показано, что аденозин проявляет свое биологическое действие через пуринергические рецепторы, связанные с G-белком класса P1. На основе их фармакологии, механизмов передачи сигнала и гомологии аминокислотных последовательностей класс рецепторов P1 подразделяется на четыре подтипа рецепторов: A1, A2A, A2B и A3 [28]. Рецепторы к аденозину A2A типа высоко экспрессируются ГАМК-ергическими нейронами в стриатуме, бледном шаре и обонятельной луковице [29] и локализованы совместно с дофаминергическими рецепторами D2 в базальных ганглиях на энкефалин-экспрессирующих выходных нейронах непрямого пути, ведущего в бледный шар и черную субстанцию [30, 31], и связаны с дофаминергическими нигростриарным и мезолимбическим нейрональными путями [32]. Аденозинергические A2A- и дофаминергические D2-рецепторы имеют реципрокные антагонистические взаимодействия, которые регулируют ГАМК-ергические нейроны [33, 34]. Большинство исследований свидетельствует о том, что активация аденозинергического рецептора A2A непрямым путем противостоит

действию активации дофаминергических рецепторов D2 посредством внутримембранного взаимодействия, тогда как стимуляция D2-рецепторов ингибирует индуцированную рецептором A2A активацию аденилатциклазы [33]. Стимуляция аденозинергических рецепторов A2A способствует высвобождению ГАМК, тогда как стимуляция дофаминергических рецепторов D2 подавляет высвобождение ГАМК в бледном шаре и наоборот [34, 35]. Имеются данные, что эти рецепторы могут действовать, как синергисты, при этом активация дофаминергических рецепторов D2 усиливает эффекты аденозинергических рецепторов A2A при определенных обстоятельствах. Например: наличие определенных изоформ аденилатциклазы; прерывание предыдущего длительного воздействия агонистов дофаминергических рецепторов D2 [33]. В исследовании Parsons B. и соавт. (1995) было показано, что длительный прием ГПД активирует аденозинергические рецепторы A2A в полосатом теле крысы. Эффект ГПД был селективен в отношении рецепторов A2A по сравнению с другими подтипами аденозинергических рецепторов. Примечательно, что атипичные АП не влияли на плотность рецепторов A2A в этом исследовании [36]. Антагонисты аденозинергических рецепторов A2A подавляют двигательные нарушения, такие как катаlepsия, локомоция, вызванные антагонистами дофамина [37, 38]. Антагонисты аденозинергических рецепторов A2A эффективны в облегчении мышечной ригидности и тремора при паркинсонизме (рис. 32) [15, 39, 40].

Блокада серотонинергической системы

Серотонинергическая система играет решающую роль в регуляции разнообразных физиологических функций нервной системы, включая психоэмоциональные, когнитивные, сенсомоторные и вегетативные функции [41–43]. Серотонинергическая нейротрансмиссия опосредуется несколькими рецепторами 5-НТ, которые подразделяются на 7 семейств (от 5-НТ1 до 5-НТ7), состоящих как минимум из 14 подтипов (5-НТ1А, 1В, 1D, 1Е, 1F, 5-НТ2А, 2В, 2С, 5-НТ3, 5-НТ4, 5-НТ5А, 5В, 5-НТ6 и 5-НТ7) [44, 45]. Серотонинергические рецепторы 5-НТ1Е, 5-НТ1F и 5-НТ5 связаны с Gi/o белком и ингибируют активность аденилатциклазы, образование цАМФ и активность протеинкиназы А (РКА). 5-НТ2А, 5-НТ2В и 5-НТ2С рецепторы связаны с Gq-белком и увеличивают оборот фосфатидилинозитола (PI) за счет активации фосфолипазы С, которая, следовательно, стимулирует протеинкиназу С- и Ca²⁺/кальмодулин-каскады. Рецепторы

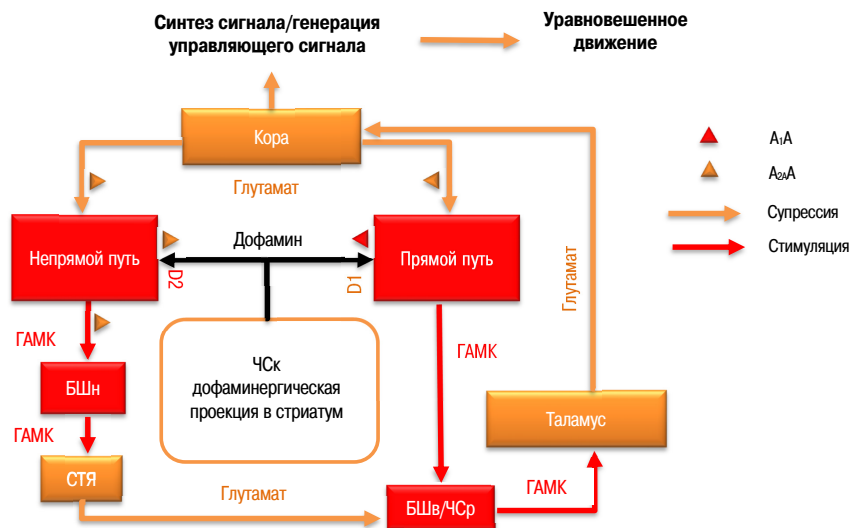


Рис. 32. Распределение аденозиновых рецепторов A1 и A2A в мозге человека [28]. БШн – бледный шар наружный; БШв – бледный шар внутренний; СТЯ – субталамическое ядро; ЧСр – черная субстанция, ретикулярная часть; ЧСк – черная субстанция, компактная часть.

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

[28, в модификации Вайман Е. Э. и соавт. (2021)].

5-НТ4, 5-НТ6 и 5-НТ7 сопряжены с Gs-белком и активируют аденилатциклазу и РКА [43–45]. Рецепторы 5-НТ1A локализируются в ядре шва, гиппокампе, миндалевидном теле и боковой перегородке. Рецепторы 5-НТ1A также экспрессируются в коре головного мозга, базальных ганглиях (полосатое тело) и промежуточном мозге (таламус и гипоталамус) от низкой до умеренной плотности [41, 46, 47]. Они ингибируют активность аденилатциклазы, что приводит к ингибированию каскада цАМФ-РКА. Кроме того, рецепторы 5-НТ1A активируют управляемые G-белком внутренне выпрямляющие калиевые каналы (GIRK), которые гиперполяризуют нейроны-мишени и подавляют их активность [41, 43–45]. Несколько исследований показали, что активация 5-НТ1A рецепторов обладает протективным действием в отношении развития ЭПС на фоне приема АП на животных моделях [48–54]. Рецепторы 5-НТ2A и 5-НТ2C высоко экспрессируются в коре головного мозга, обонятельном бугорке и лимбической системе (прилежащее ядро, гиппокамп), базальных ганглиях (полосатое тело и черная субстанция). Антагонисты 5-НТ2A/2C рецепторы

ослабляют вызванные АП-индуцированный ЭПС у пациентов с БП [55–57] за счет повышения уровня высвобождаемого АЦХ, метаболизма дофамина и экспрессии белка Fos в стриатуме [56].

Рецепторы 5-НТЗ составляют гетеропентамер, состоящий из субъединиц от 5-НТЗА до 5-НТЗЕ и функционируют как катион (Na^+ , K^+ и Ca^{2+})-проницаемые каналы [44, 58]. Следовательно, активация рецепторов 5-НТЗ деполяризует постсинаптические мембраны и возбуждает нейроны-мишени. 5-НТЗ-рецепторы расположены в нервных окончаниях различных нейронов и модулируют высвобождение нейротрансмиттеров (АЦХ, глутамата, ГАМК и дофамина). Клинические исследования также показали, что антагонисты 5-НТЗ рецепторов значительно снижают частоту и тяжесть АП-индуцированного ЭПС (например, акатизия и АИП) у пациентов с хронической шизофренией [59–60]. Однако недавнее исследование показало, что 5-НТЗ рецепторы не изменяют активность холинергических интернейронов в полосатом теле [61]. Таким образом, функциональные механизмы 5-НТЗ рецепторов в развитии АП-индуцированного ЭПС до конца не изучены.

Рецепторы 5-НТ6 преимущественно экспрессируются в головном мозге, в частности в базальных ганглиях (полосатое тело и прилежащее ядро), лимбической системе (обонятельные бугорки и гиппокамп) и коре головного мозга [44]. По результатам клинических исследований антагонисты 5-НТ6 рецепторов также обладают протективным свойством в отношении развития АП-индуцированного ЭПС [62, 63]. Снижение частоты развития и тяжести ЭПС на фоне назначения антагонистов 5-НТ6 было дополнительно подтверждено электрофизиологическим исследованием [61], отражающим снижение активации ацетилхолинергических нейронов полосатого тела. Это снижает частоту вероятности развития АП-индуцированного ЭПС (рис. 33) [64].

Агонист 5-НТ_{1А}-серотонинергических рецепторов может улучшить экстрапирамидные двигательные расстройства, стимулируя как постсинаптические, так и пресинаптические рецепторы 5-НТ_{1А}. Стимуляция постсинаптических 5-НТ_{1А}-рецепторов снижает активность нейронов стриатума непосредственно за счет гиперполяризации ГАМК-ергических медиальных шиповидных нейронов или косвенно путем ингибирования ацетилхолинергических интернейронов в стриатуме, что приводит к уменьшению АП-индуцированного ЭПС. Микроинъекция агониста 5-НТ_{1А} в кору головного мозга также снижает активность нейронов стриатума путем ингибирования

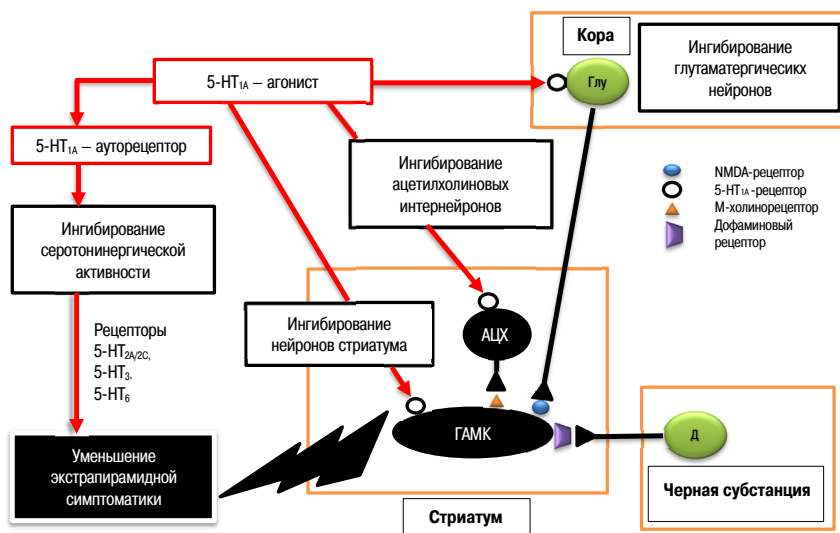


Рис. 33. Механизмы действия агониста 5-HT_{1A} при модуляции экстрапирамидных двигательных расстройств [64, в модификации Вайман Е. Э. и соавт. (2021)].

глутаматергических кортико-стриарных нейронов. Кроме того, стимуляция пресинаптических 5-HT_{1A} ауторецепторов подавляет серотонинергические нейронные активности в ядрах шва и тем самым ослабляет функции рецепторов 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃ и 5-HT₆, что приводит к уменьшению экстрапирамидных двигательных нарушений.

Холинергическая теория

Желаемая блокада мезолимбических путей приводит к одновременному ингибированию дофаминергических рецепторов D2 в черной субстанции, в результате чего развивается АИП. Холинергические интернейроны в базальных ганглиях уравнивают дофаминергическую активность. Соответственно при БП и АИП, когда равновесие нарушается из-за дегенерации дофаминергических нейронов, наблюдается относительное преобладание холинергической активности. Таким образом, патогенез при АИП можно рассматривать как недостаточность дофаминергической активности, так и как относительное повышение холинергической активности. Исходя из этой теории, холинергические препараты также могут назначаться

пациентам с целью восстановления баланса дофаминергической и холинергической систем [65] при развитии АП-индуцированного ЭПС, прежде всего АИП.

Мелатониновая теория

Мелатонин взаимодействует с 5-НТ2-рецепторами и способен регулировать активность дофамина. В более высоких концентрациях мелатонин действует как антагонист 5-НТ2-серотонинергических рецепторов и приводит к увеличению дофаминергической активности, тогда как при физиологических концентрациях мелатонин снижает дофамин, действуя как агонист. Эти модулирующие эффекты мелатонина на активность дофамина могут объяснять циркадные изменения активности дофамина [66, 67] и циркадные изменения клинического течения у пациентов с шизофренией на терапии АП, у которых можно ожидать снижение выраженности симптомов в ночное время суток [68].

Исследования на животных свидетельствуют о том, что АП нарушают секрецию мелатонина. У крыс АП резко увеличивают уровни мелатонина в пинеальной железе и плазме крови [69]. Точно так же у людей уровни мелатонина в плазме крови повышаются во время терапии АП [70]. В результате антагонизма серотонинергических рецепторов 5-НТ2 за счет высоких концентраций мелатонина активность дофамина будет увеличиваться, тем самым противодействуя блокаде дофаминергических рецепторов, вызванной АП.

Таким образом, взаимодействие между снижением активности дофамина на фоне приема АП и протективным действием терапевтических концентраций мелатонина на функции дофамина в виде его повышения может частично объяснять задержку антипсихотических эффектов на терапии АП, отсроченное появление АИП и, возможно, регресс АИП во время лечения АП. Но поскольку длительный прием АП (в течение более 6 месяцев) может в итоге повредить клетки пинеальной железы [71], можно ожидать, что секреция мелатонина уменьшится, что будет способствовать НР на фоне приема АП. В подтверждение этой теории описаны клинические случаи, где у пациентов с наличием факторов риска АИП, связанных с пониженной секрецией мелатонина (пожилой возраст, женщины в периоде постменопаузы, депрессия [72] в анамнезе), чаще развивался АИП [73–76].

Теория окислительного стресса

Окислительный стресс может играть важную роль в патогенезе АИП, связанного с деятельностью дофаминергической системы. С одной стороны, оксидативный стресс повреждает клеточные структуры, а с другой стороны, его компоненты действуют как вторичные мессенджеры в формировании регулирующих функций головного мозга. Оксид азота (NO) является одним из свободных радикалов, регулирующих различные пути клеточного сигнала и участие в развитии окислительного стресса [77]. Ингибирование NO-синтазы снижает активность фермента на 80%, вследствие чего образуются первичные и вторичные продукты перекисного окисления липидов (конъюгированные диены (CD) и триены (CT), малоновый диальдегид (MDA) и основания Шиффа (SB)). По данным исследования Dolgo-Saburov V. B. и соавт. (2012), наблюдалось значительное увеличение концентрации CD и CT после блокады дофаминергических рецепторов D2 на фоне приема АП в исследуемых структурах ЦНС. Накопление MDA и SB также свидетельствует о развитии оксидативного стресса и его поддержании после снижения активности NO-синтазы [78].

ГПД-индуцированный паркинсонизм связан с повышенным уровнем метаболита ГПД — пиридиния, который токсичен для дофаминергических нейронов [79, 80]. Этот токсический метаболит может локально продуцироваться в головном мозге [81]. На фоне терапии ГПД увеличивается окислительный метаболизм в головном мозге [82], снижается фосфорилирование Akt (протеинкиназа B), что приводит к активации каспазы-3 [83]. ГПД изменяет экспрессию фактора транскрипции NF- κ B (Nuclear factor kappa B) в черной субстанции, который влияет непосредственно на окислительный стресс [84] и играет роль в активации нескольких генов, участвующих в иммунной и воспалительной системах [85].

Роль витамина D3

Рецептор витамина D3 (VDR) — широко распространенный стероидный рецептор, который локализован в головном мозге и высококонцентрирован в пигментированном нигростриарном тракте и моторной коре [86, 87]. Предполагается, что он причастен к синтезу меланина, стабильности цитоскелета и контролю кальция в моторной области [88]. Косвенно был описан контроль уровня кальция

и его эффектов при ингибировании NMDA-рецепторов (NMDAR) в устранении эксайтотоксичности *in vitro* и *in vivo* [89, 90]. Кроме того, усиление NMDAR участвует в эксайтотоксичности глутамата, дегенерации в нигростриатном тракте и моторной коре за счет увеличения поступающего внутрь кальциевого тока, который повышает церебральный кальций и вызывает эксайтотоксичность [89]. Активация VDR его агонистами и ингибирование NMDAR *in vitro* снижает токсичность кальция и стабилизирует микротрубочки, таким образом предотвращая эксайтотоксичность и синаптическую денервацию [91–93]. Уменьшение обратимости корковой дегенерации (синдрома паркинсонизма) на фоне приема кальция, опосредованного VDR и NMDAR, все еще относительно не изучено [94].

Потенцирование VDR и ингибирование NMDAR снижают уровень токсичности в коре головного мозга за счет улучшения нейронального метаболизма, количества глии и цитоскелета для поддержки синаптической функции, таким образом увеличиваются нервная активность и моторно-когнитивные функции.

АП вызывают синаптическую денервацию через кальций-зависимую деполимеризацию микротрубочек в мотонейронах [95]. Кроме того, это увеличивает активацию глии и клеток, создавая серию событий аналогично воспалению [96, 97]. АИП может быть результатом антагонизма дофаминергических рецепторов D2, вследствие чего происходит индукция окислительного стресса и усиливается продукция свободных радикалов (ROS) [98], за счет чего увеличивается концентрация ионов кальция как внутриклеточно, так и внеклеточно [99, 100]. Такое накопление ионов кальция приводит к коллапсу микротрубочек и чрезмерному фосфорилированию тау-белка, связанного с микротрубочками, участвующего в стабилизации структуры аксонов и дендритов в ЦНС [101, 102]. Недавние исследования установили взаимодействие между повышенным содержанием кальция, аутофагией и синаптической денервацией в патогенезе развития синдрома паркинсонизма [89, 90, 103]. Повышенная концентрация кальция и глутамата в сочетании с низкой концентрацией уровня активного метаболита витамина D3 в сыворотке крови ассоциирована с риском развития паркинсонизма, включая АИП, и другими нейродегенеративными заболеваниями [104–106].

Генетическая теория

Роль генетических факторов риска в механизмах развития АИП [107] изучается более 40 лет. Она была подтверждена также и более поздними исследованиями [108–110]. Индивидуальные различия в восприимчивости к ГПД-индуцированным АИП были объяснены индивидуальной фармакокинетической вариабельностью, ассоциированной с носительством ОНВ-генов *CYP3A4* и *CYP3A5*, что влияет на метаболизм ГПД до его метаболита пиридиния. Токсичность, связанная с пиридинием у пациентов, получавших ГПД, может усиливаться у многих пациентов на терапии несколькими психоактивными препаратами, такими как антидепрессанты, потому что большинство антидепрессантов взаимодействуют с этой системой [85, 111].

Список литературы

1. Miller L. G., Jankovic J. Neurologic approach to drug-induced movement disorders: a study of 125 patients. *South Med J.* 1990; 83(5):525–532. doi: 10.1097/00007611-199005000-00011. PMID: 1971459,
2. Sethi K. D. Movement disorders induced by dopamine blocking agents. *Semin Neurol.* 2001; 21(1):59–68. doi: 10.1055/s-2001-13120. PMID: 11346026.
3. Esper C. D., Factor S. A. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord.* 2008; 23(3):401–404. doi: 10.1002/mds.21854. PMID: 18067180.
4. Shin H. W., Chung S. J. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol.* 2012; 8(1): 15–21. doi: 10.3988/jcn.2012.8.1.15. PMID: 22523509.
5. Caroff S. N., Hurford I., Lybrand J., Campbell E. C. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. *Neurol Clin.* 2011; 29(1):127–148, viii. doi: 10.1016/j.ncl.2010.10.002. PMID: 21172575.
6. Lauder J. M., Bloom F. E. Ontogeny of monoamine neurons in the locus coeruleus, Raphe nuclei and substantia nigra of the rat. I. Cell differentiation. *J Comp Neurol.* 1974; 155(4):469–481. doi: 10.1002/cne.901550407. PMID: 4847734.
7. Grace A. A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci.* 2016; 17(8):524–532. doi: 10.1038/nrn.2016.57. PMID: 27256556.
8. Lynd-Balta E., Haber S. N. The organization of midbrain projections to the striatum in the primate: sensorimotor-related striatum versus ventral striatum. *Neuroscience.* 1994; 59(3):625–640. doi: 10.1016/0306-4522(94)90182-1. PMID: 7516506.
9. Nyberg S., Dencker S. J., Malm U. et al. D(2)- and 5-Ht(2) receptor occupancy in high-dose neuroleptic-treated patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1998; 1: 95–101. Doi:10.1017/S1461145798001229. PMID: 11281952.
10. Crocker A. D., Hemsley K. M. An animal model of extrapyramidal side effects induced by antipsychotic drugs: relationship with D2 dopamine receptor occupancy.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2001; 25:573–590. doi: 10.1016/s0278-5846(00)00176-7. PMID: 11370998.

11. Farde L., Nordstrom A. L., Wiesel F. A., *et al.* Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry. 1992; 49:538–544. doi:10.1001/archpsyc.1992.01820070032005. PMID: 1352677.

12. Scharrer J., Tatsch K., Schwarz J. *et al.* D2-dopamine receptor occupancy differs between patients with and without extrapyramidal side effects. Acta Psychiatr Scand 1994; 90:266–268. doi: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb01591.x. PMID: 7831996.

13. Haddad P. M., Dursun S. M. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. Hum Psychopharmacol. 2008; 23(suppl 1):S15–S26. doi: 10.1002/hup.918. PMID: 18098217.

14. Margolese H. C., Chouinard G., Kolivakis T. T. *et al.* Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction. Can J Psychiatry. 2005; 50:541–547. doi: 10.1177/070674370505000907. PMID: 16262110.

15. Kulisevsky J., Poyurovsky M. Adenosine A2A-receptor antagonism and pathophysiology of Parkinson's disease and drug-induced movement disorders. Eur Neurol. 2012; 67(1):4–11. doi: 10.1159/000331768.

16. Grunder G., Carlsson A., Wong D. F. Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. Arch. Gen. Psychiatry. 2003; 60(10): 974–977. doi: 10.1001/archpsyc.60.10.974. PMID: 14557141.

17. Sharma A., Sorrell J. H. Aripiprazole-induced parkinsonism. Int. Clin. Psychopharmacol. 2006; 21(2):127–129. doi: 10.1097/01.yic.0000185025.40656.30. PMID: 16421466.

18. Gunne L. M., Andrén P. E. An animal model for coexisting tardive dyskinesia and tardive parkinsonism: a glutamate hypothesis for tardive dyskinesia. Clin Neuropharmacol. 1993; 16(1):90–95. doi: 10.1097/00002826-199302000-00012. PMID: 8093682.

19. Snyder S., Greenberg D., Yamamura H. I. Antischizophrenic drugs and brain cholinergic receptors. Affinity for muscarinic sites predicts extrapyramidal effects. Arch Gen Psychiatry. 1974; 31(1):58–61. doi:10.1001/archpsyc.1974.01760130040006. PMID: 4152054.

20. Susatia F., Fernandez H. H. Drug-induced parkinsonism. Curr Treat Options Neurol. 2009; 11(3):162–169. doi: 10.1007/s11940-009-0019-3. PMID: 19364450.

21. 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. PMID: 30027457.

22. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе антипсихотик-индуцированной tardивной дискинезии. Бюллетень сибирской медицины. 2019; 18(4):169–184. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-169-184>

23. Ossowska K. Neuronal basis of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects. Pol. J. Pharmacol. 2002; 54:299–312. PMID: 12523484.

24. *Powell A, Gallur L, Koopowitz L, et al.* Parkinsonism in the psychiatric setting: an update on clinical differentiation and management. *BMJ Neurology Open* 2020; 2: e000034. doi:10.1136/bmjno-2019-000034.
25. *Kapur S., Seeman P.* Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:360–369. doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.360. PMID:11229973.
26. *Hirose G.* (2006). Drug induced parkinsonism. *Journal of Neurology*. 2006; 253(S3), iii22–iii24. doi:10.1007/s00415-006-3004-8.
27. *Bohlega S. A., Al-Foghom N. B.* Drug-induced Parkinson's disease. A clinical review. *Neurosciences (Riyadh)*. 2013; 18(3):215–221. PMID: 23887211.
28. *Kulisevsky J., Poyurovsky M.* Adenosine A2A-Receptor Antagonism and Pathophysiology of Parkinson's Disease and Drug-Induced Movement Disorders. *European Neurology*. 2012; 67(1):4–11. doi:10.1159/000331768.
29. *Sebastiao A. M., Ribeiro J. A.* Adenosine receptors and the central nervous system. *Handb Exper Pharmacol*. 2009; 193:471–534. doi: 10.1007/978-3-540-89615-9_16. PMID: 19639292.
30. *Jenner P., Mori A., Hauser R., et al.* Adenosine, adenosine A 2A antagonists, and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15:406–413. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.12.006. PMID: 19446490.
31. *Hettinger B. D., Lee A., Linden J., Rosin D. L.* Ultrastructural localization of adenosine A2A receptors suggests multiple cellular sites for modulation of GABAergic neurons in rat striatum. *J Comp Neurol*. 2001; 431:331–346. doi: 10.1002/1096-9861(20010312)431:3<331::aid-cne1074>3.0.co;2-w. PMID: 11170009.
32. *Varty G. B., Hodgson R. A., Pond A. J., et al.* The effects of adenosine A2A receptor antagonists on haloperidol-induced movement disorders in primates. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 200(3):393–401. doi: 10.1007/s00213-008-1214-8.
33. *Müller C. E., Ferre S.* Blocking striatal adenosine A2A receptors: a new strategy for basal ganglia disorders. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2007; 2:1–21. doi: 10.2174/157488907779561772. PMID: 18221214.
34. *Dayne M. R., Larson G., Orona R. A., Zahniser N. R.* Opposing actions of adenosine A2a and dopamine D2 receptor activation on GABA release in the basal ganglia: evidence for an A2a/D2 receptor interaction in globus pallidus. *Synapse*. 1996; 22:132–138. doi: 10.1002/(SICI)1098-2396(199602)22:2<132::AID-SYN6>3.0.CO;2-E. PMID: 8787129.
35. *Ferre S., Fredholm B. B., Morelli M. et al.* Adenosine-dopamine receptor-receptor interactions as an integrative mechanism in the basal ganglia. *Trends Neurosci*. 1997; 20:482–487. doi: 10.1016/s0166-2236(97)01096-5. PMID: 9347617.
36. *Parsons B., Togasaki D. M., Kassir S., Przedborski S.* Neuroleptics up-regulate adenosine A 2a receptors in rat striatum: implications for the mechanism and the treatment of tardive dyskinesia. *J Neurochem*. 1995; 65:2057–2064. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.65052057.x. PMID: 7595490.
37. *Bishnoi M., Chopra K., Kulkarni S. K.* Involvement of adenosinergic receptor system in an animal model of tardive dyskinesia and associated behavioural, biochemical and neurochemical changes. *Eur J Pharmacol*. 2006; 552:55–66. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.09.010. PMID: 17064683.

38. *Bishnoi M., Chopra K., Kulkarni S. K.* Theophylline, adenosine receptor antagonist prevents behavioral, biochemical and neurochemical changes associated with an animal model of tardive dyskinesia. *Pharmacol Rep.* 2007; 59:181–191. PMID: 17556796.
39. *Wardas J., Konieczny J., Lorenc-Koci E.* SCH 58261, an A(2A) adenosine receptor antagonist, counteracts parkinsonian-like muscle rigidity in rats. *Synapse* 2001; 41:160–171. doi: 10.1002/syn.1070. PMID: 11400182.
40. *Salamone J. D., Betz A. J., Ishiwari K. et al.* Tremorolytic effects of adenosine A2A antagonists: implications for parkinsonism. *Front Biosci.* 2008; 13:3594–3605. doi: 10.2741/2952. PMID: 18508458.
41. *Roth B. L.* Multiple serotonin receptors: clinical and experimental aspects. *Ann. Clin. Psychiatry.* 194; 6:67–78. doi: 10.3109/10401239409148985. PMID: 7804391.
42. *Baumgarten H. G., Grozdanovic Z.* Psychopharmacology of central serotonergic systems. *Pharmacopsychiatry.* 1995; 28(Suppl. 2):73–79. doi: 10.1055/s-2007-979623. PMID: 8614704.
43. *Ohno Y.* Therapeutic role of 5-HT1A receptors in the treatment of schizophrenia and Parkinson's disease. *CNS Neurosci. Ther.* 2011; 17:58–65. doi: 10.1111/j. 1755-5949.2010.00211.x. PMID: 21091640.
44. *Barnes N. M., Sharp T.* A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology.* 1999; 38:1083–1152. doi: 10.1016/s0028-3908(99)00010-6. PMID: 10462127.
45. *Ohno Y., Tatara A., Shimizu S., Sasa M.* Management of cognitive impairments in schizophrenia: the therapeutic role of 5-HT receptors. *Schizophrenia Research: Recent Advances.* (Sumiyoshi T. ed.), Nova Science Publishers, Inc., New York. 2012. pp. 321–335.
46. *Ohno Y, Shimizu S, Imaki J, Masui A, Tatara A.* Management of antipsychotic-induced extrapyramidal motor disorders: Regulatory roles of the serotonergic nervous system. *Antipsychotic Drugs: Pharmacology, Side Effects and Abuse Prevention.* (Schwartz T. L, Topel M, Menga J. L. eds.), Nova Science Publishers, Inc. New York. 2013. PP. 219–234.
47. *Pucadyil T. J., Kalipathapu S., Chattopadhyay A.* The serotonin1A receptor: a representative member of the serotonin receptor family. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2005; 25:553–580. doi: 10.1007/s10571-005-3969-3. PMID: 16075379.
48. *Neal-Beliveau B. S., Joyce J. N., Lucki I.* Serotonergic involvement in haloperidol-induced catalepsy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 265:207–217. PMID: 8386235.
49. *Wadenberg M. L., Young K. A., Richter J. T., Hicks P. B.* Effects of local application of 5-hydroxytryptamine into the dorsal or median raphe nuclei on haloperidol-induced catalepsy in the rat. *Neuropharmacology.* 1999; 38:151–156. doi: 10.1016/s0028-3908(98)00162-2. PMID: 10193906.
50. *Mignon L., Wolf W. A.* Postsynaptic 5-HT1A receptors mediate an increase in locomotor activity in the monoamine-depleted rat. *Psychopharmacology.* 2002; 163: 85–94. doi: 10.1007/s00213-002-1121-3. PMID: 12185404.
51. *Ohno Y., Shimizu S., Imaki J.* Evaluation of the antibradykinetic actions of 5-HT1A agonists using the mouse pole test. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol.*

Psychiatry. 2008; 32:1302–1307. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.04.005. PMID: 18495311.

52. Ohno Y., Shimizu S., Imaki J. Anticataleptic 8-OH-DPAT preferentially counteracts with haloperidol-induced Fos expression in the dorsolateral striatum and the core region of the nucleus accumbens. *Neuropharmacology*. 2008; 55:717–723. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.06.005. Epub 2008 Jun 10. PMID: 18585397.

53. Ohno Y., Shimizu S., Imaki J. Effects of tandospirone, a 5-HT_{1A} agonistic anxiolytic agent, on haloperidol-induced catalepsy and forebrain Fos expression in mice. *J. Pharmacol. Sci.* 2009; 109:593–599. doi: 10.1254/jphs.08313fp. PMID: 19352073.

54. Shimizu S., Tatara A., Imaki J., Ohno Y. Role of cortical and striatal 5-HT_{1A} receptors in alleviating antipsychotic-induced extrapyramidal disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2010; 34:877–881. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.04.005. PMID: 20398719.

55. Meltzer H. Y. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr. Bull.* 1991; 17:263–287. doi: 10.1093/schbul/17.2.263. PMID: 1679253.

56. Ohno Y., Ishida-Tokuda K., Ishibashi T. Potential role of 5-HT₂ and D₂ receptor interaction in the atypical antipsychotic action of the novel succinimide derivative, perospirone. *Pol. J. Pharmacol.* 1997; 49:213–219. PMID: 9437764.

57. Kapur S., Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu. Rev. Med.* 2001; 52:503–517. doi: 10.1146/annurev.med.52.1.503. PMID: 11160792.

58. Livesey M. R., Cooper M. A., Deeb T. Z. Structural determinants of Ca²⁺ permeability and conduction in the human 5-hydroxytryptamine type 3A receptor. *J. Biol. Chem.* 2008; 283:19301–19313. doi: 10.1074/jbc.M802406200. PMID: 18474595.

59. Zhang Z. J., Kang W. H., Li Q. Beneficial effects of ondansetron as an adjunct to haloperidol for chronic, treatment-resistant schizophrenia: a double-blind, randomize, placebo-controlled study. *Schizophr. Res.* 2006; 88:102–110. doi: 10.1016/j.schres.2006.07.010. PMID: 16959472.

60. Akhondzadeh S., Mohammadi N., Noroozian M., et al. Added ondansetron for stable schizophrenia: a double blind, placebo controlled trial. *Schizophr. Res.* 2009; 107:206–212. doi:10.1016/j.schres.2008.08.004. Epub 2008 Sep 13. PMID: 18789844.

61. Bonsi P., Cuomo D., Ding J., et al. Endogenous serotonin excites striatal cholinergic interneurons via the activation of 5-HT_{2C}, 5-HT₆, and 5-HT₇ serotonin receptors: implications for extrapyramidal side effects of serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32:1840–1854. doi:10.1038/sj.npp.1301294. PMID: 17203014.

62. Ohno Y., Imaki J., Mae Y. Serotonergic modulation of extrapyramidal motor disorders in mice and rats: role of striatal 5-HT₃ and 5-HT₆ receptors. *Neuropharmacology*. 2011; 60:201–208. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.08.019. PMID: 20813116.

63. Tatara A., Shimizu S., Shin N. et al. Modulation of antipsychotic-induced extrapyramidal side effects by medications for mood disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2012; 38:252–259. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.04.008. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22542492.

64. Ohno Y., Shimizu S., Tokudome K. Pathophysiological roles of serotonergic system in regulating extrapyramidal motor functions. *Biol Pharm Bull.* 2013; 36(9): 1396–1400. doi: 10.1248/bpb.b13-00310. PMID: 23995648. doi: 10.1248/bpb.b13-00310. PMID: 23995648
65. Ebmeier K. P., O'Brien J. T., Taylor J.-P. *Psychiatry of Parkinson's Disease*. Advances in Biological Psychiatry. 2012; 12 DOI: 10.1159/isbn. 978-3-8055-9801-9.
66. Naber D., Wirz-Justice A., Kafka M. S. Seasonal variations in the endogenous rhythms of dopamine receptor binding in the rat striatum. *Biological Psychiatry.* 1981; 16: 831–839. PMID: 7295843.
67. Naber D., Wirz-Justice A., Kafka M. S. Chronic fluphenazine treatment modifies circadian rhythms of neurotransmitter receptor binding in the rat. *Journal of Neural Transmission.* 1982; 55:277–288. DOI: 10.1007/BF01243449
68. Brown W. A., Herz L. R. Response to neuroleptic drugs as a device for classifying schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 1989; 15:123–129. doi: 10.1093/schbul/15.1.123. PMID: 2566199.
69. Gaffori O., Geffard M., Van Ree J. M. des-Tyr'-gamma-endorphin and haloperidol increase pineal gland melatonin levels in rats. *Peptides.* 1983; 4:393–395. doi: 10.1016/0196-9781(83)90152-3. PMID: 6634474.
70. Smith J. A., Mee T. J. X., Barnes J. D. Increased serum melatonin levels in chlorpromazine-treated psychiatric patients. *Journal of Neural Transmission.* 1978; 13(supp): 397.
71. Horita N., Ishii T., Moroji T. Effects of long-term administration of chlorpromazine on the pineal gland of rats. *Acta Neuropathologica.* 1978; 42:49–52. doi: 10.1007/BF01273266. PMID: 654878.
72. Ayd F. U. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *Journal of the Americcm Medical Association.* 1961; 175:1054–1060. doi: 10.1001/jama.1961.03040120016004. PMID: 13685365.
73. Sack R. L., Lewy A. J., Erb D. L., et al. Human melatonin production decreases with age. *Journal of Pineal Research.* 1986; 3: 379–388. doi:10.1111/j.1600-079x.1986.tb00760.x. PMID: 3783419.
74. Miles A., Philbrick D. R. S. Melatonin and Psychiatry. *Biological Psychiatry.* 1988; 23:405–425. doi: 10.1016/0006-3223(88)90291-0. PMID: 3277676.
75. Trentini G. P., De Gaetani C. F., Criscuolo M., et al. Pineal calcification in different physiopathological conditions in humans. In: Trentini, G. P., De Gaetani, C. & Pevet, P. (eds). *Fundamentals and clinics in pineal research*. New York: Raven Press. 1987. PP. 291–304.
76. Sandyk R., Kay S. R., Gillman M. A. The role of melatonin in the antipsychotic and motor-side effects of neuroleptics: a hypothesis. *Int J Neurosci.* 1992; 64(1–4): 203–207. doi: 10.3109/00207459209000546. PMID: 1364141.
77. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: Наука/Интерпериодика, 2001, 343 с.
78. Dolgo-Saburov V. B., Dagaev S. G., Kubarskaya L. G., Solovjeva N. E. The role of the nitric oxide generation system in neuroleptic-induced Parkinsonism. *Dokl Biol Sci.* 2012; 444–1446. doi: 10.1134/S0012496612030052. PMID: 22760610.

79. *Iwahashi K., Anemo K., Nakamura K. et al.* Analysis of the metabolism of haloperidol and its neurotoxic pyridinium metabolite in patients with drug-induced parkinsonism. *Neuropsychobiology*. 2001; 44(3):126–128. doi: 10.1159/000054931. PMID: 11586051.
80. *Ulrich S., Sandmann U., Genz A.* Serum concentrations of haloperidol pyridinium metabolites and the relationship with tardive dyskinesia and parkinsonism: a cross-section study in psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry*. 2005; (4):171–177. doi: 10.1055/s-2005-871240. PMID: 16025420.
81. *Usuki E., Bloomquist J. R., Freeborn E. et al.* Metabolic studies on haloperidol and its tetrahydropyridinyl dehydration product (HPTP) in C57BL/6 mouse brain preparations. *Neurotox. Res.* 2002; 4(1):51–58. doi: 10.1080/10298420290007628. PMID: 12826493.
82. *Reinke A., Martins M. R., Lima M. S. et al.* Haloperidol and clozapine, but not olanzapine, induces oxidative stress in rat brain. *Neurosci. Lett.* 2004; 372(1–2):157–160. doi: 10.1016/j.neulet.2004.09.032. PMID: 15531108.
83. *Ukai W., Ozawa H., Tateno M., et al.* Neurotoxic potential of haloperidol in comparison with risperidone: implication of Akt-mediated signal changes by haloperidol. *J. Neural Transm.* 2004; 111(6):667–681. doi:10.1007/s00702-004-0109-z. PMID: 15168214.
84. *Saldana M., Bonastre M., Aguilar E., Marin C.* Role of nigral NFkappaB p50 and p65 subunit expression in haloperidol-induced neurotoxicity and stereotyped behavior in rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006; 16(7):491–497. doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.01.001. Epub 2006 Feb 24. PMID: 16500086.
85. *Mena M. A., de Yébenes J. G.* Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5(6):759–771. doi: 10.1517/14740338.5.6.759. PMID: 17044803.
86. *Cui X., Pelekanos M., Liu P. Y. et al.* The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. *Neuroscience*. 2013; 236:77–87. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.01.035. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23352937.
87. *Liu Y., Li Y. W., Tang Y. L. et al.* Vitamin D: preventive and therapeutic potential in Parkinson's disease. *Curr Drug Metab.* 2013; 14:989–993. doi: 10.2174/1389200211314090005. PMID: 24160295.
88. *Eyles D. W., Smith S., Kinobe R. et al.* Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005; 29:21–30. doi: 10.1016/j.jchemneu.2004.08.006. PMID: 15589699.
89. *Chen T., Yang Y. F., Luo P. et al.* Homer1 knockdown protects dopamine neurons through regulating calcium homeostasis in an in vitro model of Parkinson's disease. *Cell Signal.* 2013; 25:2863–2870. doi: 10.1016/j.cellsig.2013.09.004. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24036210.
90. *Ibañez-Sandoval O., Carrillo-Reid L., Galarraga E. et al.* Bursting in substantia nigra pars reticulata neurons in vitro: possible relevance for Parkinson disease. *J Neurophysiol.* 2007; 98:2311–2323. doi: 10.1152/jn.00620.2007. PMID: 17715194.
91. *Blandini F., Porter R. H., Greenamyre J. T.* Glutamate and Parkinson's disease. *Mol Neurobiol.* 1996; 12:73–94. doi: 10.1007/BF02740748. PMID: 8732541.

92. Hurley M. J., Dexter D. T. Voltage-gated calcium channels and Parkinson's disease. *Pharmacol Ther.* 2012; 133:324–333. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.11.006. PMID: 22133841.

93. Ogundele O. M., Okunnuga A. A., Fabiyi T. D. et al. NMDA receptor inhibition and potentiation affects cellular process formation in melanocytes; a model for synaptic denervation in Parkinsonism. *Metabol Brain Disease.* 2014; 29:541–555. doi: 10.1007/s11011-013-9447-6. PMID: 24242214.

94. Ogundele O. M., Nanakumo E. T., Ishola A. O. et al. NMDA R/+VDR pharmacological phenotype as a novel therapeutic target in relieving motor-cognitive impairments in Parkinsonism. *Drug Chem Toxicol.* 2015; 38(4):415–427. doi: 10.3109/01480545.2014.975355. PMID: 25367720.

95. Cazorla M., de Carvalho F. D., Chohan M. O. et al. Dopamine D2 receptors regulate the anatomical and functional balance of basal ganglia circuitry. *Neuron.* 2014; 81:153–164. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.041. PMID: 24411738.

96. Bishnoi M., Chopra K., Kulkarni S. K. Activation of striatal inflammatory mediators and caspase-3 is central to haloperidol-induced orofacial dyskinesia. *Eur J Pharmacol.* 2008; 590:241–245. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.06.033. PMID: 18590723.

97. Воронков Д. Н., Худоерков Р. М., Доведова Е. Л. Изменения нейроглияльного взаимодействия в nigrostriatalных структурах мозга при моделировании дисфункции дофаминовой системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2013; 113:47–51.

98. Byron K. Y., Bitanirwe B. K., Tsung-Ung W.W. Oxidative Stress In Schizophrenia: An Integrated Approach. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 35:878–893. PMID: 20974172.

99. Drago A., Giegling I., Schaffer M. et al. AKAP13, CACNA1, GRIK4 and GRIA1 genetic variations may be associated with haloperidol efficacy during acute treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013; 23:887–894. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.08.013. Epub 2012 Sep. 11. PMID: 22980146.

100. Zhang Y. M., Wang C. Y., Zheng F. C. et al. Effects of N-n-butyl haloperidol iodide on the rat myocardial sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase during ischemia/reperfusion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 425:426–430. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.07.117. PMID: 22846577.

101. Delotterie D., Ruiz G., Brocard J. et al. Chronic administration of atypical antipsychotics improves behavioral and synaptic defects of STOP null mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2010; 208:131–141. doi:10.1007/s00213-009-1712-3. PMID: 19936716.

102. Hasbi A., Fan T., Alijaniam M. et al. Calcium signaling cascade links dopamine D1–D2 receptor heteromer to striatal BDNF production and neuronal growth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106:21377–21382. doi: 10.1073/pnas.0903676106. PMID: 19948956.

103. Villalba R. M., Smith Y. Striatal spine plasticity in Parkinson's disease. *Front Neuroanat.* 2010; 4:133. doi: 10.3389/fnana.2010.00133. PMID: 21179580.

104. Petersen M. S., Bech S., Christiansen D. H. et al. The role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphism on Parkinson's disease in the Faroe Islands. *Neurosci Lett.* 2014; 561:74–79. doi:10.1016/j.neulet.2013.12.053. PMID: 24394913.

105. *Peterson A. L., Murchison C., Zabetian C. et al.* Memory, mood, and vitamin d in persons with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2013; 3:547–555. doi: 10.3233/JPD-130206. PMID: 24081441.
106. *Peterson A. L.* A review of vitamin D and Parkinson's disease. *Maturitas.* 2014; 78:40–44. doi:10.1016/j.maturitas.2014.02.012.
107. *Myrianthopoulos N. C., Kurland A. A., Kurland L. T.* Hereditary predisposition in drug-induced parkinsonism. *Arch. Neurol.* 1962; 6:5–9. doi: 10.1001/archneur.1962.00450190007002. PMID: 14477743.
108. *Richardson M. A., Haugland G., Craig T. J.* Neuroleptic use, parkinsonian symptoms, tardive dyskinesia, and associated factors in child and adolescent psychiatric patients. *Am. J. Psychiatry.* 1991; 148(10):1322–1328. doi:10.1176/aip.148.10.1322. PMID: 1680296.
109. *Theodoulou G., Milner G., Jumaian A.* Neuroleptics and family history of Parkinson's diseases: case report. *East Mediterr. Health J.* 2001; 7(3):559–561. PMID: 12690781.
110. *Honer W. G., Kopala L. C., Rabinowitz J.* Extrapyramidal symptoms and signs in first-episode, antipsychotic exposed and non-exposed patients with schizophrenia or related psychotic illness. *J. Psychopharmacol.* 2005; 19(3):277–285. doi:10.1177/0269881105051539. PMID: 15888513.
111. *Kalgutkar A. S., Taylor T. J., Venkatakrishnan K., Isin E. M.* Assessment of the contributions of CYP3A4 and CYP3A5 in the metabolism of the antipsychotic agent haloperidol to its potentially neurotoxic pyridinium metabolite and effect of antidepressants on the bioactivation pathway. *Drug Metab. Dispos.* 2003; 31(3):243–249. doi: 10.1124/dmd.31.3.243. PMID: 12584149.
112. *Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф.* Антипсихотик-индуцированная дискинезия как серьезная нежелательная побочная реакция психофармакотерапии шизофрении. *Журнал «Неврология, психиатрия, психосоматика».* 2019; 11(4):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13.
113. *Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф.* Гены-кандидаты, участвующие в развитии антипсихотик-индуцированной tardive dyskinesia у пациентов с шизофренией. *Нервно-мышечные болезни.* 2020; 10(3): 10–26. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-3-10-26>.
114. *Shireen E.* Experimental treatment of antipsychotic-induced movement disorders. *J Exp Pharmacol.* 2016; 8; 8:1–10. doi: 10.2147/JEP.S63553. PMID: 27540314.
115. *Иващенко Д. В., Буромская Н. И., Шиманов П. В. и др.* Фармакогенетические биомаркеры безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева.* 2019; (4–1):75–77. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-75-77>
116. *Голиббет В. Е., Голов А. К., Кондратьев Н. В.* Эра post-GWAS в генетике шизофрении. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева.* 2019; (4–1):6–7. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-6-7>

4.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия

Влияние антипсихотиков на дофаминергические рецепторы

Как указывалось ранее, существует 5 типов дофаминергических рецепторов: 1-й и 5-й типы похожи по структуре и по чувствительности к ЛС, и эти два типа рецепторов соотносят в одну группу как D_1 -подобные рецепторы. Дофаминергические рецепторы 2-го, 3-го и 4-го типов также похожи по структуре, их относят в группу D_2 -подобных рецепторов. Тем не менее, дофаминергические рецепторы 2-го, 3-го и 4-го типов отличаются по чувствительности к АП.

Хотя D_1 -подобные рецепторы упоминаются в качестве основной мишени для АП, ряд исследований указывают на то, что D_1 -подобные рецепторы не являются клинически значимыми в терапевтическом действии АП. Во-первых, антагонисты D_1 -подобных рецепторов клинически не улучшают психотические симптомы. Во-вторых, терапевтические дозировки различных АП блокируют низкий процент D_1 -рецепторов у пациентов с шизофренией. Из группы D_2 -подобных рецепторов только D_2 -рецепторы блокируются АП [16]. Дофаминергический рецептор D_2 является единственным рецептором, с которым ГПД связывается в терапевтических концентрациях. Кроме того, наблюдается положительная корреляция между аффинностью различных АП к D_2 -рецепторам и их клинической эффективностью антипсихотической терапии [9].

Первые предположения, указывающие на антидофаминергическое действие АП, были предложены в конце 60-х годов XX века. Было обнаружено, что при БП идет поражение нейронов черной субстанции, которая составляет нигростриальный путь, что приводит к колоссальному (80–90%) падению уровня дофамина в стриатуме. Так как все АП в большей или меньшей мере вызывают ЭПС, была выдвинута гипотеза, что все они связаны с гипофункцией дофаминергической системы [9].

Однако основа патофизиологии АП-индуцированной акатизии до конца не ясна. Известно, что акатизия, по-видимому, связана со снижением дофаминергической функции либо из-за блокады дофаминергических рецепторов, либо из-за истощения дофамина. Также есть предположение, что в возникновении АП-индуцированной акатизии участвуют мезокортикальные дофаминергические механизмы [17].

Хроническая блокада дофамина может приводить к повышенной чувствительности дофаминовых рецепторов, что может вызвать избыточную реакцию постсинаптических рецепторов на дофамин [2].

Гиперчувствительность к дофамину

Данная теория была предложена в 1970 году. В ее основе лежит блокада дофаминергических рецепторов, которая индуцирует их сверхчувствительность, что приводит к АП-индуцированным гиперкинезам. Было высказано предположение, что длительная антипсихотическая терапия вызывает сверхчувствительность рецепторов стриарного дофамина аналогично индуцированной денервации холинергической сверхчувствительности, наблюдаемой в периферических мышцах [17].

При приеме АП в течение короткого периода дискинезия развивается после их отмены в то время, как при длительной антипсихотической терапии симптомы ТД развиваются во время курса лечения. Кроме того, при длительном приеме АП плотность D_2 -рецепторов увеличивается в стриатуме, а плотность D_1 рецепторов остается неизменной.

Таким образом, увеличение плотности D_2 -рецепторов нарушает их АП-обусловленную блокаду, а АП, введенный в «правильной» дозе, не способен блокировать все D_2 -рецепторы (часть из них не затрагивается), и поэтому развивается ТД. При увеличении дозы АП выраженность ТД снижается [9].

Эта теория остается важной в плане лечения АП-индуцированной ТД путем блокады дофаминовых рецепторов. Однако данная теория имеет несколько несоответствий. На животных моделях при блокаде дофаминергических рецепторов сверхчувствительность к дофамину и поведенческий ответ происходят быстро, в то время как ТД, как правило, возникает через месяцы или годы. Кроме того, ТД может сохраняться длительное время, в то время как сверхчувствительность к дофамину на животных моделях имеет тенденцию пропадать быстро [17]. Также агонисты дофаминергических рецепторов могут усугублять ТД. В постсмертных исследованиях головного мозга пациентов с ТД не было обнаружено никакого превышения плотности дофаминергических рецепторов D_2 по сравнению с контрольной группой. С одной стороны, хорошо известно, что АП в течение нескольких дней вызывают пролиферацию дофаминергических рецепторов и усиливают поведенческий ответ на их агонисты дофамина.

Однако это непостоянные изменения. Чувствительность и плотность дофаминергических рецепторов обычно восстанавливается в течение нескольких недель после отмены АП [18].

Изменение активности дофаминергических рецепторов D₁ типа

Было показано, что SKF38393 (агонист дофаминергических рецепторов D₁ типа) вызывает орофациальные гиперкинезы, напоминающие ТД [6–7]. Кроме того, этот эффект усиливается при длительной атипсихотической терапии и даже становится более тяжелым после ее отмены. Предполагается, что в ходе атипсихотической терапии стимуляция D₁-рецепторов также усиливается, что приводит к нарушению баланса между функциями дофаминергических рецепторов D₂ и D₁ и развитию АП-индуцированной ТД [6, 9]

Перенасыщение («забитость») стриарных дофаминергических рецепторов D₂ типа

Считается, что блокада дофаминергических рецепторов D₂ опосредована клиническими эффектами АП. Более 70% рецепторов D₂ связывается с терапевтическими дозами АП [10]. Было проведено исследование, где пациентам вводили клинически эффективные дозы радиоактивного меченного лиганда дофаминергического рецептора D₂, после чего путем ПЭТ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) рассчитывался процент занятости этих рецепторов исследуемым препаратом. Показано, что рисперидон в дозе 12 мг занимал 80% рецепторов D₂, а при дозировке 2–8 мг он был связан с 64–80% из них. Аналогично оланзапин в дозе 30–40 мг занимал 77–86% рецепторов D₂, в то время как при дозировке 5–20 мг доля занятых рецепторов варьировалась от 42 до 74% [11–12].

Эти, казалось бы, незначительные различия были значимыми для степени риска развития ТД. Farde L. и соавт. (1992) сравнили процент «забитости» рецепторов D₂ у пациентов без и с АП-индуцированной ТД. У пациентов с ТД процент занятости рецепторов в среднем составил $82 \pm 4\%$, в то время как у пациентов без ТД — $74 \pm 4\%$ [13]. Авторы пришли к выводу, что предел безопасности АП находится в диапазоне этих значений и примерно составляет 80%. Только после превышения этого уровня развивается АП-индуцированная ТД. Компенсаторные возможности головного мозга таковы, что они ма-

скируют гипофункцию дофаминергической трансмиссии на ранних стадиях болезни [9, 14].

Повышение аффинности дофаминергических рецепторов D₄ типа

В последние годы большое внимание уделяется роли дофаминергического рецептора D₄ типа в попытке объяснить механизм возникновения негативных эффектов атипичного АП КЗП. В отличие от типичных АП, КЗП имеет в 10 раз более высокое сродство к рецепторам D₄ по сравнению с рецепторами D₂. В терапевтических концентрациях КЗП связывается с более, чем 90% рецепторов D₄ и 30–60% рецепторов D₂. Такая низкая занятость рецепторов D₂ недостаточна для получения должного антипсихотического эффекта и развития ТД. Следовательно, можно утверждать, что антипсихотические эффекты КЗП опосредованы блокадой рецепторов D₄.

Клонирование человеческого рецепторного гена D₄–рецептора (*DRD4*) в 1991 году способствовало структурному развитию фармакогенетического и функционального анализа роли этого белка на молекулярном и клеточном уровнях. Ген *DRD4*, кодирующий дофаминергический рецептор D₄, был картирован на хромосоме 11p15.5. Вовлечение дофаминергических рецепторов D₄ в патогенез шизофрении подтверждает повышение уровня экспрессии этого рецептора в нейронах стриатума у пациентов с шизофренией при посмертном анализе. Было проведено три независимых исследования, результатом которых стала констатация повышения уровня дофаминергических рецепторов D₄ в 2–6 раз у пациентов с шизофренией, получавших и не получавших АП, в сравнении с контрольной группой [15].

Вовлечение нейрональных путей

Блокада дофаминергических рецепторов D₂ под действием АП изменяет активность многих нейрональных путей, передающих импульсы от стриатума через многочисленные ретрансляционные станции (структуры головного мозга и спинного мозга) к эффекторам, которые являются скелетными мышцами в случае ТД. Роль базальных ганглиев в этих нарушениях изучена лучше всего.

Дофаминергические рецепторы D₁ и D₂ в полосатом теле локализируются на так называемых нейронах среднего размера (*medium-size spiny neurons*, англ.). Это ГАМК-ергические нейроны, аксоны

которых отходят к бледному шару, составляя стриатопаллидарный путь (дофаминергические рецепторы D_2), и к черной субстанции, образуя стриатонигральный путь (дофаминергические рецепторы D_1). Дофамин, высвобождаемый из нигростриарного пути, стимулирует стриатонигральный путь через рецепторы D_1 типа и ингибирует стриатопаллидарный путь через рецепторы D_2 типа. Энкефалин присутствует в стриатопаллидарном пути, тогда как вещество Р и диноρφин встречаются в стриатонигральном пути. Активация дофаминергических рецепторов D_1 усиливает биосинтез вещества Р и диноρφина, в то время как активация дофаминергических рецепторов D_2 снижает уровень проэнкефалина, матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и пептидов. Тормозной нейротрансмиттер ГАМК подавляет нейроны бледного шара и черной субстанции. В это время из субталамического ядра высвобождается возбуждающий медиатор глутамат. Нейроны черной субстанции образуют ГАМК-ергический путь, который через таламус ведет к спинному мозгу. АП блокирует дофаминергические рецепторы D_2 , которые располагаются в стриатопаллидарном пути. Стимуляция стриатопаллидарного пути под действием энкефалинов приводит к подавлению нейронов ГАМК-ергического пути. В итоге высвобождается глутамат, который стимулирует нейроны черной субстанции.

АП ингибируют также нигростриарный путь, уменьшая экспрессию доноρφина и субстанции Р, тем самым ослабляя ингибирование нейронами черной субстанции ГАМК и усиливая глутаминергическую передачу, что приводит к активации нигроталамического пути.

Можно предположить, что стриатопаллидарный и нигростриарный пути связаны, и стимуляция одного тормозит активность другого (рис. 34) [9].

Влияние на нейроны базальных ганглиев

Нарушение активности путей базальных ганглиев

Существует несколько теорий, что патофизиологическим субстратом ТД являются базальные ядра. Возникновение баллизма связано с дегенерацией субталамического ядра. Начальные патологические изменения при болезни Гентингтона происходят в полосатом теле. От инъекции различных ЛС в этот регион у крыс были выявлены оральные гиперкинезы. Самая высокая плотность дофаминергических рецепторов D_2 в стриатуме. У пациентов с АП-индуцированной ТД при

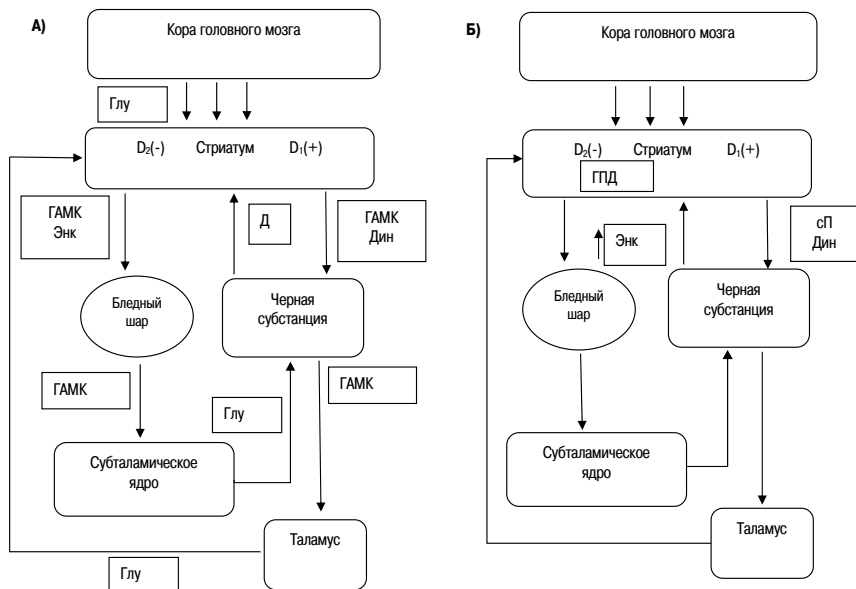


Рис. 34. Нейронные пути, участвующие в развитии антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии [9; модификация Вайман Е. Э. и соавт., 2019]. А) нейронные связи базальных ганглиев; Б) активность путей, ответственных за ТД. D1(+) – стимулирующий дофаминовый D1–рецептор; D2(-) – ингибирующий дофаминовый D2–рецептор; Д – дофаминергический путь, Дин – динорфин, сП – вещество Р, Энк – энкефалин, ГАМК – ГАМК-ергические пути, Глу – глутаминергические пути, ГПД – галоперидол.

нейровизуализации и посмертном морфологическом исследовании головного мозга были выявлены нарушения в стриатуме. Также были некоторые изменения уровней нейропептидов, нейротрансмиттеров и рецепторов в базальных ганглиях у крыс с оральными гиперкинезами на фоне АП-терапии [24].

Повышение/понижение регуляции ГАМК-ергических нейронов черной субстанции

В черной субстанции подавляющее число (около 70%) составляют дофаминергические пути. Существует несколько основных дофаминергических путей: мезолимбический, мезокортикальный, nigrostriарный и туберофундибулярный. Около 50% информации передается от эфферентных спинальных клеток в бледный шар через

нигростриарный путь. Дофаминергические нейроны экспрессируют как ГАМК_А, так и ГАМК_В рецепторы. Экзогенное применение ГАМК или селективное применение агонистов ГАМК_А и ГАМК_В продуцирует гиперполяризацию постсинаптических потенциалов в дофаминергических нейронах *in vitro*. Это сопровождается замедлением или полным торможением спонтанной активности нейронов. Ингибирование ГАМК_А вызывается увеличением проводимости хлорных каналов, что приводит к гиперполяризации мембраны нейронов, в то время как ингибирование ГАМК_В связано с увеличением проводимости калиевых каналов. Тем не менее, ответ на эндогенное высвобождение ГАМК вызывается афферентной стимуляцией ГАМК-ергических афферентных нейронов в стриатуме, ретикулярной формации и в бледном шаре и зависит от типа или интенсивности стимуляции [33].

Снижение активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты в черной субстанции

Эта теория основывается на том, что ТД является результатом изменений в передаче ГАМК в базальных ганглиях, вызванных приемом АП. Это основано на снижении активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты (ДГК) в черной субстанции, бледном шаре и субталамическом ядре у обезьян и крыс с АП-индуцированной оральной дискинезией и уменьшением количества стриарных нейронов у крыс после длительного приема АП.

Это может быть связано с АП-индуцированной дегенерацией стриатопаллидарного и/или нигростриарного ГАМК-ергического пути. Теория подтверждается исследованиями на крысах, где агонисты ГАМК ингибируют развитие АП-индуцированной оральной дискинезии, но эта терапия не имеет общего клинического применения.

Однако эта теория также дает частичное объяснение, почему оральная мускулатура часто вовлекается при ТД, предполагая, что базальные ядра, контролирующие оральную мускулатуру, наиболее уязвимы при приеме АП [24, 32].

Влияние на мускариновые холинергические рецепторы в стриатуме

Антихолинергические препараты центрального действия назначаются в комбинации с АП пациентам для облегчения АИП. Однако при приеме таких препаратов симптомы АП-индуцированной ТД,

в отличие от АИП, ухудшаются. Кроме того, антихолинергические препараты центрального действия сами по себе могут вызывать ТД у пациентов, не получающих АП. В некоторых случаях, антихолинестеразные препараты уменьшают выраженность ТД [28–29], хотя в одном исследовании никакого негативного эффекта на экстрапирамидную симптоматику не было найдено [18, 30].

Одной из гипотез возникновения АП-индуцированной ТД стало уменьшение плотности холинергических нейронов в стриатуме. В норме эти нейроны составляют 2–3% от общего количества клеток в стриатуме [31]. Однако полная потеря этих клеток не была задокументирована при ТД, и это требует проведения более детальных гистохимических исследований.

АП, блокирующие дофаминергические рецепторы D_2 , «освобождают» холинергические интернейроны от тонического состояния торможения и, следовательно, создают у них длительное состояние гиперактивности. Хроническая гиперактивность может быть ситуацией, в которой нервные клетки уязвимы для повреждения и разрушения в результате внутриклеточного накопления ионов кальция в ответ на действие возбуждающих нейротрансмиттеров. Такой механизм был предложен как лежащий в основе других нейродегенеративных заболеваний (хорея Гентингтона, болезнь Альцгеймера), а также хронических необратимых аспектов нелеченой шизофрении. Ввиду конкуренции между соседними нейронами стриатума возникает низкий тонус в стриарных холинергических нейронах. Это может привести к взаимному торможению между группами мышц-антагонистов, которые находятся под контролем конкурирующих нейронов.

С другой стороны, считается, что высокий холинергический тонус способствует коактивации соседних нейронов стриатума и групп мышц-антагонистов. Поскольку движение замедляется, если не происходит эффективного взаимного торможения между группами мышц-антагонистов, вероятно, что разрушение холинергических нейронов в полосатом теле послужит в пользу беспрепятственных движений. Предполагается, что механизм возникновения орофациальных гиперкинезов проще, чем гиперкинезов конечностей и туловища: требуется меньшая потеря холинергических клеток [18].

Влияние антипсихотиков на дофаминергические нейроны

Токсическое повреждение дофаминергических нейронов

Поздняя токсичность АП характеризуется отсроченным началом их побочного эффекта. Типичным примером является ТД. В работе Ando K. (1996) рассматриваются примеры токсичности ГПД и метамфетамина. Известно, что оба эти ЛС действуют на головной мозг через дофаминергические рецепторы. ГПД и другие АП блокируют постсинаптические рецепторы дофамина, а метамфетамин высвобождает дофамин из пресинаптических рецепторов, и дофамин попадает в синаптическую щель. Повторное введение этих препаратов может изменить чувствительность дофаминергических рецепторов. Изменение чувствительности может различаться в зависимости от АП. Эти различия вызывают различные виды их замедленной токсичности [27].

Эксайтотоксичность

Чрезмерная стимуляция рецепторов к возбуждающим аминокислотам (РВА) нейротрансмиттерами, главным образом глутаматом, может вызвать гибель нейронов. Это явление известно как эксайтотоксичность. Существуют по крайней мере три фармакологически различных типа рецепторов: NMDA-рецепторы, квисквилат и каинатные рецепторы. Все три рецептора контролируют каналы проводимости для одновалентных катионов (Na^+ , K^+) и, кроме того, активация NMDA-рецепторов способствует притоку Ca^{2+} в клетку. Чрезмерный приток Ca^{2+} в результате сверхактивации NMDA-рецепторов считается важным механизмом РВА-индуцированной гибели нейронов. Повышение внутриклеточного кальция активирует протеазы и липазы и может необратимо повредить митохондрии нейронов [19].

DeKeyser K. и соавт. (1991) предположили, что длительная терапия АП может увеличить высвобождение глутамата из стриатума и кортикостриального пути, что приводит к стриарной эксайтотоксичности [19]. Это в своих исследованиях подтвердили потом и другие авторы [20–21]. Роль эксайтотоксичности при остром нейрональном повреждении теперь хорошо известна, но точные механизмы предполагаемой эксайтотоксичности при хронической нейродегенерации и АП-индуцированной ТД все еще не ясны. Нарушение синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в нейронах приводит к уменьшению потен-

циала действия мембраны из-за сниженной активности ионного насоса. Это облегчает активацию NMDA-рецепторов из-за ослабления зависящего от напряжения блока Mg^{2+} , и физиологические уровни глутамата затем вызывают избыточное содержание Ca^{2+} в нейроне, тем самым вызывая те же токсичные каскадные реакции, что приводит к чрезмерной стимуляции глутаматных рецепторов [22]. Этот процесс называется «косвенной эксайтотоксичностью» [23–24].

Исследования на животных моделях указывают на то, что АП-индуцированная хорей и ТД могут возникать в результате снижения активации нейронов, содержащих ГАМК/энкефалин, в латеральном бледном шаре, что приводит к снижению активности субталамического ядра гипоталамуса. Хроническое введение АП, блокирующих рецептор D_2 , может препятствовать ингибирующему действию дофамина на эти рецепторы, расположенные в кортикостриарном пути, что приводит к увеличению выброса глутамата в стриатум.

Стриатуму присущи механизмы обратного захвата глутамата, и поэтому повреждение в результате эксайтотоксичности нейронов может прогрессировать медленно и иметь место только у людей с менее эффективными механизмами обратного захвата стриарного глутамата. Это может объяснить запоздалое проявление ТД и тот факт, что только у 20% пациентов, получающих АП, развивается ТД. В то же время показано, что поглощение глутамата стриарными синапсами уменьшается с возрастом. Это может объяснить повышенный риск развития АП-индуцированной ТД у пожилых пациентов [19, 25].

Прочие теории возникновения антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии

Активация эстрогеновых рецепторов

Эстрадиол обладает нейропротективным действием. Среди прочего он действует как антиоксидант, а добавление эстрадиола к ГПД защищает нейроны от токсического повреждения, вызванного ГПД [34].

Уровень циркулирующего эстрадиола, требующегося для нейропротекции, варьирует в диапазоне 10–100 нМ/л [35]. Во время менопаузы у женщин уровень эстрадиола в плазме составляет всего 0,1–1 нМ/л [35]. Эстрогены защищают ЦНС не только от окислительного стресса. У животных они также ослабляют стереотипное поведение, вызванное отменой ГПД. В то же время они предотвраща-

ют вторичное связывание рецепторов D_2 с ГПД при его длительном применении.

Эти эффекты, однако, не всегда очевидны. Они кажутся двухфазным, а также зависят от длительности приема и дозы АП. Glazer W. M. и соавт. (1981) в своем исследовании измерили уровни пролактина у пациентов с АП-индуцированной ТД и обнаружили, что уровни пролактина были значительно выше у женщин в постменопаузе с тяжелой ТД по сравнению с группой пациенток в постменопаузе с легкими симптомами [36]. Устойчивое повышение уровня пролактина снижает уровень эстрогена и, следовательно, может быть важным фактором риска АП-индуцированной ТД [37].

Нарушение обмена мелатонина

Исследования на животных моделях показывают, что серотонинергические нейроны $5-HT_2$ регулируют активность дофаминергической системы. Показано, что антагонисты $5-HT_2$ -рецепторов (например, ритансерин) вызывают активацию нигростриарной и мезолимбической дофаминергической активности у крыс. Это свидетельствует о том, что активность дофаминергической системы обычно находится под тоническим угнетением $5-HT_2$ -рецепторов. Таким образом, антагонисты серотонинергических рецепторов $5-HT_2$ могут усиливать эффекты дофамина, тогда как агонисты их снижают эти эффекты. Фактически ритансерин, который является специфическим блокатором рецепторов $5-HT_2$, оказывает антипаркинсонические эффекты у пациентов с шизофренией, получавших АП [38].

Существуют доказательства того, что мелатонин оказывает некоторые свои физиологические эффекты, взаимодействуя с рецептором $5-HT_2$. У крыс влияние ритансерина на фазу медленноволнового сна ослабляется в темный период суток, когда известно, что секреция мелатонина увеличивается точно так же, как у людей [39]. Эти данные указывают на то, что мелатонин ослабляет действие ритансерина на рецепторы $5-HT_2$.

Предполагается, что мелатонин в физиологических концентрациях может действовать как агонист $5-HT_2$ -рецепторов. Эти свойства мелатонина, которые напоминают диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) [40], могут объяснить его способность усугублять галлюцинаторное поведение у пациентов с депрессией и шизофренией [41]. Напротив, при более высоких концентрациях мелатонин, по-видимому, действует как антагонист рецепторов $5-HT_2$. Например, у экс-

периментальных животных поведенческие эффекты внутриклеточной инъекции фармакологических доз мелатонина имитируются метизергидом [42], мощным антагонистом 5-НТ₂-рецепторов.

Исследования на животных моделях также свидетельствуют о том, что АП влияют на секрецию мелатонина. У крыс было показано, что АП приводит к увеличению шишковидной железы и повышению концентрации мелатонина в сыворотке [42]. Показано, что у людей уровень мелатонина в плазме повышается во время острой АП-терапии [43]. Как результат антагонизм к 5-НТ₂-рецептору из-за высоких концентраций мелатонина увеличивает активность дофамина, что будет препятствовать АП-индуцированной блокаде дофаминергических рецепторов. С учетом циркадных колебаний уровня мелатонина можно ожидать, что у пациентов с шизофренией будет более выраженное психотическое поведение в ночное время, а также обострение в дневное время суток [38].

Блокада серотонинергических рецепторов 5-НТ₂

Эксперименты по визуализации головного мозга *in vivo* у пациентов выявили, что типичные АП блокируют от 2% до 70% рецепторов 5-НТ_{2A}, а атипичные АП — до 80–100%. Эти серотонинергические рецепторы при проведении прижизненной нейровизуализации обычно помечаются [¹¹C]NMSP (N-метилспипероном), [¹⁸F]сетопероном, [¹⁸F]алтансеринном или [¹²³I]-5-IR1159 в коре головного мозга человека. Было высказано предположение, что блокада рецепторов 5-НТ₂ может оказывать антипсихотическое действие. В связи с этим препараты, обладающие сильным антисеротонинергическим компонентом, не должны вводиться в высоких дозах, перенасыщая дофаминергические рецепторы D₂. Это уменьшает риск АП-индуцированного ЭПС.

Есть много экспериментальных данных, указывающих на возможность подавления АИП путем ослабления серотонинергической передачи. Неселективные антагонисты серотонинергических рецепторов (ципрогептадин, миансерин или метизергид) подавляли выраженность АИП и АП-индуцированной ТД у обезьян, в то время как селективный антагонист рецепторов 5-НТ_{2A} мезулергин ингибировал катаlepsию у крыс. Катаlepsия, вызванная АП, также блокируется агонистами рецепторов 5-НТ_{1A}.

Так как рецепторы 5-НТ_{1A} в основном являются ауторецепторами, локализованными в ядре шва, можно ожидать, что их стимуляция

агонистами серотонинергических рецепторов приведет к снижению выброса серотонина, а также к ингибированию серотонинергической передачи. Однако взаимосвязь между АП-индуцированным ЭПС, включая АП-индуцированную ТД, и блокадой рецепторов 5-НТ_{2А} кажется более сложной, поскольку было показано, что агонист этих рецепторов ингибирует каталепсию, вызванную ГПД, у крыс так же, как их антагонисты. Кроме того, у обезьян исследования различных АП, различающихся по родству к 5-НТ_{2А} и D₂ рецепторам, не показали каких-либо различий в риске развития ТД [9].

Роль эндогенной опиоидной системы

Stoessl A. J. и соавт. (1993) продемонстрировали возможную роль эндогенных опиатов в развитии АП-индуцированных орофациальных дискинезий у крыс. Авторы предположили, что опиаты могут играть важную роль в патогенезе ТД у людей. Длительный прием АП повышает уровень энкефалина в полосатом теле и мРНК препроэнкефалина. Подавление АП-индуцированных орофациальных дискинезий низкими дозами налоксона позволяет предположить, что этот эффект может зависеть от увеличения опиатной трансмиссии. Авторы утверждают, что налоксон подавляет орофациальную дискинезию без существенного влияния на другие поведенческие реакции (кроме незначительного влияния на обоняние у животных) [44].

Оксидативный стресс с преобладанием процессов окисления

АП блокируют дофаминергические рецепторы, увеличивая синтез и метаболизм дофамина в нейронах стриатума. Результатом усиления метаболизма дофамина является увеличение выработки свободных радикалов. Свободные радикалы — это химически активные вещества, образующиеся во время нормальных метаболических процессов, что в избытке (при патологии) может привести к повреждению мембраны нейронов. Моноаминоксидаза (МАО), фермент, который метаболизирует дофамин, и сам дофамин могут вызывать перекисное окисление липидов и изменение антиоксидантных ферментов, что может привести к гибели нейронов. Базальные ганглии, подкорковые ядра, включая стриатум и черную субстанцию, богаты дофаминергической трансмиссией и, следовательно, особенно подвержены риску окислительного стресса и возникновению ТД [2].

Система окисления/фосфорилирования в митохондриях является основным эндогенным источником активных форм кислорода, ко-

которые являются токсичными побочными продуктами дыхания. ГПД ингибирует комплекс I цепи переноса электронов, который уменьшает производство митохондриальной энергии. Это может привести к увеличению производства активных форм кислорода в митохондриях. Длительное применение ГПД увеличивает метаболизм дофамина, что является еще одним возможным источником активных форм кислорода [24, 45].

Аэробные организмы поглощают кислород, который затем используется митохондриальным ферментом цитохромоксидазой, приводя к образованию воды. Этот процесс также приводит к образованию супероксидного радикала (O_2^-), перекиси водорода (H_2O_2), гидроксильного радикала ($\bullet OH$) и гидроксильного иона (OH^-). Супероксидный анион также образуется путем аутоокисления других соединений, таких как катехоланины, тетрагидробиоптерины и ферродоксины.

Перекись водорода токсична для различных типов клеток в процессе окисления ферментов или через инициирование перекисного окисления липидов. Перекись водорода образуется в реакциях, катализируемых оксидазой и МАО, или через аутоокисление аскорбата или катехоламинов. Гидроксильный радикал может реагировать со многими биохимическими веществами, включая аминокислоты, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды и сахара. Гидроксильный радикал, взаимодействуя с мембранными липидами, инициирует образование перекисей липидов, которые затем могут реагировать с металлами. Этот тип реакции способствует распространению цепи перекисного окисления липидов и приводит к дестабилизации клеточных мембран нейронов, которые затем становятся проницаемыми для определенных ионов, таких как ионы кальция и, в конечном итоге, вызывает гибель нейронов. Высокие концентрации ионов различных металлов обнаруживаются в таких областях головного мозга, как черная субстанция и базальные ганглии.

У некоторых пациентов с шизофренией в течение расстройства может наблюдаться избыток дофамина в базальных ганглиях, который вызывает со временем образование токсичных побочных продуктов обмена катехоламинов. Эти токсичные вещества могут затем привести к дестабилизации мембран нейронов стриатума и развитию ТД. Цитотоксичность катехоламинов связана с их скоростью самоокисления с образованием хинонов: адреналин $\rightarrow$ норэпинефрин $\rightarrow$ дофамин $\rightarrow$ 6-гидроксидофамин [25, 45, 46].

Снижение уровня пиридоксина

Дикарбонилы, такие, как метилглиоксаль (МГ), белок — гликирующий агент, образуются из сахаров, липидов и аминокислот. Детоксикация МГ необходима для предотвращения повреждения белков и ДНК в клетках. Накопление дикарбонила приводит к карбонильному стрессу, модифицирует белки и приводит к возможному образованию конечных продуктов гликирования (КПГ). Образование КПГ связано с тремя различными путями *in vivo*, а именно: реакцией Майяра, полиоловым путем и перекисным окислением липидов [47].

Пиридоксамин, одна из трех форм витамина В6, способен утилизировать определенные реактивные карбонильные соединения (РКС), тем самым ингибируя образование КПГ и облегчая их неблагоприятные физиологические эффекты. Другие формы витамина В6 (пиридоксин и пиридоксаль) лишены этого терапевтического эффекта. Пиридоксамин синтезируется как из пиридоксаля, так и из пиридоксина *in vivo*, так что истощение пиридоксамина для борьбы с усиленным карбонильным стрессом в конечном итоге приводит к снижению как пиридоксаля, так и пиридоксина [48]. Было проведено исследование, результаты которого показали, что уровень пентозидина, КПГ в плазме крови, был значительно повышен у пациентов с шизофренией.

На пути карбонильного стресса РКС, которые вызывают карбонильный стресс, детоксифицируются путем разложения на молочную кислоту и глутатион ферментами глиоксалазами. Глиоксалазы 1-го и 2-го типов (ГЛО1 и ГЛО2) являются ферментами, ограничивающими скорость в этом метаболическом пути. Ингибирование образования РКС и реакции Майяра витамином В6 приводит к подавлению накопления КПГ. Это важно, потому что витамин В6 выводит токсины из организма. Среди пациентов, у которых был высокий уровень пентозидина, в большинстве случаев был отягощен семейный анамнез по психическим расстройствам и носительству мутаций генов-кандидатов, ассоциированных с РКС. Последующее перекрестное исследование, которое включало больше клинических данных и больше пациентов с шизофренией, показало, что наличие карбонильного стресса может привести к фармакорезистентности и развитию АП-индуцированных экстрапирамидных расстройств, подтверждая роль маркеров карбонильного стресса при хронической шизофрении. Эти исследования показали, что высокий уровень пен-

тозидина и низкий уровень пиридоксина в периферической крови могут быть маркерами фармакорезистентности у некоторых пациентов с шизофренией.

Таким образом, снижение уровня пиридоксина во время клинического течения шизофрении может быть биомаркером для лиц, не отвечающих или неадекватно отвечающих на АП-терапию (рис. 35) [49–52].

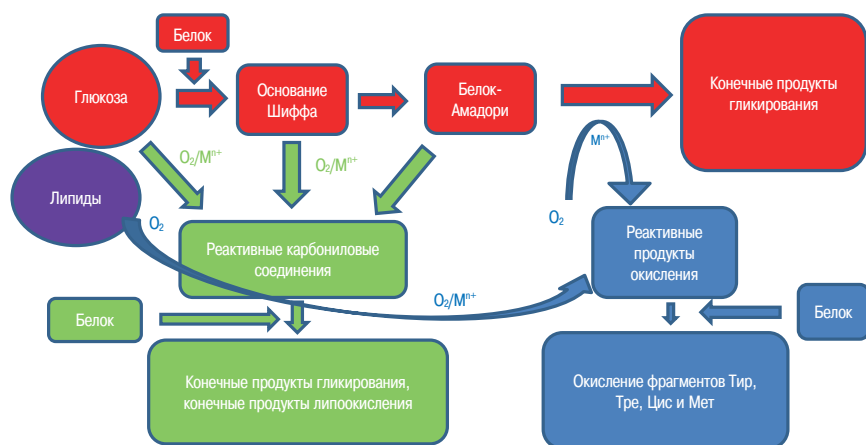


Рис. 35. Пути повреждения белков реакциями гликирования [47; модификация Вайман Е. Э. и соавт., 2019]. Пути повреждения белков реакциями гликирования: через путь Амадори (показан красным); через активные карбонильные формы (показаны зеленым цветом) и через активные формы кислорода (показаны синим цветом). Липиды как источник карбонильных соединений и свободных радикалов показаны фиолетовым цветом.

Карбонильный стресс и иммунновоспаление

Считается, что окислительные и карбонильные стрессы, вовлеченные в патофизиологию шизофрении, вызывают провоспалительное состояние, которое может привести к микровоспалению. На пути микровоспаления, когда головной мозг подвергается психологическому стрессу или старению, активизируется микроглия. Активированная микроглия высвобождает различные воспалительные цитокины, NO, свободные радикалы, нейротрофический и нейропротекторный факторы. Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) связывается с рецепторами фактора некроза опухоли-1 и -2 (РФНО1 и РФНО2),

а РФНО, в свою очередь, индуцируют продукцию ФНО- α . Эти «аутокринные петли» хронически продолжают воздействовать на систему ФНО. ФНО- α , РФНО1 и РФНО2 расщепляются ФНО- α -превращающим ферментом и впоследствии существуют в виде растворимого ФНО- α , растворимого рецептора ФНО-1 (рРФНО1) и рРФНО2 в крови. Эти эндогенные вещества в конечном итоге вызывают нейровоспаление. Несколько исследований воспалительных маркеров в периферической крови оценивали хронические воспалительные состояния у пациентов с шизофренией.

В недавнем обзоре и мета-анализе интерлейкин (ИЛ) -1 β , ИЛ-6 и трансформирующий фактор роста- β были идентифицированы как маркеры предполагаемого воспаления, тогда как ИЛ-12, интерферон- γ , ФНО- α и растворимые рецепторы ИЛ-2 были идентифицированы как предполагаемые протективные маркеры на основе данных продольных наблюдений пациентов с острой шизофренией. Тем не менее, не уточнено, отражают ли изменения в этих уровнях биомаркеров текущее патологическое состояние заболевания при контроле по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ). Поэтому неясно, могут ли они быть полезны в качестве биологических маркеров острой шизофрении и риска АП-индуцированной ТД в клинической практике [49].

Проводились исследования микровоспалительных биомаркеров, в которых изучалось, могут ли сывороточные уровни рРФНО1, адипонектина и фактора пигментного эпителия (ФПЭ) использоваться в качестве диагностических и/или прогностических биомаркеров шизофрении. В результате показано, что низкий уровень ФПЭ у нелеченых пациентов с короткой продолжительностью расстройства может отражать подготовительное состояние прекондиционирования для последующего воспаления и избыточного ответа на АП, включая развитие ТД [25, 49].

Цитокины и их рецепторы вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование нейродегенеративных процессов. Новые исследования показали, что между иммунной системой и ЦНС существует динамическое взаимодействие, в основном опосредованное цитокинами, гормонами и нейротрансмиттерами. Фактически ряд цитокиновых рецепторов экспрессируется в нейронах и глиальных клетках, что позволяет предположить, что дисбаланс цитокинов может напрямую влиять на нейроны и функцию головного мозга. Более того, дисбаланс некоторых цитокинов и/или окислительный стресс могут вызвать активацию иммунной системы и впоследствии оказы-

вать влияние на метаболизм нейротрансмиттеров, таких как дофаминергические, что в итоге может способствовать развитию АП-индуцированной ТД [62–63].

Роль нейротрофического фактора

Известно, что мозговой нейротрофический фактор (BDNF) является наиболее распространенным из нейротрофинов в мозге и оказывает воздействие на ЦНС: рост нейронов, дифференциация, синаптическая связь, выживание и восстановление нейронов. BDNF также участвует в продвижении нейрональной функции во время развития, в ответ на стресс, а также в поддержании функциональной активности дофаминергических, холинергических, глутаматергических и серотонинергических нейронов. Рост и функциональность дофаминергических нейронов регулируется через BDNF. BDNF регулирует нигральную дофаминергическую систему, вовлеченную в патогенез АП-индуцированной ТД. Кроме того, последние данные свидетельствуют о том, что нейротрофины могут также участвовать в реализации действия АП на ЦНС. Так, АП, как типичные, так и атипичные, связаны с более низкой экспрессией BDNF в головном мозге крысы [61].

Генетическая предрасположенность

Фармакологические и биологические исследования шизофрении предложили несколько гипотетических механизмов заболевания и генов-кандидатов, носительство ОНВ которых ассоциировано с вариабельной восприимчивостью к АП и риском АП-индуцированной ТД. Проведенные к настоящему времени ассоциативные генетические исследования сосредоточены на изучении роли ОНВ в генах, кодирующих ферменты биотрансформации АП в печени (в частности, *CYP2D6*), дофамина, серотонина, ГАМК и глутамата. Недавние перспективные результаты фармакогенетических исследований связывают риск АП-индуцированной ТД с носительством ОНВ в генах-кандидатах *VMAT2*, *HSPG2*, *HTR2A*, *HTR2C*, *SOD2*, *CYP2D6*10*, *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, *MnSOD*, *GWAS*, *GLI2*, *HSPG2*, *DPP6*, *MTNR1A*, *SLC18A2*, *PIP5K2A* и *CNR1*, *PgP*, *MDR1*, *GSTT1* и *GSTM1* [53–57, 64–66].

Взаимодействие антипсихотиков с церебральным микроэлементом — железом

Железо входит в состав различных структурных и транспортных белков в головном мозге и является кофактором ключевых ферментов, в том числе тирозин-гидроксилазы, фермента, ограничивающего скорость синтеза катехоламинов. У крыс дефицит железа снижает плотность переносчика дофамина и дофаминергических рецепторов D_1 и D_2 в базальных ганглиях. У детей дефицит железа связан с двигательной, концентрационной функциями и функцией памяти. Кроме того, низкая концентрация ферритина в сыворотке у детей с синдромом дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) ассоциирована с более тяжелым течением расстройства и более слабым ответом на АП [58].

Предварительные данные Calarge С. А. и соавт. (2015) свидетельствуют о том, что лечение РСП может ингибировать восполнение железа в ЦНС, потому что концентрация ферритина в сыворотке оставалась низкой, несмотря на нормальное потребление железа с пищей, и потому что концентрация ферритина не увеличивалась у тех пациентов, которые потеряли вес, но продолжали принимать РСП [59–60].

У пациентов с ЭПС на фоне приема типичных АП низкий уровень ферритина был связан с акатизией, а высокий уровень ферритина — с ТД. Этим объясняется роль железа в катализировании образования свободных радикалов, способствующих нейротоксичности. В целом это может быть связано с характеристиками лиц, которые остаются на одном и том же АП более 3 лет [58] (табл. 22) [67].

Таблица 22.

Механизмы развития антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии [67]

Теория	Год
<i>Влияние на дофаминергические рецепторы</i>	
Изменение активности дофаминовых рецепторов $D1$ типа	1983
Перенасыщение («забитость») стриарных дофаминергических рецепторов $D2$ типа	1988
Повышение аффинности дофаминовых рецепторов $D4$ типа	1993
Вовлечение нейрональных путей	2002

Окончание табл. 22.

Теория	Год
Нарушение дофаминергической нейротрансмиссии	2002
Гиперчувствительность к дофамину	2002
<i>Влияние на дофаминергические нейроны</i>	
Эксайтотоксичность	1988
Токсическое повреждение дофаминергических нейронов	1996
<i>Влияние на нейроны базальных ганглиев</i>	
Влияние на мускариновые, холинергические рецепторы в стриатуме	1974
Снижение активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты в черной субстанции	1988
Нарушение активности путей базальных ганглиев. Изменение активности стриарных эфферентных путей	2000
Повышение/понижение ГАМК-ергических нейронов черной субстанции	2007
<i>Прочие теории возникновения антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии</i>	
Активация эстрогеновых рецепторов	1981
Нарушение обмена мелатонина	1983
Нарушение эндогенной опиоидной системы	1993
Оксидативный стресс с преобладанием процессов окисления	1994
Блокада 5-HT ₂ -рецепторов	2002
Снижение уровня пиридоксина	2005
Генетическая предрасположенность	2011
Взаимодействие антипсихотиков с церебральным микроэлементом — железом	2013
Карбониловый стресс и иммунновоспаление	2018
Роль нейротрофического фактора	2005

Список литературы

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. American psychiatric publishing. 2013.
2. Cornett E. M., Novitch M., Kaye A. D., Kata V., Kaye A. M. Medication-induced tardive dyskinesia: a review and update. *Ochsner J.* 2017; 17(2):162–174. Review. PubMed PMID: 28638290.
3. Хубларова Л. А., Захаров Д. В., Михайлов В. А. Стратификация риска развития поздних лекарственно-индуцированных осложнений. *Обзорение психи-*

атрии и неврологии им. В. М. Бехтерева. 2017; 4:111–114 [Khublarova L. A., Zakharov D. V., Mikhaylov V. A. Stratification of the risk of developing tardive drug-induced complications. *Review of psychiatry and neurology*. 2017; 4:111–114. (In Russ.)].

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. *Обозрение психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева*. 2016; 4:86–91 [Khublarova L. A., Zakharov D. V., Mikhaylov V. A. Dynamics of indicators of quality of life of patients with late neuroleptic dyskinesias in the process of botulinum therapy. *Review of psychiatry and neurology*. 2016; 4: 86–91. (In Russ.)].

5. Корнетова Е. Г., Семке А. В., Дмитриева Е. Г., Бородюк Ю. Н., Бойко А. С. Клинические и социальные факторы риска тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией в процессе лечения антипсихотиками. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015; 14(1):32–39. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-1-32-39> [Kornetova E. G., Semke A. V., Dmitrieva Y. G., Borodyuk Y. N., Boyko A. S. Clinical and social risk factors of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2015; 14(1):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-1-32-39>.

6. Ellison G., Johansson P., Levin E., See R., Gunne L. Chronic neuroleptics alter the effects of the D1 agonist SKF 38393 and the D2 agonist LY171555 on oral movements in rats. *Psychopharmacology*. 1988; 96:253–257.

7. Rosengarten H., Schweitzer J. W., Friedhoff A. J. Induction of oral dyskinesias in naive rats by D1 stimulation. *Life Sci*. 1983; 33:2479–2482.

8. Rosengarten H., Schweitzer J. W., Friedhoff A. J. The effect of novel antipsychotics in rat oral dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*. 1999; 23:1389–1404.

9. Ossowska K. Neuronal basis of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects. *Pol. J. Pharmacol*. 2002; 54:299–312.

10. Takano A., Suhara T., Kusumi I., Takahashi Y., Asai Y., Yasuno F., Ichimiya T., Inoue M., Sudo Y., Koyama T. Time course of dopamine D2 receptor occupancy by clozapine with medium and high plasma concentrations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30(1):75–81. PubMed PMID: 16040180.

11. Kapur S., Zipursky R. B., Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT and D receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Amer. J. Psychiat*. 1999; 156:286–293.

12. Kasper S., Tauscher J., Küfferle B., Barnas C., Heßelmann B., Asenbaum S., Podreka I., Brücke T. Sertindole and dopamine D2 receptor occupancy in comparison to risperidone, clozapine and haloperidol — a ¹²³I-IBZM SPECT study. *Psychopharmacology*. 1998; 136:367–373.

13. Farde L., Nordström A.-L., Wiesel F. A., Pauli S., Halldin C., Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D and D dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch. Gen. Psychiat*. 1992; 49:538–544.

14. Boyson S. J., McGonigle P., Luthin G. R., Wolfe B. B., Molinoff P. B. Effects of chronic administration of neuroleptic and anticholinergic agents on densities of D2

dopamine and muscarinic cholinergic receptors in rat striatum. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988; 244(3):987–993. PubMedPMID: 2908050.

15. Sanyal S., Van Tol H. H. Review the role of dopamine D4 receptors in schizophrenia and antipsychotic action. *J Psychiatr Res.* 1997;31(2): 219–32. Review. PubMed PMID: 9278187

16. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry.* 2002; 47(1):27–38. Review. PubMed PMID: 11873706.

17. Weiner W. J. Drug-induced movement disorders. Encyclopedia of movement disorders. Academic Press. 2010:340–347. doi:10.1016/b978-0-12-374105-9.00021-6.

18. Miller R., Chouinard G. Loss of striatal cholinergic neurons as a basis for tardive and L-dopa-induced dyskinesias, neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1993; 34(10):713–738. Review. PubMed PMID: 7904833.

19. De Keyser J. Excitotoxic mechanisms may be involved in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol.* 1991; 14(6):562–565. Review. PubMed PMID: 1837757.

20. Moghaddam B., Bunney B. S. Depolarization inactivation of dopamine neurons: terminal release characteristics. *Synapse.* 1993; 14:195±200.

21. Yamamoto B. K., Cooperman M. A. Differential effects of chronic antipsychotic drug treatment on extracellular glutamate and dopamine concentrations. *J. Neurosci.* 1994; 14:4159±4166.

22. Novelli A., Reilly J. A., Lysko P. G., Henneberry R. C. Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res.* 1988; 451:205±212.

23. Beal M. F., Hyman B. T., Koroshetz W. Do defects in mitochondrial energy metabolism underlie the pathology of neurodegenerative diseases? *Trends Neurosci.* 1993; 16:125–131.

24. Andreassen O. A., Jorgensen H. A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? *Prog Neurobiol.* 2000; 61(5):525–541. Review. PubMed PMID: 10748322.

25. Loonen A. J., Ivanova S. A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectrums.* 2013; 18(1); 15–20. Review.

26. Ivanova S. A., Loonen A. J., Pechlivanoglou P., Freidin M. B., Al Hadithy A. F., Rudikov E. V., Zhukova I. A., Govorin N. V., Sorokina V. A., Fedorenko O. Y., Alifirova V. M., Semke A. V., Brouwers J. R., Wilffert B. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. *Transl Psychiatry.* 2012; 10; 2:e67. doi: 10.1038/tp.2011.66.

27. Ando K. Test methods for predicting tardive toxicity of therapeutic drugs using laboratory animals. *J Toxicol Sci.* 1996; 21(1):105–107. Review. PubMed PMID: 8852296.

28. Klawans H. L., Rubowitz R. Effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974; 37:941–947.

29. Gerlach J., Reisby N., Randrup A. Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Psychopharmacologia.* 1974; 34:21–35.

30. Tarsy D., Leopold N., Sax D. S. Physostigmine in choreiform movement disorders. *Neurology*. 1974; 24:28–33. PubMed PMID: 4358998.
31. DiFiglia M. Synaptic organization of cholinergic neurons in the monkey striatum. *J Comp Neurol*. 1987; 255:245–258.
32. Gunne L. M., Bachus S. E., Gale K. Oral movements induced by interference with nigral GABA neurotransmission: relationship to tardive dyskinesias. *Exp Neurol*. 1988; 100(3): 459–469. PubMed PMID: 2835254.
33. Tepper J. M., Lee C. R. GABAergic control of substantia nigra dopaminergic neurons. *Prog Brain Res*. 2007; 160: 189–208. Review. PubMed PMID: 17499115.
34. Sagara Y. Induction of reactive oxygen species in neurons by haloperidol. *J Neurochem*. 1998; 71:1002–1012.
35. Goodman Y., Bruce A. J., Cheng B., Mattson M. P. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid beta-peptide toxicity in hippocampal neurons. *J Neurochem*. 1996; 66:1836–1844.
36. Glazer W. M., Moore D. C., Bowers M. B., Brown W. A. Serum prolactin and tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 1981; 138:1493–1496.
37. Turrone P., Seeman M. V., Silvestri S. Estrogen receptor activation and tardive dyskinesia. *Can J Psychiatry*. 2000; 45(3):288–90. Review. PubMed PMID: 10779888.
38. Sandyk R., Kay S. R., Gillman M. A. The role of melatonin in the antipsychotic and motor-side effects of neuroleptics: a hypothesis. *Int J Neurosci*. 1992; 64(1–4): 203–207. Review. PubMed PMID: 1364141.
39. Idzikowski C., Mills F. J., Glennard R. 5-hydroxytryptamine-2-antagonist increases human slow wave sleep. *Brain Research*. 1986; 378:164–168.
40. Buckholtz N. S., Zhou D., Freedman D. X., Potter W. Z. Lysergic acid diethylamine (LSD) administration selectively downregulates serotonin_{1A} receptors in rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 1990; 3:137–148.
41. Miles A., Philbrick D. R. S. Melatonin and Psychiatry. *Biological Psychiatry*. 1988; 23:405–425.
42. Gaffori O., Geffard M., Van Ree J. M. Des-Tyr¹-gamma-endorphin and haloperidol increase pineal gland melatonin levels in rats. *Peptides*. 1983; 4: 393–395.
43. Smith J. A., Mee T. J. X., Barnes J. D. Increased serum melatonin levels in chlorpromazine-treated psychiatric patients. *Journal of Neural Transmission*. 1978; 13:397.
44. Stoessl A. J., Polanski E., Frydryszak H. The opiate antagonist naloxone suppresses a rodent model of tardive dyskinesia. *Mov Disord*. 1993; 8(4):445–452. Review. PubMed PMID: 7901759.
45. Yao J. K., Reddy R. D., van Kammen D. P. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2001; 15(4): 287–310. Review. PubMed PMID: 11463134.
46. Cadet J. L., Kahler L. A. Free radical mechanisms in schizophrenia and tardive dyskinesia. *Neurosci Biobehav Rev*. 1994; 18(4): 457–467. Review. PubMed PMID: 7708360.
47. Arai M., Miyashita M., Kobori A., Toriumi K., Horiuchi Y., Itokawa M. Carbonyl stress and schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014; 68(9): 655–65. doi:10.1111/pcn.12216.

48. Itokawa M., Miyashita M., Arai M., Dan T., Takahashi K., Tokunaga T., Ishimoto K., Toriumi K., Ichikawa T., Horiuchi Y., Kobori A., Usami S., Yoshikawa T., Amano N., Washizuka S., Okazaki Y., Miyata T. Pyridoxamine: A novel treatment for schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; 72(1):35–44. doi: 10.1111/pcn.12613.
49. Ohnuma T., Nishimon S., Takeda M., Sannohe T., Katsuta N., Arai H. Carbonyl stress and microinflammation-related molecules as potential biomarkers in schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2018; 13:9:82. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00082.
50. Arai M., Miyashita M., Ichikawa T., Itokawa M. [Carbonyl stress-related schizophrenia-perspective on future therapy and hypotheses regarding pathophysiology of schizophrenia]. *SeishinShinkeigakuZasshi.* 2012; 114(3):199–208. Review. (In Japanese). PubMed PMID: 22568054.
51. Itokawa M., Arai M., Ichikawa T., Miyashita M., Okazaki Y. [Studies on pathophysiology of schizophrenia with a rare variant as a clue]. *Brain Nerve.* 2011; 63(3): 223–231. Review. Japanese. PubMed PMID: 21386123.
52. Voziyan P.A., Hudson B.G. Pyridoxamine as a multifunctional pharmaceutical: targeting pathogenic glycation and oxidative damage. *Cell Mol Life Sci.* 2005; 62(15): 1671–1681. Review. PubMed PMID: 15905958.
53. Ivanova S. A., Geers L. M., Al Hadithy A. F., Pechlivanoglou P., Semke A. V., Vyalova N. M., Rudikov E. V., Fedorenko O. Y., Wilffert B., Bokhan N. A., Brouwers J. R., Loonen A. J. Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014; 50:172–177. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.015.
54. Ivanova S. A., Toshchakova V. A., Filipenko M. L., Fedorenko O. Y., Boyarko E. G., Boiko A. S., Semke A. V., Bokhan N. A., Aftanas L. I., Loonen A. J. Cytochrome P450 1A2 co-determines neuroleptic load and may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility. *World J Biol Psychiatry.* 2015; 16(3):200–205. doi: 10.3109/15622975.2014.995222.
55. Fedorenko O. Y., Loonen A. J., Lang F., Toshchakova V. A., Boyarko E. G., Semke A. V., Bokhan N. A., Govorin N. V., Aftanas L. I., Ivanova S. A. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014; 18(6). pii: pyu098. doi: 10.1093/ijnp/pyu098.
56. Ivanova S. A., Loonen A. J., Bakker P. R., Freidin M. B., Ter Woerds N. J., Al Hadithy A. F., Semke A. V., Fedorenko O. Y., Brouwers J. R., Bokhan N. A., van Os J., van Harten P. N., Wilffert B. Likelihood of mechanistic roles for dopaminergic, serotonergic and glutamatergic receptors in tardive dyskinesia: A comparison of genetic variants in two independent patient populations. *SAGE Open Med.* 2016; 4:2 050312116643673. doi: 10.1177/2050312116643673.
57. Boiko A. S., Ivanova S. A., Pozhidaev I. V., Freidin M. B., Osmanova D. Z., Fedorenko O. Y., Semke A. V., Bokhan N. A., Wilffert B., Loonen A. J. M. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia in schizophrenia: The role of CHRM1 and CHRM2 muscarinic receptors. *World J Biol Psychiatry.* 2019; 9:1–6. doi: 10.1080/15622975.2018.1548780.
58. Calarge C. A., Murry D. J., Ziegler E. E., Arnold L. E. Serum ferritin, weight gain, disruptive behavior, and extrapyramidal symptoms in risperidone-treated

youth. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26(5):471–477. doi: 10.1089/cap.2015.0194.

59. Calarge C. A., Ziegler E. E., Del Castillo N., Aman M., McDougale C. J., Scahill L., McCracken J. T., Arnold L. E. J Iron homeostasis during risperidone treatment in children and adolescents. *Clin Psychiatry.* 2015; 76(11):1500–1505.

60. Calarge C. A., Ziegler E. E. Iron deficiency in pediatric patients in long-term risperidone treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013; (2):101–109.

61. Tan Y. L., Zhou D. F., Zhang X. Y. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia: association with dyskinesic movements. *Schizophr Res.* 2005; 74(2–3):263–270. PubMed PMID: 15722005.

62. An H. M., Tan Y. L., Shi J., Wang Z. R., Soars J. C., Wu J. Q., Yang F. D., Huang X. F., Zhang X. Y. Altered IL-2, IL-6 and IL-8 serum levels in schizophrenia patients with tardive dyskinesia. *Schizophr Res.* 2015; 162(1–3):261–268. doi: 10.1016/j.schres.2014.12.037.

63. Liu H., Kang Y., Liang J., Li C., Xiu M., Chen D., Yang F., Wang F., Wu G., Haile C. N., Kosten T. A., Kosten T. R., Zhang X. Y. Lower serum interleukin-2 levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *Psychiatry Res.* 2012; 198(2):329–331. doi: 10.1016/j.psychres.2012.01.002.

64. Вайман Е. Э., Толмачев М. Ю., Ахметова Л. Ш., Шнайдер Н. А., Насырова Р. Ф. Роль полиморфизма rs1800955 промотора гена *DRD4* в развитии антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств. *Забайкальский медицинский вестник.* 2019;1:14–24 [Vaiman E. E., Tolmachev M. YU., Akhmetova L. SH., Shnyder N. A., Nasyrova R. F. Role of rs1800955 polymorphism of *DRD4* gene promoter in development of antipsychotic-induced extrapyramidal disorders. *The Transbaikal Medical Bulletin.* 2019; 1:14–24 (in Russ.)].

65. Lanning R. K., Zai C. C., Müller D. J. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics.* 2016; 17(12):1339–1351. doi: 10.2217/pgs.16.26

66. de Leon J., Susce M. T., Pan R. M., Koch W. H., Wedlund P. J. Polymorphic variations in *GSTM1*, *GSTT1*, *PgP*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, and dopamine *D2* and *D3* receptors and their association with tardive dyskinesia in severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 25(5):448–456. PubMed PMID: 16160620.

67. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе антипсихотик-индуцированной tardивной дискинезии. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019; 18(4):169–184. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-169-184> [Vayman E. E., Shnyder N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Pathophysiological mechanisms underlying antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(4):169–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-169-184>].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ

5.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм

Клинические проявления АИП вариабельны. Серьезность неврологического дефицита и наличия других клинических проявлений зависят от различных переменных, включая возраст пациента, АП, продолжительность его воздействия и его дозировку [1].

В целом, АИП характеризуется возникновением у пациента на фоне приема АП, акинезии или брадикинезии с замедлением шага симптома «зубчатого колеса», гипомимии, хриплого и монотонного голоса, нарушения глотания, гиперсаливации, тремора покоя, ригидности, постуральной неустойчивости, констипации.

Индукцированная приемом АП ригидность часто описывается пациентами как «скованность» или как «дискомфортное напряжение в мышцах», или «боль в мышцах». Классический тремор покоя (по типу «скатывания пилюль») встречается редко. При АИП тремор часто проявляется в виде двустороннего, довольно грубого, постурально-кинетического с довольно высокой частотой (4–6 Гц), вовлекающего конечности, нижнюю челюсть, губы, язык, в то время как при БП он в дебюте заболевания односторонний (гемитремор) и асинхронный [2, 3]. Также особенностью АИП является наличие периорального тремора (так называемого синдрома кролика) [4], который является своеобразной «локальной» формой АИП [5].

Несмотря на то, что клиническая картина АИП проявляется в наличие акинетико-ригидного синдрома, не у всех пациентов может быть типичная триада: акинезия, брадикинезия, тремор. У пациентов также могут быть ранние признаки АИП (ригидность и брадикинезия) при отсутствии тремора [6]. Постуральная неустойчивость при АИП наблюдается достаточно редко, но характерная флексорная поза встречается регулярно и часто бывает первым симптомом, вызывающим внимание врача [5].

Клиническая картина АИП может имитировать БП. В таком случае диагноз АИП может быть подтвержден ретроспективно — после отмены АП, вызвавшего это неврологическое осложнение психофармакотерапии [4].

При осмотре пациента с АИП выявляется скованность не только скелетных, но и мимических мышц, что проявляется в виде маскообразного лица, пациенту трудно наморщить лоб, говорить, улыбаться. Больной не способен удерживать язык вытянутым вне рта. Также наблюдаются жевательные, чмокающие движения оромандибулярной области, обильное слюноотечение [7].

При проведении глабеллярного рефлекса (постукивание неврологическим молоточком в зоне над переносицей) пациент будет моргать при каждом постукивании. Для оценки выраженности глабеллярного рефлекса можно использовать шкалу Хоффмана: 1–5 последовательных морганий — норма; 6–10 — усиление легкой степени тяжести; 10–20 — усиление рефлекса средней степени тяжести; более 21 моргания — усиление рефлекса тяжелой степени [7].

Нередко АИП сочетается с АП-индуцированными дискинезиями (дистонией, акатизией) и эндокринными нарушениями (гиперпролактинемией) [8, 9, 10].

5.1.1. Критерии диагностики антипсихотик-индуцированного паркинсонизма

Диагноз АИП устанавливают в соответствии с американской классификацией DSM-IV (1994 г.) [11, 12]:

- (А) Наличие одного или нескольких симптомов, появляющихся на фоне терапии АП:
 - тремор (языка, головы, конечностей);
 - мышечная ригидность с пластическим повышением мышечного тонуса и наличием симптома «зубчатого колеса»;
 - акинезия.
- (В) Симптомы пункта А появляются в течение первых нескольких недель от начала АП терапии или повышения дозы ранее принимаемых АП и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров.
- (С) Симптомы пункта А не должны быть обусловлены психическим заболеванием (негативные симптомы шизофрении, кататония, двигательная заторможенность при большом депрессивном эпизоде и пр.).
- (D) Симптомы пункта А не должны быть обусловлены приемом другого препарата, а также неврологическим или соматическим заболеванием (БП, болезнь Коновалова-Вильсона и прочее.) [13].

5.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия

Несмотря на то, что гиперкинезы при АП-индуцированной ТД обычно характеризуются как хореоатетоидные, обычно они являются комплексными, повторяющимися и достаточно скоординированными в отличие от типичных хореоформных гиперкинезов (табл. 23) [16]. Часто пациент с шизофренией сам игнорирует (не отмечает) возникновение рассматриваемых нарушений, и первыми, кто обращает на это внимание, становятся другие люди (например, члены семьи, коллеги). [14].

Гиперкинезы при ТД могут частично подавляться усилием пациента на короткий промежуток времени [15]. У большинства пациентов с ТД после отмены АП наступает некоторое улучшение, но возможно временное усиление симптоматики, после чего ее выраженность снижается [15].

Таблица 23.

Симптоматика антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии [16]

Часть тела	Симптомы
Язык	Волнообразные (червеобразные) движения (ранний признак)
	Скручивающе-заметающие движения при закрытом рте (симптом «конфеты во рту»)
	Неравномерные отрывистые протрузионные движения (симптом «мухоловки»)
	Искажение произвольных протрузионных движений, принимающих вид «тромбонных»
Ротоглотка	Дисфагия, дисфония
Губы	Сморщивание
	Выпячивание (включая симптом «заячьей губы»)
	Втягивание, пыхтение
	Причмокивание
	Латеральная ретракция (симптом «трензеля»)
Челюсть	Открывание рта
	Стискивание челюстей (тризм)
	Скрежетание зубами (бруксизм)
	Передняя/латеральная протрузия

Окончание табл. 23.

Часть тела	Симптомы
Лицо	Гримасничание
	Блефароклонус
	Блефароспазм
	Нерегулярное поднятие бровей
	Нахмушивание
Шея	Антероколлис (вниз с приведением подбородка)
	Ретроколлис (запрокидывание головы кзади)
	Латероколлис (наклон к плечу)
	Тортиколлис (ротация головы к плечу)
Туловище	Унилатеральная дистония (боковой наклон туловища — синдром «пизанской башни»)
	Спинальная гиперэкстензия
	Аксиальный гиперкинез («копуляционные» движения)
Диафрагма/межреберные мышцы	Нерегулярное дыхание
Верхние конечности	Приподнимание плеч
	Гиперпронация
	Хореоатетодные движения отдельных пальцев и всех кистей
Нижние конечности	Перекаldывание ноги на ногу, притопывание
	Атетоз больших пальцев
	Ротация в колене
	Выворачивание стопы наружу/вовнутрь
	Топающие движения ногами

5.2.1. Критерии диагностики антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии

Диагноз АП-индуцированной (нейролептической) ТД устанавливают в соответствии с американской классификацией DSM-IV (1994 г.) [12]:

- А. Непроизвольные движения языка, челюсти, туловища, конечностей, возникающие в связи с назначением АП.

- В. Непроизвольные движения наблюдаются на протяжении не менее чем 4 недель и характеризуются следующими проявлениями:
 - хореоформные движения;
 - атетоидные движения;
 - ритмические движения (стереотипии).
- С. Симптомы группы А и В возникают в процессе терапии АП или в течение 4 недель после отмены обычных и 8 недель после отмены депо-АП.
- D. Длительность лечения АП должна составлять не менее 3 месяцев (1 месяц, если возраст больного 60 лет и старше).
- Е. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены неврологическим или каким-либо общесоматическим заболеванием (хореей Гентингтона, болезнью Коновалова-Вильсона, хореей Сиденгама и другими заболеваниями), а также назначением других препаратов (L-дофа, бромокриптин).
- F. Симптомы группы А и В не должны являться проявлением острой нейролептической дистонии (острой дискинезии).

Список литературы

1. *Marti Masso J. F., Poza J. J.* Drug-induced or aggravated parkinsonism: clinical signs and the changing pattern of implicated drugs. *Neurologia*. — 1996. — Vol. 11, № 1. — P. 10–15.
2. *Bötzel K., Tronnier V., Gasser T.* Differenzial diagnose und Therapie des Tremors // *DtschArztebl*. — 2014. — Vol. 111, № 13. — P. 225–236.
3. *Левин О. С., Шиндряева Н. Н., Аникина М. А.* Лекарственный паркинсонизм // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2012. — № 8. — С. 69–74.
4. *Thanvi B., Treadwell S.* Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people // *Postgrad Med J*. — 2009. — Vol. 85, № 1004. — P. 322–326. doi: 10.1136/pgmj.2008.073312. PMID: 19528308.
5. *Hirjak D., Kubera K. M., Bientretre S., Thomann P. A., Wolf R. C.* Antipsychotika assoziierte motorische Symptome bei schizophrenen Psychosen — Teil 1: Dystonien, Akathisie und Parkinsonismus [Antipsychotic-induced motor symptoms in schizophrenic psychoses-Part 1: Dystonia, akathisia und parkinsonism] // *Nervenarzt*. — 2019. — Vol. 90, № 1. — P. 1–11. German. doi: 10.1007/s00115-018-0582-5. PMID: 30128734.
6. *Lopez-Sendon J. L., Mena M. A., de Yebenes J. G.* Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention // *Drugs Aging*. — 2012. — Vol. 29, № 2. — P. 105–118.
7. *Hoffman B. F.* The diagnosis and treatment of neuroleptic-induced Parkinsonism // *Hosp Community Psychiatry*. — 1981. — Vol. 32, № 2. — P. 110–4. doi: 10.1176/ps.32.2.110. PMID:6115811].

8. Плотникова Е. В. Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства при шизофрении // Таврический медико-биологический вестник. — 2009. — Т. 12, № 1 (45). — С. 192–199.

9. Jimenez F. J., Orti-Pareja M., Ayuso-Peralta L. Drug induced parkinsonism in a movement disorders unit: a four years survey // Parkinsonism Rel. Disord. — 1996. — Vol. 2. — P. 145–149.

10. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. Социальная и клиническая психиатрия. 2021; 31(1):96–103.

11. Ветохина Т. Н., Федорова Н. В., Воронина Е. Ф. Особенности клинических проявлений и течения нейролептического паркинсонизма и подходы к его коррекции // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2006. — Т. 8, № 1.

12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). — Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 1994. — 886 p.

13. Малин Д. И., Козырев В. В., Равилов Р. С. Экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: классификация и современные способы коррекции // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001. — Т. 3, № 6. — С. 198–202.

14. Ястребов Д. В. Экстрапирамидные расстройства, осложняющие проведение терапии антипсихотическими препаратами (современное понимание вопросов клиники, патогенеза и коррекции). Исследователь-практике. 2013. 15(1):36–44. [Yastrebov D.V. Ectrapiramide disorders that complicate antipsychotic therapy (current understanding of clinical issues, pathogenesis and correction). Researcher-practice. 2013; 15(1): 36–44. (In Russ)].

15. Мисулис Карл Э., Хед Томас К. Справочник по неврологии Неттера. МЕД-пресс-информ. 2019:207–208. [Misulis Karl E., Head Thomas K. Netter's Handbook of Neurology. MEDpress-inform. 2019:207–208. (in Russ.)].

16. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Антипсихотик-индуцированная дискинезия как серьезная нежелательная побочная реакция психофармакотерапии шизофрении // Неврология, психиатрия, психосоматика. 2019; 11(4):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13 [Vaiman E. E., Shnayder N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia as a serious adverse effect in the psychopharmacotherapy of schizophrenia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019; 11(4):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13. (In Russian)].

ДИАГНОСТИКА АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ

6.1. Шкалы и опросники

6.1.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм

Диагностика АИП в психоневрологической практике требует междисциплинарного подхода с участием неврологов, психиатров и клинических фармакологов, что важно для улучшения позитивных исходов терапии и улучшения качества жизни пациентов. Для диагностики АИП и особенностей его течения в динамике используются как стандартизированное исследование неврологического статуса, так и валидные шкалы и опросники.

В связи с наибольшей частотой встречаемости и тяжестью АИП в психоневрологической практике нами рассмотрены шкалы и опросники, которые могут быть использованы для диагностики этой НР и ее оценки в динамике (табл. 24) [1].

Таблица 24.

Шкалы и опросники, используемые в диагностике антипсихотик-индуцированного паркинсонизма [1]

Шкала	Год	Возможности
Шкала Хэн и Яра (H&Y)	1967	Шкала для установления стадии прогрессирования паркинсонизма
Рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона Вебстера Д. Д.	1967	Шкала оценки выраженности болезни Паркинсона
Шкала Симпсона-Ангуса (SAS — Simpson Angus Scale)	1970	Шкала для оценки паркинсонизма и связанных с ним экстрапирамидных расстройств
Рейтинговая шкала Колумбийского университета (CURS — Columbia University Rating Scale)	1971	Шкала оценки выраженности экстрапирамидных побочных реакций
Рейтинговая шкала оценки паркинсонизма Р. Миндхема	1976	Клиническая шкала оценки паркинсонизма

Окончание табл. 24.

Шкала	Год	Возможности
Шкала оценки экстрапирамидных симптомов (ESRS — Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale)	1976	Шкала более детальной оценки гиперкинетических расстройств
Рейтинговая шкала Датского комитета по клиническим исследованиям (UKU — Udvalg for Kliniske Undersogelser)	1981	Рейтинговая шкала для оценки неврологических побочных эффектов, вызванных ЛС
Шкала аномальных кинетических эффектов (TAKE — Targeting Abnormal Kinetic Effect)	1980	Шкала оценки лекарственно-индуцированного паркинсонизма
Шкала Мэрилендского исследовательского психиатрического центра (MPRS — Maryland Psychiatric Research Center Scale)	1985	Степень тяжести дискинезии, паркинсонизма, акатизии
Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона (UPDRS — Unified Parkinson's Disease Rating Scale)	1987	Шкала оценки тяжести и течения болезни Паркинсона
Рейтинговая шкала оценки экстрапирамидных симптомов святого Ханса (SHRS — The St. Hans Rating Scale)	1993	Шкала для количественной оценки тяжести экстрапирамидных симптомов
Шкала лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств (DIEPSS — Drug-Induced Extrapyrarnidal Symptoms Scale)	1994	Шкала оценки частоты редко встречающихся лекарственно-индуцированных экстрапирамидных симптомов
Шкала для оценки лекарственно-индуцированных двигательных расстройств (SADIMoD — Schedule for the Assessment of Drug Induced Movement Disorders)	1994	Шкала для оценки дискинезии, дистонии, паркинсонизма, акатизии, тремора, атаксии и психиатрических симптомов
Шкала Ливерпульского университета для оценки антипсихотических НР (LUNSERS — Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale)	1995	Шкала для оценки НР на фоне приема АП
Йельская шкала экстрапирамидных симптомов (YESS — Yale Extrapyrarnidal Symptom Scale)	1995	Шкала оценки ЭПС
Опросник оценки качества жизни пациента при болезни Паркинсона — 39 или (PDQ — 39 — Parkinson's Disease Quality — 39)	1998	Опросник оценки качества жизни пациента при БП

Классическим инструментом для оценки степени тяжести БП является оценочная шкала двигательных расстройств, предложенная в 1967 году английскими врачами Маргарет Хен и Мелвином Яром (H&Y Scale) [2], которая до настоящего времени является международным критерием классификации стадий паркинсонизма и может быть использована для оценки АИП. Основываясь на степени проявления расстройств двигательной функции, шкала Хэн и Яра изначально состояла из пяти основных стадий, однако позже была модифицирована, включив в себя три переходных этапа (стадия 1,5; стадия 2,5). За нулевую стадию принято считать состояние двигательных функций здорового человека, когда не выделяется никаких признаков, характерных для паркинсонизма, а за пятую стадию — потерю способности к передвижению, когда пациент нуждается в постоянной посторонней помощи и не может самостоятельно себя обслуживать. Эта шкала позволяет не только уточнить тяжесть и интенсивность прогрессирования болезни, но и оценить эффективность проводимого лечения.

Шкала Симпсона-Ангуса (Simpson Angus Scale — SAS) была разработана в 1970 году для оценки паркинсонизма и связанных с ним экстрапирамидных расстройств. Шкала состоит из 10 пунктов для оценки походки (гипокинезия; 1-й пункт), ригидности (6 пунктов), определения глабеллярного рефлекса, тремора и слюноотделения (по 1-му пункту). Результаты оцениваются по 5-балльной шкале [3]. По некоторым данным, эта шкала считается «золотым стандартом» оценки АИП. Тем не менее, есть некоторые трудности в ее применении в реальной клинической практике: сложность выставления баллов в пункте опускания головы, походки. Основное внимание врача при использовании этой шкалы направлено на определение ригидности, тем самым упускаются из виду другие проявления паркинсонизма, такие как тремор, брадикинезия.

Шкала дополнительных экстрапирамидных симптомов, индуцированных ЛС (Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale — DIESPS), была разработана в 1994 году для оценки степени тяжести экстрапирамидных НР. Она состоит из 9 пунктов: 5 — для паркинсонизма; по 1 — для акатизии, дистонии, дискинезии. Все пункты оцениваются по 5-балльной шкале [4]. DIESPS является комбинированной рейтинговой шкалой для количественной оценки тяжести АИП, акатизии, дистонии и дискинезии и обычно используется в рандомизированных клинических исследованиях для оценки эффективности и переносимости АП II генерации [4, 5].

Шкала оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale — ESRS) была разработана Chouinard G. и Chouinard R. и впервые была использована в клинических испытаниях в 1976 году. Шкала состоит из 8 пунктов: опросник; шкалы для оценки паркинсонизма, дистонии и дискинезии; субшкалы для оценки общего впечатления о степени тяжести тардивной дискинезии, паркинсонизма, дистонии и акатизии. Последнее издание руководства для использования ESRS выпущено в 2005 году. Оценка ЭПС занимает около 15 минут [6]. В шкале ESRS, так же, как в шкале UPDRS, оцениваются все признаки паркинсонизма: гипомимия; речь; тремор; ригидность; нарушение походки/осанки; нестабильность осанки и тела; брадикинезия/гипокинезия. Таким образом, шкала ESRS удобна для диагностики и клинической оценки особенностей течения АИП. Удобство применения ESRS в психоневрологической практике заключается также в том, что в данной шкале помимо акинетико-ригидного синдрома как ведущего клинического симптома АИП имеется возможность оценки ТД [1].

Шкала Ливерпульского университета для оценки АП-индуцированных НР (Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale — LUNSERS) разработана Day J. С. и соавт. в 1995 году. В шкале оцениваются 41 НР, включая ЭПС, холинолитические, вегетативные, психические, аллергические, гормональные и другие НР, тяжесть которых определяется по 5-балльной шкале. В зависимости от клинической ситуации на выполнение теста уходит от 5 до 20 минут [7]. В связи с тем, что изначально LUNSERS разработана как шкала для самотестирования, у врача на оценку результатов тестирования уходит минимальное количество времени. Однако следует помнить, что универсальность LUNSERS при широком круге АП-индуцированных НР приводит к тому, что меньшее внимание уделяется непосредственно АИП.

Рейтинговая шкала оценки паркинсонизма R. Н. Mindham (Mindham Scale) была предложена в 1976 году [8]. Она состоит из 5 групп тестов (кластеров), оценивающих по 4-балльной шкале мимику лица, мышечную ригидность, тремор, походку и глобально оценку физического состояния. Шестой кластер для глобальной оценки акатизии был добавлен Bersani G. и соавт. в 1990 году [9].

Шкала Мэрилендского исследовательского психиатрического центра (Maryland Psychiatric Research Center Scale — MPRS) была разработана в 1985 году на основе шкалы Смита [10], которая в первую

очередь была предназначена для оценки ТД. В шкале MPRS оценивается степень тяжести в каждой анатомической области. Она состоит из 13 пунктов оценки дискинезии и 15 пунктов оценки паркинсонизма, а также глобального рейтинга оценки дискинезии, паркинсонизма и акатизии по 8-балльной шкале [11]. Эта шкала может с успехом применяться для оценки АИП.

Шкала для оценки лекарственно-индуцированных двигательных расстройств (Schedule for the Assessment of Drug Induced Movement Disorders — SADIMoD) была разработана Loonen A. J. в 1994 году. SADIMoD основана на шкале SHRS [12], шкале оценки аномальных непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale — AIMS) [13], шкале акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale — BARS) [14] и шкале оценки дистонии Фен-Марсдена (Fahn — Marsden Dystonia Scale) [15] с добавлением трех новых подшкал для оценки тремора, атаксии и общей оценки соответствующих психических синдромов. Все обследование пациента записывается на видео, что позволяет врачу оценить двигательные расстройства как в режиме реального, так и в режиме постреального времени после осмотра пациента более прицельно. Шкала содержит несколько подшкал: оценка дискинезии (7 пунктов); дистонии (9 пунктов); паркинсонизма (8 пунктов); акатизии (2 пункта); тремора (3 пункта); атаксии (5 пунктов); психиатрических симптомов (седативный эффект, депрессия, психоз и тревога — 4 пункта). Пункты оцениваются по 5-балльной шкале. В каждой подшкале врач может провести глобальную оценку и высказать свое мнение об истинном характере наблюдаемого двигательного расстройства [16]. Для проведения оценки лекарственно-индуцированных двигательных расстройств по данной шкале врачу необходимо около 30 минут. Поскольку SADIMoD представляет собой комбинацию нескольких шкал для определения наличия и выраженности ЭПС, у пациента возможно упущение более прицельной диагностики того или иного АП-индуцированного экстрапирамидного осложнения.

Рейтинговая шкала оценки экстрапирамидных симптомов святого Ханса (St. Hans Rating Scale — SHRS) — это многомерная шкала, разработанная Gerlach J. и соавт. (1993) для количественной оценки тяжести ЭПС. Шкала состоит из 4 разделов, оценивающих по 7-балльной шкале паркинсонизм (8 пунктов), дискинезию (исследуются 8 анатомических частей в активном и пассивном состоянии), а также общий балл оценки паркинсонизма, дистонии и акатизии (как психической, так и моторной) [12].

Руководство для оценки неврологических НР, вызванных приемом ЛС, к шкале UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser) было разработано Lingjaerde O. и соавт. (1981) и обновлено в 1987 г. UKU — рейтинговая шкала, состоящая из 48 пунктов, оцененных по 4-балльной шкале, объединенных в четыре категории: психическая (10 пунктов); неврологическая (8 пунктов, в том числе 3 пункта о паркинсонизме); вегетативная (11 пунктов); оценка других НР (19 пунктов) [17]. Работа врача с UKU занимает в среднем от 30 до 60 минут, это означает, что данная шкала не подходит для использования в повседневной клинической практике, особенно на уровне амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения. Однако она может быть использована при проведении научных исследований по рассматриваемой проблеме АИП.

Йельская шкала экстрапирамидных симптомов (Yale Extrapyramidal Symptom Scale — YESS) была разработана Mazure C.M. и соавт. (1995) как краткая, простая в использовании шкала оценки экстрапирамидных симптомов. YESS состоит из 3 частей: оценка паркинсонизма (ригидность, походка, раскачивание рук, выражение лица и тремор); оценка акатизии (объективная и субъективная); оценка дистонии (объективная и субъективная). Результаты оценки АИП по YESS ранжируются по 5-балльной шкале, что удобно при динамическом наблюдении за ЭПС на фоне острой АП-терапии [18].

Шкала аномальных кинетических эффектов (Targeting Abnormal Kinetic Effect — TAKE) состоит из пяти пунктов оценки аномальных кинетических эффектов и трех пунктов глобальной оценки паркинсонизма. Эта шкала апробирована для оценки АИП на фоне терапии первого эпизода шизофрении, шизофреноформных и шизоаффективных расстройств [19].

Унифицируемая шкала оценки БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale — UPDRS) была разработана в 1987 году и стала наиболее широко используемой шкалой клинической оценки для БП. Она состоит из четырех блоков («мышление, поведение, настроение», «повседневная жизненная активность», «исследование двигательных функций», «осложнения терапии»). В 2001 году Общество по борьбе с расстройствами движения (Movement Disorder Society — MDS) выступило с критикой к шкале UPDRS, отмечая, что в данной шкале несомненно есть сильные стороны, но также присутствует ряд неясностей, слабых мест, требующих пересмотра и доработки [20]. При использовании данной шкалы можно подробно оценить все прояв-

ления паркинсонизма, но на оценку результатов обследования врачу требуется много времени. Таким образом, ее рекомендуется использовать для определения степени тяжести заболевания для больных с уже уточненным диагнозом, с длительным течением, в условиях стационара.

Опросник оценки качества жизни пациента при БП — 39 (Parkinson's Disease Quality — PDQ — 39) состоит из 39 пунктов, охватывающих 8 сфер: мобильность (10 пунктов); эмоциональное состояние (6 пунктов); стигма (4 пункта); уровень социализации (3 пункта); познавательная способность (4 пункта); коммуникативность (3 пункта); соматическое состояние пациента (3 пункта). Результаты обследования оцениваются по 100-балльной шкале [21]. Данный опросник помогает оценить уровень качества жизни пациента: проблемы с концентрацией внимания; чувство неловкости нахождения в общественных местах; сложности общения с окружающими людьми. Он может использоваться не для постановки диагноза, а для выявления выраженности социального дискомфорта пациента с АИП.

В современных социально-экономических условиях больные, страдающие шизофренией, являются одними из первых жертв экономического кризиса. Такие пациенты отличаются низким уровнем качества жизни: они быстро теряют социальные связи, контакты с родственниками, навыки самообслуживания (снижение и утрата способности к трудовой деятельности, организации проведения быта и досуга в повседневной жизни) [22, 23]. На качество жизни пациентов, страдающих шизофренией, влияет не только психическое расстройство, но АП-индуцированные НР [1], среди которых одним из наиболее распространенных является АИП. Шкалы и опросники, приведенные выше, направлены на его своевременную диагностику. С одной стороны, большой арсенал предложенных валидизированных шкал помогает диагностировать и оценить в динамике редкие и частые АП-индуцированные экстрапирамидные расстройства. С другой стороны, использование различных шкал и техник отдельными исследовательскими группами и клиниками затрудняет сопоставление результатов исследований в различных странах и в мире в целом.

Из всех рассмотренных шкал и опросников для оценки АИП в психоневрологической практике наряду с критериями DSM-V наиболее часто используются шкалы SAS, ESRS, UPDSR, H&Y Scale, Webster

Scale и Mindham Scale. Несмотря на то, что данные шкалы и опросники широко используются в клинической практике для оценки АИП, они редко пересматривались на предмет достоверности и надежности. В настоящее время SAS и Mindham Scale — единственные рейтинговые шкалы, которые можно использовать исключительно для оценки АИП.

Рассмотренные рейтинговые шкалы можно разделить на три группы:

- шкалы, использующиеся для оценки АИП (SAS и Mindham Scale);
- шкалы, использующиеся для оценки ЛС-индуцированного ЭПС, включая АИП (SAS, ESRS, UKU, DIEPSS, LUNSERS, MPRS, SADIMoD, SHRS и YESS);
- шкалы, использующиеся для оценки симптомов БП (UPDRS, Webster и Columbia URS), но перспективные и для оценки симптомов АИП [24].

Недостаток, которым обладают многие из этих рассмотренных методов оценки АИП, заключается в том, что, хотя они хорошо подходят для оценки двигательных расстройств у пациентов с БП, включая широкий спектр симптомов и признаков средней или тяжелой степени, эти методы менее подходят для использования на ранних стадиях развития паркинсонизма, что важно для своевременной диагностики при АИП в реальной психоневрологической практике.

Список литературы

1. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Методы диагностики лекарственно-индуцированного паркинсонизма: обзор отечественной и зарубежной литературы. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72). Vaiman E. E., Schneider N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Diagnostic methods for drug-induced parkinsonism: a review of Russian and foreign literature. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72).
2. Hoehn M., Yahr M. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality". Neurology. 1967; 17(5):427–442. doi:10.1212/wnl.17.5.427. PMID 6067254.
3. Simpson G. M., Angus J. W. A rating scale for extrapyramidal side effects. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1970; 212:11Y19.
4. Inada T. Evaluation and Diagnosis of Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms: Commentary on the DIEPSS and Guide to Its Usage. Tokyo, Japan: Seiwa Shoten Publisher; 1996.

5. Kim J. H., Jung H. Y., Kang U. G., Jeong S. H., Ahn Y. M., Byun H. J., Ha K. S., Kim Y. S. Metric characteristics of the drug-induced extrapyramidal symptoms scale (DIEPSS): a practical combined rating scale for drug-induced movement disorders. *Mov Disord.* 2002; 17 (6): 1354–1359. doi: 10.1002/mds.10255. PMID: 12465082.
6. Chouinard G., Mergolese H. C. Manual for the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS). *Schizophr Res.* 2005; 76: 247Y265.
7. Day J. C., Wood G., Dewey M., Bentall R. P. A self-rating scale for measuring neuroleptic side-effects. Validation in a group of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry.* 1995; 166(5):650–653. doi: 10.1192/bjp.166.5.650. PMID: 7620752.
8. Mindham R. H. Assessment of drugs in schizophrenia. Assessment of drug-induced extrapyramidal reactions and of drugs given for their control. *Br J Clin Pharmacol.* 1976; 3:395–400.
9. Bersani G., Grispini A., Marini S., Pasini A., Valducci M., Ciani N. 5-HT2 antagonist ritanserin in neuroleptic-induced parkinsonism: a double-blind comparison with orphenadrine and placebo. *Clin Neuropharmacol.* 1990; 13(6):500–506. doi: 10.1097/00002826-199012000-00003. PMID: 2125857.
10. Smith R. C., Allen R., Gordon J., Wolff J. A rating scale for tardive dyskinesia and Parkinsonian symptoms. *Psychopharmacol Bull.* 1983; 19(2):266–276. PMID: 6867236.
11. Cassady S. L., Thaker G. K., Summerfelt A., Tamminga C. A. The Maryland Psychiatric Research Center scale and the characterization of involuntary movements. *Psychiatry Res.* 1997; 70(1):21–37. doi: 10.1016/s0165-1781(97)03031-x. PMID: 9172274].
12. Gerlach J., Korsgaard S., Clemmesen P., Lauersen A. M., Magelund G., Noring U., Povlsen U. J., Bech P., Casey D. E. The St. Hans Rating Scale for extrapyramidal syndromes: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand.* 1993; 87(4): 244–252. doi: 10.1111/j.1600-0447.1993.tb03366.x. PMID: 8098178.
13. Guy W. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. Rev. ed. Washington DC: Us Department of health, education and welfare; 1976. 603.
14. Barnes T. R. A rating scale for drug-induced akathisia. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science.* 1989; (154):672–676.
15. Burke R. E., Fahn S., Marsden C. D., Bressman S. B., Moskowitz C., Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology.* 1985; 35:73–77.
16. Loonen A. J., Doorschot C. H., van Hemert D. A., Oostelbos M. C., Sijben A. E. The schedule for the assessment of drug-induced movement disorders (SADIMoD): inter-rater reliability and construct validity. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001; 4(4): 347–360. doi: 10.1017/S1461145701002589. PMID: 11806860.
17. Lingjaerde O., Ahlfors U. G., Bech P., Dencker S. J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987; 334:1–100. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x. PMID: 2887090.
18. Mazure C. M., Cellar J. S., Bowers M. B. Jr, Nelson J. C., Takeshita J., Zigun B. Assessment of extrapyramidal symptoms during acute neuroleptic treatment. *J Clin Psychiatry.* 1995; 56(3):94–100. PMID: 7883736].

19. Huq Z. U. RIS-GBR-32 Investigators. A trial of low doses of risperidone in the treatment of patients with first-episode schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24(2):220–224. doi: 10.1097/01.jcp.0000115663.45074.8a. PMID: 15206670.

20. Goetz C. G., Fahn S., Martinez-Martin P., Poewe W., Sampaio C., Stebbins G. T., Stern M. B., Tilley B. C., Dodel R., Dubois B., Holloway R., Jankovic J., Kulisevsky J., Lang A. E., Lees A., Leurgans S., LeWitt P. A., Nyenhuis D., Olanow C. W., Rascol O., Schrag A., Teresi J. A., Van Hilten J. J., LaPelle N. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*. 2007; 22(1):41–47. doi: 10.1002/mds.21198. PMID: 17115387.

21. Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R. PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *Journal of neurology*. 1998; 245 (11):10–14. PMID: 9617716.

22. Хубларова Л. А., Захаров Д. В., Михайлов В. А., Фурсова И. В. Динамика показателей качества жизни пациентов с поздними нейролептическими дискинезиями в процессе ботулинотерапии. *Обзор психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева*. 2016; 4; 86–91. [Khublarova L. A., Zakharov D. V., Mikhaylov V. A., Fursova I. V. Dynamics of indicators of quality of life of patients with late neuroleptic dyskinesias in the process of botulinum therapy. *Review of psychiatry and neurology*. 2016; 4; 86–91. (In Russian)].

23. Хубларова Л. А., Захаров Д. В., Михайлов В. А. Стратификация риска развития поздних лекарственно-индуцированных осложнений. *Обзор психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева*. 2017; 4:111–114. [Khublarova L. A., Zakharov D. V., Mikhaylov V. A. Stratification of the risk of developing tardive drug-induced complications. *Review of psychiatry and neurology*. 2017; 4:111–114. (In Russian)].

24. Knol W., Keijsers C. J., Jansen P. A., van Marum R. J. Systematic evaluation of ratingscales for drug-induced parkinsonism and recommendations for future research. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30(1):57–63. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181c914b3. PMID: 20075649.

6.1.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия

Очень важно оценивать выраженность непроизвольных движений у пациентов, принимающих АП, поскольку чем больше выражена АП-индуцированная ТД, тем больше снижены повседневная активность пациента и качество его жизни [1]. Среди шкал, оценивающих АП-индуцированную ТД, наиболее популярными в последние годы являются: AIMS; SAS; ESRS (табл. 25) [2].

Таблица 25.

Шкалы и опросники, используемые в диагностике антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии [2]

Шкала	Год	Возможности
Шкала KLAWANS	1969	Шкала оценки экстрапирамидного синдрома
Шкала Симпсона-Ангуса (SAS)	1970	Шкала оценки экстрапирамидных побочных оценки, в частности — непроизвольных движений. В этой шкале оценивается отдельно каждая группа мышц
Рейтинговая шкала Колумбийского университета (CURS)	1971	Шкала оценки выраженности экстрапирамидных побочных реакций
Шкала патологических непроизвольных движений (AIMS)	1976	Шкала оценки непроизвольных движений, развившихся вследствие побочного действия лекарств
Димаскская шкала	1976	Шкала оценки лекарственно-индуцированных экстрапирамидных побочных реакций
Рейтинговая шкала Ганса	1977	Шкала оценки гиперкинезов, паркинсонизма, дистонии и акатизии
Шкала оценки экстрапирамидных симптомов (ESRS)	1980	Шкала более детальной оценки гиперкинетических расстройств
Рейтинговая техника визуальной оценки тардивной дискинезии	1982	Метод видеорегистрации для оценки непроизвольных движений, использующийся для более детального заключения вместе с рейтинговыми шкалами оценки лекарственно-индуцированных дискинезий
Структурированная шкала оценки побочных эффектов (SARS)	1985	Шкала оценки общего характера нежелательных побочных реакций в психофармакологических исследованиях
Шкала оценки тяжести дистонии С. Фана	1985	Шкала оценки тяжести дистонии
Шкала UKU по оценке побочных эффектов	1987	Шкала оценки нежелательных побочных реакций психотропных препаратов
Пользовательская шкала оценки дискинезии (DISCUS)	1989	Шкала оценки непроизвольных движений
Оценочная шкала дискинезии Я. А. Обесо	1989	Шкала оценки непроизвольных движений

Окончание табл. 25.

Шкала	Год	Возможности
Рейтинговая шкала Святого Ганса для оценки экстрапирамидных синдромов	1993	Шкала оценки антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных побочных эффектов
Йельская шкала оценки экстрапирамидных симптомов (YESS)	1995	Шкала для оценки экстрапирамидного синдрома во время терапии в динамике
Шкала лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств (DIEPSS)	1996	Шкала оценки частоты редко встречающихся лекарственно-индуцированных экстрапирамидных симптомов
Шкала Мэрилендского исследовательского психиатрического центра (MPRC scale)	1997	Шкала оценки лекарственно-индуцированных непроизвольных движений
Мастонская оценка побочных эффектов лекарственных препаратов (MEDS)	1998	Шкала оценки часто выявляемых лекарственно-индуцированных побочных эффектов
График оценки лекарственно-индуцированных расстройств движения (SADIMOD)	2000	Набор шкал для оценки степени тяжести лекарственно-индуцированных двигательных расстройств: дистонии, дискинезии, паркинсонизма, акатизии, атаксии и некоторых видов тремора
Ливерпульская университетская шкала оценки побочных эффектов нейролептиков (LUNSERS)	2000	Шкала оценки антипсихотик-индуцированных побочных эффектов
Дневник самооценки	2000	Пользовательский дневник, позволяющий оценить характер, выраженность и тип дискинезии в зависимости от времени приема препарата
Унифицированная шкала оценки дискинезий (UDysRS)	2008	Опросник для оценки дискинезии «включения» и «выключения»

В России и за рубежом разработаны и внедрены в клиническую практику дневники самооценки, позволяющие улучшить раннюю диагностику и определить клинический тип АП-индуцированной ТД,

а также увеличить комплаентность больных [1]. В частности, дневник самооценки [3] — это пользовательский дневник пациента для субъективной оценки своего состояния, в котором он по времени отмечает, случались ли у него гиперкинезы или нет, а если случались, то какой степени тяжести.

Важно определять фазность течения АП-индуцированной ТД. По мнению М. Э. Бельгушевой, наибольшее влияние на показатели качества жизни и повседневную активность больных шизофренией оказывают двухфазные лекарственно-индуцированные дискинезии, которые наиболее продолжительны и резистентны к коррегирующей терапии [1]. Инструментом оценки дискинезии «включения» и «выключения» является унифицированная шкала оценки дискинезий (UDysRS) [4]. Шкала состоит из четырех блоков: оценка дискинезии периода «включения»; оценка дискинезии периода «выключения»; оценка нарушений повседневной деятельности пациента вследствие дискинезий с помощью видеозаписи; оценка ограничений повседневной деятельности пациента. Первые два блока заполняются сначала исследователем, потом пациентом.

Список литературы

1. Бельгушева М. Э., Федорова Н. В. Влияние леводопаиндуцированных дискинезий на качество жизни больных болезнью Паркинсона // Уральский медицинский журнал. 2011;2:25-31. [Belgusheva ME, Fedorova NV. The effect of levodopa-induced dyskinesias on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Ural Medical Journal*. 2011; 2:25–31. (In Russian)].
2. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Методы диагностики антипсихотик индуцированных экстрапирамидных расстройств // Сибирское медицинское обозрение. 2019; 5(119):5–13. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-5-13. [Vaiman E. E., Shnayder N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Diagnostic methods of antipsychotic-induced extrapyramide disorders. *Siberian Medical Review*. 2019; (5):5–13. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-5-13. (In Russian)].
3. Hauser R. A, Friedlander J., Zesiewicz T. A, Adler C. H, Seeberger L. C, O'Brien C. F., Molho E. S., Factor S. A. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clinical neuropharmacology*. 2000; 23(2):75–81. PubMed PMID: 10803796
4. Goetz C. G, Nutt J. G, Stebbins G. T. The unified dyskinesia rating scale: presentation and clinimetric profile. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008; 23(16):2398–403. doi: 10.1002/mds.22341

6.2. Лабораторная диагностика

6.2.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм

Лабораторная диагностика АИП включает следующие методы.

Исследование уровня гомованиловой кислоты (ГМК) в ликворе. Этот биомаркер используется для дифференциальной диагностики АИП и БП. При БП уровень ГМК немного ниже нормы (у взрослых норма 1,4–8,8 мг/сут), в то время как при АИП в начале лечения АП уровень ГМК кратковременно повышается, что скорее всего обусловлено компенсаторной повышенной активацией нигростриарных дофаминергических нейронов в ответ на блокаду дофаминергических рецепторов. На фоне длительной терапии АП у пациентов развивается толерантность к ЛС и уровень ГМК снижается до нормы. Также важно, что неспособность развить толерантность к АП у пациента после его длительного применения приводит к риску развития АИП и АП-индуцированной ТД [1–4].

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) используется для определения уровня АП в сыворотки крови [5]. Традиционно ТЛМ включает измерение концентраций ЛС в различных биологических жидкостях и интерпретацию этих концентраций с точки зрения соответствующих клинических параметров, что необходимо для индивидуализации дозировки ЛС путем поддержания его концентрации в плазме крови в пределах целевого терапевтического диапазона или окна (табл. 26).

Таблица 26.

Терапевтические пороговые концентрации атипичных антипсихотиков при проведении терапевтического лекарственного мониторинга

Антипсихотик	Терапевтическая пороговая концентрация антипсихотика (мкг/л)	Рекомендованный уровень использования ТЛМ*
Амисульпирид	100–320	1
Арипипразол	100–350	2
Азенапин	1–5	4
Брексипразол	40–140	3
Зипрасидон	50–200	2
Зотепин	10–150	3
Илоперидон	15–40	3

Окончание табл. 26.

Антипсихотик	Терапевтическая пороговая концентрация антипсихотика (мкг/л)	Рекомендованный уровень использования ТЛМ*
Карипазин	10–20	3
Кветиапин	100–500	2
Клозапин	350–600	1
Луразидон	15–40	3
Оланзапин	20–80	1
Палиперидон	20–60	2
Рisperидон	20–60	2
Сертиндол	50–100	2

*Уровень 1: настоятельно рекомендуется проведение ТЛМ; уровень 2: рекомендуется проведение ТЛМ; уровень 3: может быть полезно проведение ТЛМ; уровень 4: потенциально может быть полезно проведение ТЛМ.

Фармакогенетическое исследование носительства ОНВ генов-кандидатов, ответственных за фармакодинамику и фармакокинетику АП, а также генов-мишеней действия АП может осуществляться как до назначения АП (для прогнозирования риска развития АП-индуцированных АИП и ТД, а также других АП-индуцированных НР), так и в случае развития АП-индуцированных НР (для поиска причин развития НР и возможности замены АП с альтернативными путем метаболизма в случае выявления фармакогенетического профиля «медленный метаболизатор»). Гены-кандидаты и их ОНВ, ассоциированные с развитием АП-индуцированного ЭПС, рассмотрены в главе III. Кроме того, фармакогенетическое исследование может использоваться для прогнозирования эффективности и безопасности ЛС-корректоров АП-индуцированного ЭПС (глава VIII).

Перспективными генами-кандидатами, ОНВ которых ассоциированы с повышением риска развития АИП, являются: *DRD2*, *DRD3*, *DAT1*, *COMT*, *5HTR2A*, *HTR2C*, *RGS2*, *RGS4*, *RGS8*, *RGS9*, *ANKK1*, *PPP1R1B*, *ATPIA3*, *ADORA1*, *ADORA2A*, *ADORA3*, *BDNF*, *MnSOD* (*SOD2*), *ZFPM2*, *LSMAP*, *ABL1*, *NQO1*, *GSTP1*, *HLA-B*, *CYP1A2*, *CYP2D6* [6].

Список литературы

1. Bowers M. B. Jr. Family history and CSF homovanillic acid pattern during neuroleptic treatment // Am. J. Psychiatry. — 1984. — Vol. 141, № 2. — P. 296–298.

2. Bowers M. B. Jr., Heninger G. R. Cerebrospinal fluid homovanillic acid patterns during neuroleptic treatment // *Psychiatry Res.* — 1981. — Vol. 4, № 3. — P. 285–290.
3. Chia L. G., Cheng F. C., Kuo J. S. Monoamines and their metabolites in plasma and lumbar cerebrospinal fluid of Chinese patients with Parkinson's disease // *J. Neurol. Sci.* — 1993. — Vol. 116, № 2. — P. 125–134.
4. Saito T., Ishizawa H., Tsuchiya F., Ozawa H., Takahata N. Neurochemical findings in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients with tardive dyskinesia and neuroleptic-induced parkinsonism // *Jpn. J. Psychiatry Neurol.* — 1986. — Vol. 40, № 2. — P. 189–194.
5. Потанин С. С. Использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) при лечении обострений шизофрении в рутинной клинической практике // *Трансляционная медицина — инновационный путь развития современной психиатрии.* — 2014. — С. 164–165.
6. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Методы диагностики лекарственно-индуцированного паркинсонизма: обзор отечественной и зарубежной литературы // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72).
Vaiman E. E., Schneider N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Diagnostic methods for drug-induced parkinsonism: a review of Russian and foreign literature. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72).

6.2.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия

Лабораторные методы исследования, которые могут быть рекомендованы для дифференциальной диагностики АП-индуцированной ТД, включают:

- клинический анализ крови (для исключения полицитемии);
 - исследование уровня меди, цинка и церуллоплазмينا в сыворотке крови, исследование меди в моче (с целью исключения дефицита сывороточного церулоплазмينا вследствие мутации гена *ATP7B*, ответственного за развитие болезни Коновалова-Вильсона);
 - исследование уровня гормонов щитовидной железы в сыворотке крови (для исключения патологии щитовидной железы);
 - исследование антител к *Treponema pallidum* в сыворотке крови (с целью дифференциальной диагностики с нейросифилисом);
 - исследование ДНК и антител к вирусу иммунодефицита человека (с целью исключения нейроСПИДа);
 - ТЛМ уровня АП в сыворотки крови (табл. 26);
- фармакогенетическое исследование (носительство ОНВ генов-кандидатов, ответственных за фармакодинамику и фармакокинетику АП) [1, 2].

Список литературы

1. Насырова Р. Ф., Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А. Лечение антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств. С. 14–31 // Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций. — СПб., 2020.

2. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Методы диагностики антипсихотик индуцированных экстрапирамидных расстройств // Сибирское медицинское обозрение. 2019; 5(119):5–13. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-5-13. [Vaiman E. E., Shnayder N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Diagnostic methods of antipsychotic-induced extrapyramide disorders. Siberian Medical Review. 2019; (5):5–13. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-5-13. (In Russian)].

6.3. Инструментальная диагностика

6.3.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм

В качестве инструментальных методов дифференциальной диагностики АИП и БП предложены:

— ОФЭКТ и ПЭТ головного мозга. При АИП регистрируется симметричное поглощение радиоактивного индикатора в стриатуме с двух сторон (норма). При БП наблюдается асимметричное поглощение индикатора вследствие снижения плотности дофаминовых рецепторов в стриатуме [1, 2];

— Сцинтиграфия миокарда. У пациентов с АИП показатели в норме ввиду сохранения функции симпатической вегетативной нервной системы. При БП регистрируются отклонения от нормативных показателей [3, 4, 5].

Список литературы

1. Diaz-Corrales F. J., Sanz-Viedma S., Garcia-Solis D., Escobar-Delgado T., Mir P. Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease // Eur J Nucl Med Mol Imaging. — 2010. — Vol. 37. — P. 556–564.

2. Shin H. W., Chung S. J. Drug-induced parkinsonism // J Clin Neurol. — 2012. — Vol. 8, № 1. — P. 15–21. doi: 10.3988/jcn.2012.8.1.15. Epub 2012 Mar 31. PMID: 22523509; PMCID: PMC3325428.

3. Lee P. H., Kim J. S., Shin D. H., et al. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy in patients with drug induced parkinsonism // J Neurol Neurosurg Psychiatry. — 2006. — Vol. 77, № 3. — P. 372–4.

4. Lopez-Sendon J. L., Mena M. A., de Yébenes J. G. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention // Drugs Aging. — 2012. — Vol. 29, № 2. — P. 105–18.

5. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Методы диагностики лекарственно-индуцированного паркинсонизма: обзор отечествен-

ной и зарубежной литературы. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72). Vaiman E. E., Schneider N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Diagnostic methods for drug-induced parkinsonism: a review of Russian and foreign literature. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72).

6.3.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия

КТ и МРТ головного мозга при АП-индуцированной ТД без патологических структурных изменений, но целесообразность использования нейрорадиологического обследования обусловлена необходимостью исключения других патологий, включая нейродегенеративные заболевания, нейроинфекции, объемные образования [1].

ПЭТ и ОФЭКТ головного мозга у пациентов с АП-индуцированной ТД могут демонстрировать повышенный метаболизм глюкозы в бледном шаре и прецентральной извилине [1].

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (П-МРС) подкорковых ядер головного мозга демонстрирует нейронные метаболические повреждения в левом линзовидном ядре (скорлупа и бледный шар) у пациентов с АП-индуцированной ТД [1].

Генетическое тестирование необходимо для исключения болезни Гентингтона, болезни Коновалова-Вильсона, наследственных дискинезий [2].

ТЛМ проводится с целью исследования уровня АП в сыворотке крови и исключения их кумуляции до токсического уровня [3].

Фармакогенетическое исследование проводят с целью уточнения носительства мутаций генов *HSPG2*, *DPP6*, *MTNR1A*, *SLC18A2*, *PIP5K2A* и *CNR1*, а также ОНВ генов *GSTM1*, *GSTT1*, *ABCB1*, *CYP2D6* и других для подтверждения генетической предрасположенности к развитию АП-индуцированной ТД [5–9].

Список литературы

1. Brasic J. R. Tardive Dyskinesia. Medscape. Updated: Apr 23, 2017. <http://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview> Accessed June 11, 2018.
2. Мисулис Карл Э., Хед Томас К. Справочник по неврологии Неттера. МЕД-пресс-информ. 2019:207–208. [Misulis Karl E, Head Thomas K. Netter's Handbook of Neurology. MEDpress-inform. 2019:207–208. (in Russ.).]
3. Потанин С. С. Использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) при лечении обострений шизофрении в рутинной клинической практике. Трансляционная медицина — инновационный путь развития совре-

менной психиатрии. 2014:164–165. [Potanin SS. The use of therapeutic drug monitoring (TDM) in the treatment of exacerbations of schizophrenia in routine clinical practice. Translational medicine is an innovative way of development of modern psychiatry. 2014:164–165. (in Russ.)].

4. Насырова Р. Ф., Шнайдер Н. А., Миронов К. О. и др. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10(4):88–93. [Nasyrova R. F., Schnaider N. A., Mironov K. O., et al. Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018; 10(4): 88–93. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-88-93. (In Russ.)].

5. Балашов А. М. Перспективы генетики и фармакогенетики в психиатрии (часть II). Психиатрия и психофармакотерапия. 2007; 9(1): 31–6. [Balashov A. M. Prospects of genetics and pharmacogenetics in psychiatry (part II). Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2007; 9(1):31–6. (In Russ.)].

6. Фурса О. О., Козловский В. Л. Фармакогенетические особенности активности системы цитохромов P450 в метаболизме антипсихотических препаратов. Журнал психиатрии и неврологии имени С. С. Корсакова. 2014; 114(4):111–122. [Fursa O. O., Kozlovskii V. L. Pharmacogenetic aspects of the activity of cytochromes P450 in the metabolism of antipsychotics. Journal of Psychiatry and Neurology named after S. S. Korsakov. 2014; 114(4):111–22. (In Russ.)].

7. Lanning R. K., Zai C. C., Müller D. J. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. Pharmacogenomics. 2016; 17(12):1339–51. doi: 10.2217/pgs.16.26.

8. De Leon J, Susce M. T., Pan R. M., Koch W. H., Wedlund P. J. Polymorphic variations in GSTM1, GSTT1, PgP, CYP2D6, CYP3A5, and dopamine D2 and D3 receptors and their association with tardive dyskinesia in severe mental illness. J Clin Psychopharmacol. 2005; 25(5):448–56. PMID: 16160620.

9. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Методы диагностики антипсихотик индуцированных экстрапирамидных расстройств // Сибирское медицинское обозрение. 2019; 5 (119):5–13. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-5-13. [Vaiman E. E., Shnayder N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Diagnostic methods of antipsychotic-induced extrapyramide disorders. Siberian Medical Review. 2019; (5):5–13. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-5-13. (In Russian)].

6.4. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика АП-индуцированного ЭПС в целом и рассматриваемых в настоящей монографии АИП и АП-индуцированной ТД в частности может быть затруднительна у пациентов старшей возрастной группы. При этом дифференциальная диагностика АИП должна проводиться с БП (табл. 27) [1], с синдромом паркинсонизма инфекционного, экзогенно-токсического и иного генеза, а также с нейродегенеративными заболеваниями, в синдромологию которых входит синдром паркинсонизма (например, деменция с тельцами Леви, атипичные формы болезни Альцгеймера и др.)

(табл. 28) [1]. Дифференциальная диагностика АП-индуцированной ТД проводится с наследственными моногенными и мультифакторными заболеваниями, например болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Гентингтона и др.

Таблица 27.

Дифференциальная диагностика антипсихотик-индуцированного паркинсонизма и антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии [4]

Признак	АИП	АП-индуцированная ТД
Дебют	Острое начало (часы-дни-недели), после начала приема АП или после увеличения дозы препарата	Постепенное развитие (месяцы-годы) после приема АП
Двигательные симптомы	Ритмичный тремор, ригидность, шаркающая походка, может присутствовать акатизия	Аритмичные хореоатетодные движения лица, туловища, конечностей
Эффект при увеличении дозы АП	Ухудшение	Улучшение
Эффект при снижении дозы АП	Улучшение	Ухудшение
Эффект от применения антихолинэргических корректоров	Улучшение	Может ухудшиться
Терапия осложнения	Антихолинэргические препараты (например, бензтропин), амантадин	Ингибиторы VMAT2 (тетрабеназин, валбеназин, дейетрабеназин), гинкго билоба, клоназепам, амантадин

Таблица 28.

Дифференциальная диагностика антипсихотик-индуцированного паркинсонизма и болезни Паркинсона [1]

Признак	АИП	БП
Возраст дебюта заболевания	Чаще в пожилом возрасте	В среднем в 60 лет
Пол	Чаще у женщин	Чаще у мужчин
Течение	Острое/подострое с регрессом после отмены препарата	Хроническое медленное прогрессирование

Окончание табл. 28.

Признак	АИП	БП
Симметричность клинических проявлений	Чаще симметричны	Асимметричны
Вовлечение верхних и нижних конечностей	Больше поражены верхние конечности. Более выражена амимия, чем нарушение походки.	И верхние и нижние конечности
Тремор	Резко выраженный постуральный тремор, частота 5–8 Гц (примерно в 50% случаев), возможен «синдром кролика»	Тремор покоя по типу «скатывания пилюль», частота 3–6 Гц (80%)
Гипокинезия	Умеренной выраженности	Нарастающая вплоть до выраженной
Сопутствующие дискинезии	Часто (орофациальные дискинезии, акатизия)	У нелеченых больных — редко
Нарушения обоняния, поведения во сне с быстрыми движениями глаз	Отсутствуют	Встречаются часто
Депрессия	Часто	Часто
Деменция	Может быть предвестником паркинсонизма, редко обусловлена приемом препарата	Редко развивается в начале заболевания, чаще с длительным периодом дебюта
Клинический ответ на терапию L-дофа и агонистами дофамина	Слабый	Сильный
Клинический ответ на отмену препарата, вызвавшего осложнение	Сильный	Слабый
Уровень ГМК в ликворе	Высокий	Низкий, нормальный
ПЭТ/ОФЭКТ	Пресинаптическое нигростриарные нейроны интактны	Снижение связывания радиофармпрепарата с нигростриарными окончаниями

В клинической практике при проведении дифференциальной диагностики АП-индуцированной ТД у пациентов, страдающих шизофренией, важно участие не только психиатра, но невролога, в задачи

которого стоит исключение альтернативных, фоновых или сопутствующих неврологических заболеваний, включая:

- болезнь Паркинсона;
- болезнь Гентингтона;
- болезнь Коновалова — Вильсона;
- наследственные дискинезии;
- сенильную хорею;
- ревматическую хорею (хорею Синдехам);
- коркобазальную дегенерацию;
- эпилепсию Кожевникова;
- эпилепсию у взрослых с умственной отсталостью;
- эпилепсию у детей с умственной отсталостью;
- эссенциальный тремор;
- лобную эпилепсию;
- ВИЧ-ассоциированную деменцию;
- нейросифилис;
- синдром Туретта;
- антифосфолипидный синдром;
- нейролюпус;
- расстройства пищевого поведения [26, 87].

Список литературы

1. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Методы диагностики лекарственно-индуцированного паркинсонизма: обзор отечественной и зарубежной литературы. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72). Vaiman E. E., Schneider N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Diagnostic methods for drug-induced parkinsonism: a review of Russian and foreign literature. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72).
2. Brasic J. R. Tardive Dyskinesia. Medscape. Updated: Apr 23, 2017. <http://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview> Accessed June 11, 2018.
3. Мисулис Карл Э, Хед Томас К. Справочник по неврологии Неттера. МЕД-пресс-информ. 2019:207–208. [Misulis Karl E, Head Thomas K. Netter's Handbook of Neurology. MEDpress-inform. 2019:207–208. (in Russ.)].
4. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Методы диагностики антипсихотик индуцированных экстрапирамидных расстройств. Сибирское медицинское обозрение. 2019; 5(119):5–13. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-5-13. [Vaiman E. E., Shnayder N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Diagnostic methods of antipsychotic-induced extrapyramide disorders. Siberian Medical Review. 2019; (5):5–13. DOI: 10.20333/2500136-2019-5-5-13. (In Russian)].

ГЕНЕТИКА И ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ

7.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм

Нами проанализированы все работы поиска ассоциаций ОНВ/полиморфизмов генов-кандидатов с риском развития АИП, включая ассоциативные полногеномные исследования, продемонстрировавшие как позитивные, так и отрицательные результаты, что важно с научной и практической точек зрения, в том числе для планирования крупных исследований в популяции Российской Федерации, характеризующейся этнической и расовой неоднородностью. Представленные в табл. 28 отрицательные ассоциативные исследования ОНВ при АИП в изучаемых популяциях, особенно разнородных по этносу и расе, свидетельствуют о низкой перспективности их дальнейшего исследования и включения в генетические панели скрининга АИП у пациентов с шизофренией. В то же время, ассоциативные исследования с повторными позитивными результатами свидетельствуют о важности их дальнейшего изучения на примере российской популяции для последующего создания молекулярно-генетических инструментов (методологии) для реальной клинической практики, включая панели для ДНК-профилирования пациентов с шизофренией, получающих АП.

Мы предприняли попытку обобщения и систематизации исследований, в которых изучались гены-кандидаты, ассоциированные с развитием АИП у пациентов с шизофренией.

Гены дофаминергической системы

Ген *DRD2*

Рецептор дофамина D2 представляет собой рецептор, связанный с G-белком, расположенный на постсинаптических дофаминергических нейронах, который центрально участвует в мезокортиколимбических путях [55]. Также D2-рецепторы являются известными мишенями действия АП, которые используются для лечения шизофрении [66]. В результате исследования Al Hadithy A. F. и соавт. (2008)

показано, что носительство аллели 141C Del гена *DRD2*, кодирующего D2 рецепторы, ассоциировано с большим риском развития АИП в 9,5 раз у пациентов на фоне приема АП в сравнении с неносителями ($p = 0,005$). Причем после гендерной стратификации связь между носительством аллели 141C Del и мышечной ригидностью оставалась статистически значимой у мужчин, ($p = 0,0039$), но не у женщин в африканской популяции [7].

В работе Güzey С. и соавт. (2007) частота носительства аллели А гена *DRD2* (ОНВ Taq1A) была статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой ($p = 0,04$), что подтверждает, что носительство аллели А ассоциировано с риском развития АИП у пациентов с шизофренией [34].

Bakker P. R. и соавт. (2012) продемонстрировали, что ОНВ rs6275 гена *DRD2* был ассоциирован с риском развития АП-индуцированного тремора покоя ($p = 0,0140$) у пациентов с шизофренией, тестируемых с помощью шкалы AIMS и UPDRS [2]. Однако после поправки Саймса для множественных испытаний не было выявлено статистически значимых ассоциаций. По мнению авторов, это может быть обусловлено небольшим объемом выборки ($n = 209$) [10]. Knol W. и соавт. (2013), изучавшие роль носительства полиморфизма 141CIns/Del и C957T гена *DRD2*, не нашли их значимую ассоциацию с риском развития АИП на фоне приема ГПД у пациентов с шизофренией [43].

В исследовании Gunes A. и соавт. (2007) не было найдено статистически значимых ассоциаций между носительством полиморфизмов Taq1A1, 311Cys, -141C Del гена *DRD2* с риском развития АИП в сравнении групп пациентов с шизофренией с АИП и без на фоне терапии перфеназином. Для оценки выраженности ЭПС авторы использовали шкалы SAS и BARS [33].

По результатам исследования Bakker P. R. и соавт. (2012), которые проанализировали прогностическую роль rs1800497 (A2A1(=C/T)), rs6277 (T/C), rs6275 (C/T), rs1801028 (Ser/Cys(=C/G)), rs1076560 (C/A), rs1799732 (C Del) гена *DRD2*, не найдено статистически значимых ассоциаций с риском развития АИП [10].

Сопоставимые результаты получены Koning J. P. и соавт. (2011), которыми не было выявлено статистически значимых ассоциаций между rs1800497 (TaqI_A) (C/T), rs6277 (C957T) (T/C), rs1800498 (TaqI_D) (T/C), rs1799732 (-141C) (C/Del) гена *DRD2* и риском развития АИП у пациентов с шизофренией. Оценка степени тяжести АИП в этом исследовании оценивалась с помощью шкалы UPDRS на фоне длительности терапии АП не менее 1 месяца [45].

Ген *DRD3*

Дофаминергический рецептор D3 представляет собой как ауторецептор, так и постсинаптический рецептор. Он локализован в нейронах лимбической системы головного мозга, функция которой связана с когнитивными, эмоциональными и эндокринными функциями. Также существует мнение, что рецептор D3, по-видимому, опосредует некоторые эффекты АП и ЛС, используемых при лечении БП, которые ранее считались взаимодействующими только с рецепторами D2 [62].

В работе Güzey С. и соавт. (2007) не было выявлено ассоциации между риском развития АИП и носительством полиморфизма Msc1 гена *DRD3*, кодирующего дофаминергический рецептор D3 [34].

Knol W. и соавт. (2013) исследовали роль полиморфизма Ser9Gly гена *DRD3*, но не нашли статистических ассоциаций с риском развития АИП, оцененного по шкале SAS, на фоне приема ГПД у пациентов с шизофренией [43]. Gunes A. и соавт. (2007) также не нашли статистически значимых ассоциаций между носительством этого полиморфизма и риском развития АИП, оцененного с помощью шкал SAS и BARS, при сравнении групп пациентов с шизофренией с АИП и без АИП на фоне терапии перфеназином [33].

В работе Gassó P. и соавт (2011) проведено секвенирование кодирующей области гена *DRD3*, которое выявило расположение пяти ОНВ: хорошо известного несинонимичного ОНВ rs6280 (Ser9Gly) в экзоне 2; синонимичного ОНВ в экзоне 2 (rs3732783); трех интронных ОНВ — rs324026 в интроне 1 и rs2134655 и rs9828406 в интроне 4. Однако ни один из выявленных ОНВ не был ассоциирован с риском развития РСП-индуцированного АИП, оцененного по шкале SAS, у пациентов с психическими расстройствами в сравнении с группой контроля [27], хотя в предыдущем исследовании этих авторов (2009) была обнаружена ассоциация ОНВ rs167771 (G/A) гена *DRD3* с риском развития РСП-ассоциированного АИП ($p = 0.00010$) [26].

В исследовании Koning J. P. и соавт. (2011) не было выявлено статистически значимых ассоциаций ОНВ rs6280 (Ser9Gly; T/C) гена *DRD3* с риском развития АИП, оцененного по шкале UPDRS, у пациентов с шизофренией на фоне терапии АП длительностью не менее 1 месяца [45].

Ген *DAT1 (SLC6A3)*

Транспортер дофамина (DAT), который кодируется геном *DAT1 (SLC6A3)*, опосредует активный обратный захват дофамина из синапсов и является основным регулятором дофаминергической нейротрансмиссии. Этот ген участвует в развитии таких заболеваний человека, как паркинсонизм, синдром Туретта и зависимость от психоактивных веществ [67].

Güzey С. и соавт. (2007) исследовали полиморфизм вариабельного числа tandemных повторов (VNTR) гена *DAT1 (SLC6A3)*. Авторами показано, что *9R (9 повторов) был значительно более распространен в группе пациентов с АИП в сравнении с контрольной группой ($p = 0,04$) [34]. По данным исследования Lafuente А. и соавт. (2007), изучены наиболее распространенные аллели полиморфизма VNTR гена *DAT1 (SLC6A3)*: *9R и *10R. Носительство аллели *10R было ассоциировано с риском развития АИП ($p < 0,05$), в то время как носительство аллели *9R обладало протективным действием ($p < 0,05$) [46].

Ген *COMT*

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) является одним из основных ферментов млекопитающих, участвующих в метаболической деградации катехоламинов [26], катализирует перенос метильной группы от S-аденозилметионина (SAM) к гидроксильной группе катехолового ядра (например, дофамина, норэпинефрина или катехолэстрогена) [18, 28].

По результатам исследования Bakker P. R. и соавт. (2012), ОНВ rs4680 (G/A) гена *COMT* был ассоциирован с риском развития АП-индуцированной мышечной ригидности ($p = 0,0303$) и АИП ($p = 0,058$) у пациентов на фоне длительной терапии АП, тестируемых с помощью шкалы AIMS и UPDRS. Однако после поправки Саймса для множественных испытаний не было выявлено статистически значимых ассоциаций, что может быть обусловлено небольшим объемом выборки [10].

В исследовании Knol W. и соавт. (2013) носительство аллели 158A (G158A) гена *COMT* показало статистически значимую ассоциацию с риском развития АИП, оцененного по шкале SAS, на фоне приема ГПД у пациентов с шизофренией ($p = 0,02$) [43].

Koning J. P. и соавт. (2011) не выявили статистически значимых ассоциаций ОНВ rs4680 (Val158Met; A/G) гена *COMT* с риском разви-

тия АИП, оцененного по шкале UPDRS, у пациентов с шизофренией на фоне терапии АП длительностью не менее 1 месяца [45].

Гены серотонинергической системы

Ген *5HTR2A*

Серотонин (5-гидрокситриптамин; 5-НТ) — нейротрансмиттер, который занимает важное место в нейробиологии из-за его роли во многих физиологических процессах, таких как сон, аппетит, терморегуляция, восприятие боли, секреция гормонов и сексуальное поведение. Нарушение серотонинергической системы связано с рядом заболеваний человека, таких как депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство и аффективное расстройство, мигрень, эпилепсия, шизофрения. Как и другие нейротрансмиттеры, 5-НТ высвобождается в синаптическую щель и оказывает действие на специфические рецепторы на постсинаптической мембране [63].

В работе Güzey С. и соавт. (2007) не было выявлено ассоциации между риском развития АИП и носительством полиморфизмов 516С/Т, 102Т/С и заменой His452Тyr гена *5HTR2A*, кодирующего серотониновый рецептор 2А [34].

В исследовании Knol W. и соавт. (2013) носительство полиморфизмов –1438G>А и замена His452Тyr гена *5HTR2A* не показало статистически значимой ассоциации с риском развития АИП, оцененного по шкале SAS, на фоне приема ГПД у пациентов с шизофренией [43].

Однако Gunes А. и соавт. (2007) отмечена высокая частота носительства аллели 102С (rs6311) гена *HTR2A* у пациентов на фоне 4-недельной терапии перфеназином в группе с АИП в сравнении с группой контроля ($p = 0,02$). Степень выраженности ЭПС оценивалась авторами с помощью шкал SAS и BARS [33].

По результатам исследования Bakker Р. R. и соавт. (2012), показано, что rs6314 (His/Тyr=С/Т), rs6313 (С/Т), rs6311 (С/Т) гена *5HTR2A* не ассоциированы с риском развития АИП ($p > 0,05$) [10].

Koning J. Р. и соавт. (2011) не нашли статистически значимых ассоциаций между носительством аллелей и генотипов rs6313 (Т102С) (С/Т), rs6314 (His452Тyr) (С/Т) гена *5HTR2A* с риском развития АИП, оцененного по шкале UPDRS, у пациентов с шизофренией на фоне терапии АП в течение периода не менее 1 месяца [45].

Ген *HTR2C*

Поскольку ген *HTR2C*, кодирующий серотониновый рецептор 2С, расположен на X-хромосоме, гендерное распределение влияет на расчет частоты аллелей. По данным исследования Al Hadithy A. F. и соавт. (2008), носительство полиморфизма 23Ser гена *HTR2C* было статистически значимо ассоциировано с риском развития АИП ($p = 0,021$), причем после гендерной стратификации связь между носительством полиморфизма 23Ser и АИП оставалась значительной у мужчин ($p = 0,008$), но не у женщин. Отмечено, что носительство этого полиморфизма было ассоциировано с большей частотой встречаемости брадикинезии ($p = 0,065$), которая в 1,7 раза чаще индуцировалась АП у мужчин ($p = 0,026$) в африканской популяции [7].

В исследовании Knol W. и соавт. (2013), показано, что носительство аллели -759Т гена *HTR2C* статистически значимо ассоциировано с риском развития АИП, оцененного по шкале SAS, на фоне приема галоперидола у пациентов с шизофренией ($p = 0,03$). У женщин — носительниц аллели -759Т гена *HTR2C* риск развития АИП был значительно ниже. Однако носительство полиморфизма Cys23Ser гена *HTR2C* не показало значимых ассоциаций [43].

Gunes A. и соавт. (2008) исследовали взаимосвязь полиморфизмов -97G/A, -759C/T, -697G/C и Cys23Ser гена *HTR2C* у мужчин с шизофренией на фоне длительной монотерапии типичными АП с риском развития АИП, оцененного с помощью шкал SAS и AIMS. Частота носительства аллели -697C была выше в группе пациентов с АИП, чем без АИП, но различия не были статистически значимыми. В то же время частота носительства замены 23Ser была статистически значима ($p = 0,025$) в группе пациентов с АИП в сравнении с группой без АИП, а также у пациентов на терапии АП и контрольной группой здоровых добровольцев, хотя разница в частоте носительства 23Ser между пациентами с АИП и без АИП не достигала статистической значимости ($p = 0,076$). Гаплотип, включая аллели -997G, -759C, -697C и 23Ser, встречался с частотой 0,15 и был статистически значим в сравнении с пациентами АИП, без АИП и контрольной группой здоровых добровольцев ($p = 0,05$) [32]. В другом исследовании эти авторы (2007) выявили статистически значимую ассоциацию между носительством аллели -697C ($p = 0,01$) и замены 23Ser ($p = 0,02$) с риском развития острого АИП у эстонских пациентов с шизофренией на фоне 4-недельной монотерапии перфеназином. Оценка выраженности ЭПС проводилась с использованием шкал SAS и BARS. Оценка

по шкале SAS была значительно выше у пациентов с заменой 23Ser по сравнению с гомозиготными носителями (Cys/Cys) ($p = 0,03$) [33].

По результатам Bakker P. R. и соавт. (2012), осуществивших ассоциативное исследование ОНВ rs3813929 (C/T), rs518147 (C/G), rs6318 (Cys/Ser(=G/C)) гена *5HTR2C*, не показано статистически значимых ассоциаций с риском развития АИП [10].

В исследовании Koning J. P. и соавт. (2011) не было выявлено статистически значимых ассоциаций ОНВ rs3813929 (-759C/T), rs6318 (Cys23Ser) (G/C) с риском развития АИП, оцененного с помощью шкалы UPDRS, у пациентов с шизофренией, принимавших АП более 1 месяца [45].

Гены регуляторов передачи сигналов G-белка

Ген *RGS2*

Члены семейства регуляторов передачи сигналов G-белка (RGS) представляют собой регуляторные молекулы, которые действуют как белки, активирующие ГТФазу для G-альфа-субъединиц гетеротримерных G-белков. Белки семейства RGS способны деактивировать субъединицы G-белка подтипов Gi-альфа, Go-альфа и Gq-альфа. Они переводят G-белки в неактивные формы, связанные с гуанозинтрифосфатом (ГТФ). Регулятор передачи сигналов G-белка 2 принадлежит к этому семейству. Белок действует как медиатор миелоидной дифференцировки и может играть роль в лейкемогенезе [9, 12]. Белки-регуляторы передачи сигналов G-протеина 2 (*RGS2*) регулируют внутриклеточную передачу сигналов от рецепторов дофамина, серотонина и ацетилхолина, которые, по-видимому, участвуют в развитии АИП и активируют вторичные мессенджеры молекул [36].

Так, по результатам исследования Greenbaum L. и соавт. (2007), носительство ОНВ rs2179652 ($p = 0,022$), rs2746073 ($p = 0,0076$), rs4606 ($p = 0,0020$), rs1819741 ($p = 0,0088$) и rs1152746 ($p = 0,0095$) гена *RGS2* было ассоциировано с риском развития АИП на фоне 2-недельной терапии АП у пациентов с шизофренией в еврейской популяции. Оценка степени выраженности ЭПС проводилась с помощью шкал SAS, BARS и AIMS. Гаплотип GCCTG ($p = 0,003$), состоящий из rs1933695-G, rs2179652-C, rs4606-C, rs1819741-T и rs1152746-G, и гаплотип GTGCA ($p = 0,009$), состоящий из rs1933695-G, rs2179652-T, rs4606-G, rs1819741-C и rs1152746-A, гена *RGS2* встречались статистически значимо чаще среди пациентов с АИП [31]. В другой рабо-

те этих авторов (2008) показано, что rs1933695 и rs2746073 ($p = 0,05$) гена *RGS2* были ассоциированы с риском развития АИП у пациентов с шизофренией в африканской и европейской популяциях. Носительство ОНВ rs4606 (C/G) гена *RGS2* было ассоциировано с риском развития АИП, оцененного по шкале SAS, а носительство минорной аллели G обладало протективным действием. Другие исследованные авторами ОНВ (rs2179652, rs1819741 и rs1152746) не показали статистически значимых ассоциаций ($p > 0,05$) [30].

Тем не менее, в работе Al Hadithy A.F. и соавт. (2009) не было выявлено ассоциации между носительством ОНВ rs4606 гена *RGS2* и риском развития АИП, оцененного по шкале UPDRS [6].

В работе Higa M. и соавт. (2010) отмечено, что риск развития АИП, оцененного по шкале DIEPSS, статистически значимо выше среди японцев с шизофренией, являющихся носителями генотипа GG ОНВ rs4606 гена *RGS2* [36].

Knol W. и соавт (2013) не нашли статистически значимой ассоциации между носительством полиморфизма +2971C/T гена *RGS2* и риском развития АИП, оцененного по шкале SAS, у пациентов с шизофренией на фоне приема ГПД [43].

Анализ ОНВ rs1933695 (G/A), rs2179652 (T/C), rs2746073 (T/A), rs4606 (C/G), rs1819741 (T/C), rs1152746 (A/G) гена *RGS2*, проведенный Bakker P. R. и соавт. (2012), не показал статистически значимых ассоциаций с риском развития АИП [10].

В исследовании Koning J. P. и соавт. (2011) не выявлено статистически значимых ассоциаций ОНВ rs4606 (C/G) гена *RGS2* с риском развития АИП, оцененного по шкале UPDRS, у пациентов с шизофренией на фоне терапии АП более 1 месяца [45].

Ген *RGS4*

Регулятор сигнального белка G-белка 4 (*RGS4*) на 37% идентичен *RGS1* и на 97% идентичен *Rgs4* крысы. Этот белок негативно регулирует передачу сигналов выше или на уровне гетеротримерного G-белка и локализуется в цитоплазме нейронов [39]. В исследовании Greenbaum L. и соавт. (2007) носительство ОНВ rs951439, rs6678136, rs2842030, rs10759, rs2063142 гена *RGS4* не было ассоциировано с риском развития АИП у пациентов с шизофренией в еврейской популяции на фоне 2-недельного приема АП [31].

Ген *RGS8*

Ген *RGS8* регулирует каскады передачи сигналов рецепторов, связанных с G-белками, включая передачу сигналов через мускариновый ацетилхолинергический рецептор (CHRM2) и дофаминергический рецептор (DRD2) (по сходству). Он подавляет передачу сигнала за счет увеличения активности ГТФазы альфа-субъединиц G-белка, тем самым переводя их в неактивную форму, связанную с ГТФ. Модулирует активность калиевых каналов, которые активируются в ответ на передачу сигналов DRD2 и CHRM2 (по сходству) [12]. В исследовании Greenbaum L. и соавт. (2007) носительство ряда ОНВ rs3845459, rs2023596, rs4651129, rs4652741, rs567397 гена *RGS8* не было ассоциировано с риском развития АИП у пациентов с шизофренией в еврейской популяции на фоне 2-недельной терапии АП ($p > 0,05$) [31].

Ген *RGS9*

Этот ген является членом семейства RGS белков, активирующих ГТФазу, которые действуют в различных сигнальных путях, ускоряя дезактивацию G белков. Этот белок закреплен на мембранах фоторецепторов в клетках сетчатки и дезактивирует G-белки в каскадах фототрансдукции палочек и колбочек. Мутации в этом гене приводят к брадиопсии [12, 70]. Greenbaum L. и соавт. (2007) не нашли ассоциации носительства ОНВ rs1877822, rs2869578, rs3009892, rs756279, rs7919216, rs1556591, rs1467813, rs7071853 гена *RGS9* с риском развития АИП у евреев, страдающих шизофренией, на фоне 2-недельной терапии АП [31].

Ген *ADORA1*

Белок, кодируемый геном *ADORA1*, представляет собой аденозиновый рецептор, который принадлежит к семейству рецепторов 1-го типа, связанных с G-белками. Существует три типа аденозиновых рецепторов, каждый со специфическим паттерном связывания лиганда и тканевым распределением, и вместе они регулируют разнообразный набор физиологических функций. Рецепторы типа A1 ингибируют аденилатциклазу и играют роль в процессе оплодотворения. Исследования на животных также предполагают роль рецепторов A1 в функции почек и интоксикации этанолом. Для гена *ADORA1* обнаружены варианты транскриптов с альтернативным сплайсингом в 5'

нетранслируемой области [54]. В работе Turčin A. (2016) исследованы ОНВ rs1874142, rs10920568, rs3766566, rs3766560, rs3753472, rs3766553, rs12744240 гена *ADORA1* на предмет ассоциации с развитием АИП у пациентов с психическими расстройствами, полученные результаты были статистически незначимыми ($p > 0,05$). В то же время гаплотип СТCAACG статистически значимо ассоциировался с риском развития АП-индуцированной акатизии, оцененной авторами по шкале BARS ($p = 0,028$) [65].

Ген *ADORA2A*

Ген *ADORA2A* кодирует белок суперсемейства рецепторов (GPCR), связанных с гуанин-нуклеотидсвязывающим белком (G-белок), которое подразделяется на классы и подтипы. Рецепторы представляют собой трансмембранные белки с семью проходами, которые реагируют на внеклеточные сигналы и активируют пути внутриклеточной передачи сигнала. Этот белок, аденозиновый рецептор подтипа A2A, использует аденозин в качестве предпочтительного эндогенного агониста и предпочтительно взаимодействует с семейством G (s) и G (olf) белков G для повышения внутриклеточных уровней цАМФ. Он играет важную роль во многих биологических функциях, таких как сердечный ритм и кровообращение, церебральный и почечный кровоток, иммунная функция, регуляция боли и сон. Он был вовлечен в патофизиологические состояния, такие как воспалительные заболевания и нейродегенеративные расстройства [17]. В исследовании Turčin A. и соавт. (2016) ОНВ rs5751876 гена *ADORA2A* был ассоциирован с риском развития АП-индуцированной акатизии у пациентов с психическими расстройствами ($p = 0,015$). Гаплотип TCCTC был ассоциирован с АИП ($p = 0,014$). Другие исследованные авторами ОНВ (rs2298383, rs2236624, rs35320474, rs17004921) не были ассоциированы с риском развития АИП [65].

Ген *ADORA3*

Рецептор, кодируемый геном *ADORA3*, обеспечивает устойчивую кардиопротективную функцию во время ишемии миокарда. Он участвует в ингибировании дегрануляции нейтрофилов при поражении ткани, опосредованном нейтрофилами, действует как в нейропротекторном, так и в нейродегенеративном эффектах, а также может опосредовать как пролиферацию клеток, так и гибель клеток [19].

Ранее изученные ОНВ rs3394, rs3393, rs2229155, rs35511654, rs1544223, rs2298191 гена *ADORA3* не были ассоциированы с риском развития АИП у пациентов с психическими расстройствами, хотя гаплотип САСТАС был ассоциирован с АП-индуцированной акатизией ($p = 0,042$), а гаплотип САСТАТ — с АП-индуцированной акатизией ($p = 0,045$) и АП-индуцированной ТД ($p = 0,023$) [65].

Гены транспортных белков/ферментов

Ген *ANKK1/DRD2*

Белок, кодируемый геном *ANKK1/DRD2*, принадлежит к семейству протеинкиназ Ser/Thr и суперсемейству протеинкиназ, участвующих в путях передачи сигнала. Этот ген тесно связан с геном *DRD2* на хромосоме 11. Хорошо изученный полиморфизм TaqIA первоначально был связан с геном *DRD2*, однако позже было установлено, что он находится в экзоне 8-го гена *ANKK1/DRD2* и приводит к неконсервативной аминокислотной замене в протеине дофаминергического рецептора 2-го типа. Не ясно, играет ли этот ген какую-либо роль в нервно-психических расстройствах [60]. В исследовании Knol W. и соавт. (2013) носительство полиморфизма TaqIA не показало значимой ассоциации с риском развития АИП, оцененного по шкале SAS, у пациентов с шизофренией на фоне приема ГПД [43].

Ген *PPP1R1B*

Ген *PPP1R1B* кодирует молекулу бифункциональной передачи сигнала. Стимуляция дофаминергических и глутаматергических рецепторов регулирует их фосфорилирование и действует как ингибитор киназы или фосфатазы. Для гена *PPP1R1B* найдено множество вариантов транскриптов, кодирующих разные изоформы [48]. По результатам исследования Bakker P. R. и соавт. (2012), ОНВ rs4795390 (C/G) гена *PPP1R1B* был ассоциирован с риском развития АП-индуцированной брадикинезии ($p = 0,045$) у пациентов с шизофренией, по данным оценок шкал AIMS и UPDRS. Однако после поправки Саймса для множественных испытаний не было выявлено статистически значимых ассоциаций, что может быть связано с небольшой выборкой. Ряд других исследованных авторами ОНВ (rs879606 (G/A), rs11651497 (C/T), rs907094 (T/C), rs3764353 (G/A), rs3764352 (A/G)) не показали статистически значимой ассоциации с риском развития АИП [10].

Ген *ATP1A3*

Белок, кодируемый геном *ATP1A3*, принадлежит к семейству АТ-Фаз катионного транспорта Р-типа и к подсемейству Na^+/K^+ -АТФаза. Na^+/K^+ -АТФаза. Это интегральный мембранный белок, ответственный за создание и поддержание электрохимических градиентов ионов Na^+ и K^+ через плазматическую мембрану. Эти градиенты важны для осморегуляции, связанной с транспортом различных органических и неорганических молекул, а также для электрической возбудимости нервов и мышц. Этот фермент состоит из двух субъединиц: большой каталитической субъединицы (альфа) и меньшей субъединицы гликопротеина (бета). Каталитическая субъединица Na^+/K^+ -АТФазы кодируется множеством генов. Ген *ATP1A3* кодирует альфа-3-субъединицу фермента. Для этого гена были обнаружены альтернативно сплайсированные варианты транскриптов, кодирующие разные изоформы фермента [35]. Kasten M. и соавт. (2011) изучили влияние носительства вариабельного динуклеотидного полиморфизма гена *ATP1A3* у пациентов с шизофренией на фоне 6-месячной терапии АП. В результате этот полиморфизм показал тенденцию к ассоциации с развитием АИП ($p = 0,057$). Риск АИП снижался с увеличением количества повторов и был самым низким у носителей аллели С (10 повторов). В то же время у носителей самой короткой аллели С (3 повтора) гена *ATP1A3* риск развития АИП возрастал в 7,7 раз [41].

Другие гены-кандидаты

Ген *BDNF*

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) принадлежит к нейротрофинам — семейству белков, которые поддерживают функцию ЦНС. Нейротрофины синтезируются в основном в ЦНС, но также и в ненейронных периферических клетках, таких как Т- и В-лимфоциты, моноциты, клетки эндотелия сосудистой стенки, клетки гладких и поперечнополосатых мышц. Экспрессия BDNF была подтверждена в гиппокампе, лобной коре, среднем мозге, миндалине, гипоталамусе, стриатуме, мосту и продолговатом мозге. BDNF играет ключевую роль в развитии нервной системы, влияя на дифференциацию клеток, развитие нейронов, рост и выживание, нейрогенез, синаптогенез и синаптическую пластичность. Кроме того, было показано, что нейродегенеративные и нейропси-

хиатрические заболевания могут быть частично вызваны дефектами синаптической пластичности, связанными с недостаточным снабжением нейронами BDNF и других нейротрофических факторов [56]. Экспрессия гена *BDNF* снижена у пациентов с болезнью Альцгеймера, БП и болезнью Гентингтона. Этот ген может играть роль в регуляции реакции на стресс и в биологии расстройств настроения [64].

По результатам исследования Bakker P. R. и соавт. (2012), ОНВ rs6265 (G/A) гена *BDNF* был ассоциирован с риском развития АИП, оцениваемого с помощью шкал AIMS и UPDRS, у пациентов с шизофренией ($p = 0,0482$). Однако после поправки Саймса для множественных испытаний не было выявлено статистически значимых ассоциаций. Такие результаты, по мнению авторов, могут быть связаны с небольшой выборкой. Другой исследуемый авторами ОНВ rs988748 (C/G) не показал статистически значимой ассоциации с развитием АИП [10].

Knol W. и соавт. (2013), изучая роль носительства полиморфизма Val66Met гена *BDNF*, не обнаружили ассоциацию с риском АИП у пациентов с шизофренией, по данным шкалы SAS [43].

Ген *MnSOD (SOD2)*

Ген *MnSOD (SOD2)*, кодирует митохондриальный белок, который является членом семейства супероксиддисмутазы железа/марганца, образует гомотетрамер и связывает один ион марганца на субединицу. Этот белок связывается с супероксидными побочными продуктами окислительного фосфорилирования и превращает их в перекись водорода и двухатомный кислород. Мутации в гене *MnSOD (SOD2)* связаны с развитием идиопатической кардиомиопатии, преждевременного старения, sporadических заболеваний двигательных нейронов и рака. Альтернативный сплайсинг этого гена приводит к множеству вариантов транскрипта [59]. По результатам исследования Bakker P. R. и соавт. (2012), анализ частоты носительства ОНВ rs4880 (T/C) у пациентов с шизофренией, получающих АП, не показал статистически значимых ассоциаций с риском развития АИП [10].

Ген *ZFPM2*

Белок цинкового пальца, кодируемый геном *ZFPM2*, является широко экспрессируемым членом семейства транскрипционных факторов FOG. Члены семейства модулируют активность белков семейства

GATA, которые являются важными регуляторами гемопоэза и кардиоогенеза у млекопитающих. Было продемонстрировано, что белок может как активировать, так и подавлять экспрессию генов-мишеней GATA, что предполагает различную модуляцию в разных контекстах промотора. Родственная мРНК предполагает альтернативный сплайсированный продукт, но эта информация еще не полностью подтверждается последовательностью [29]. Greenbaum L. и соавт. (2012) проводили исследование, по результатам которого носительство ОНВ rs12678719 (G аллель) гена *ZFPM2* было ассоциировано с риском развития АИП у пациентов с шизофренией [29].

Ген *LSMAP*

Ген *LSMAP* кодирует белки семейства иммуноглобулинов LAMP, OVCAM и нейротренинов (IgLON). Кодируемый препропротеин протеолитически процессируется с образованием поверхностного гликопротеина нейронов. Этот белок может действовать как селективная гомофильная адгезионная молекула во время наведения аксонов и роста нейронов в развивающейся лимбической системе. Кодируемый белок также может функционировать как супрессор опухолей и может играть роль в развитии нервно-психических расстройств. Альтернативный сплайсинг приводит к множеству вариантов транскриптов, по крайней мере один из которых кодирует препропротеин, подвергаемый протеолитическому процессингу. По результатам исследования Voloc D. и соавт. (2020), ОНВ rs938112 гена *LSMAP* был ассоциирован с риском развития АИП, тяжесть которого оценивалась с помощью шкалы SAS, у пациентов с шизофренией на фоне терапии АП длительностью 15 суток и более ($p < 0,001$) [13].

Ген *ABL1*

Ген *ABL1* представляет собой протоонкоген, кодирующий протеинтирозинкиназу, участвующую во множестве клеточных процессов, включая деление клеток, адгезию, дифференцировку и реакцию на стресс. Активность белка негативно регулируется его доменом SH3, в результате чего удаление области, кодирующей этот домен, приводит к образованию онкогена. Повсеместно экспрессируемый белок обладает ДНК-связывающей активностью, которая регулируется CDC2-опосредованным фосфорилированием, что свидетельствует о функции клеточного цикла. Ген *ABL1* был обнаружен слитым

с множеством генов-партнеров по транслокации при различных лейкозах, в первую очередь, с транслокацией t, которая приводит к слиянию с 5' концом гена области кластера точки разрыва. Альтернативный сплайсинг этого гена приводит к двум вариантам транскрипта, содержащего альтернативные первые экзоны, которые сплайсируются с оставшимися общими экзонами [44]. По результатам исследования Boloc D. и соавт. (2020), ОНВ rs2987902 гена *ABL1* был ассоциирован с риском развития АИП у пациентов с шизофренией по данным шкалы SAS на фоне приема АП длительностью 15 суток и более ($p < 0,001$) [13].

Ген *NQO1*

Ген *NQO1* является членом семейства никотин-аденозин-дифосфат (НАДФ) дегидрогеназы (хинона) и кодирует цитоплазматическую 2-электронную редуктазу. Этот связывающий белок образует гомодимеры и восстанавливает хиноны до гидрохинонов. Ферментативная активность этого белка предотвращает одноэлектронное восстановление хинонов, которое приводит к образованию радикальных частиц. Мутации в гене *NQO1* связаны с развитием АП-индуцированной ТД, повышенным риском гематотоксичности после воздействия бензола и восприимчивостью к различным формам рака. Измененная экспрессия этого белка наблюдается во многих опухолях, а также связана с болезнью Альцгеймера. Были охарактеризованы альтернативные варианты сплайсинга транскрипции, кодирующие разные изоформы белка [47]. В исследовании Koning J. P. и соавт. (2011) не было выявлено статистически значимых ассоциаций носительства ОНВ rs1800566 (C609T) гена *NQO1* с риском развития АИП, оцениваемого с помощью шкалы UPDRS, у пациентов с шизофренией на фоне терапии АП в течение 1 месяца и более [45].

Ген *GSTP1*

Глутатион-S-трансферазы (GST) представляют собой семейство ферментов, которые играют важную роль в детоксикации, катализируя конъюгацию многих гидрофобных и электрофильных соединений с восстановленным глутатионом. На основе их биохимических, иммунологических и структурных свойств растворимые GST делятся на четыре основных класса: альфа, мю, пи и тета. Этот член семейства GST представляет собой полиморфный ген *GSTP1*, кодирующий

активные, функционально разные варианты белков *GSTP1*, которые, как считается, участвуют в метаболизме ксенобиотиков и играют роль в предрасположенности к раку и другим заболеваниям [69]. В исследовании Konig J. P. и соавт. (2011) не было выявлено статистически значимых ассоциаций между носительством ОНВ rs1695 (Ile105V; A/G) гена *GSTP1* и риском развития АИП по данным шкалы UPDRS у пациентов с шизофренией на фоне терапии АП длительностью не менее 1 месяца [45].

Гены иммунной системы

Гены системы HLA

Система человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) состоит из групп генетических локусов на коротком плече хромосомы 6. Четыре таких локуса обозначены буквами A, B, C и DR. У каждого человека есть одна конкретная аллель в каждом из этих локусов на обеих хромосомах 6. Таким образом, у каждого человека в этих локусах имеется восемь аллелей HLA. Антигены HLA представляют собой полипептидные цепи, расположенные на поверхности всех ядерных клеток, и представляют фенотипическое выражение генотипа HLA. Metzger W. S. и соавт. (1989) в своей работе изучали влияние антигенов HLA типа A, B, C и DR на риск развития АИП у пациентов с шизофренией европеоидной расы. По результатам исследования только один антиген HLA-B44 был значительно распространен в группе пациентов с АИП в сравнении с группой без АИП. Эти данные показывают, что HLA-B44 может играть роль в генетической или иммунологической предрасположенности к развитию АИП [51].

Гены метаболизма антипсихотиков

Ферменты цитохрома P450 (CYP) печени участвуют в метаболизме более 85% ЛС, включая АП. Изоферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 являются основными путями метаболизма АП, используемых в настоящее время при лечении шизофрении (табл. 29). Определен ряд функциональных генетических вариантов, которые определяют метаболическую активность ферментов как метаболизаторов экстенсивного (ЕМ), промежуточного (ІМ), медленного (РМ) и ультрабыстрого (УМ) фенотипа. Они характеризуются нормальной, промежуточной, пониженной и умноженной

способностью метаболизировать субстраты фермента соответственно [53]. Носительство низкофункциональных или нефункциональных ОНВ генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 печени, у пациентов с РМ может сильно влиять на скорость метаболизма АП с одним или несколькими метаболическими путями и/или узкими диапазонами доз, таких как ГПД [8, 42].

Таблица 29.

Основные метаболические пути наиболее распространенных антипсихотиков [2]

Антипсихотик	Группа антипсихотика	Путь метаболизма
Хлорпромазин	Типичные	CYP2D6, CYP1A2
Галоперидол		CYP2D6, CYP3A, CYP1A2
Перфеназин		CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4
Тиоридазин		CYP2D6, CYP1A2
Арипипразол	Атипичные	CYP2D6, CYP3A
Клозапин		CYP1A2
Оланзапин		CYP2D6, CYP1A2
Кветиапин		CYP3A, CYP2D6
Респиридон		CYP2D6, CYP3A

Ген *CYP1A2*

Ген *CYP1A2* кодирует фермент, который составляет примерно 15% от всех ферментов CYP, расположен на длинном плече хромосомы 15 в локусе 15q24 и имеет семь экзонов, первый из которых является некодирующим. Этот фермент участвует в метаболической трансформации ГПД, перфеназина, тиоридазина, ОЛП, КЗП и ХПМ. Известно, что фермент CYP1A2 составляет до 70% метаболизма КЗП и 60% метаболизма ОЗП, поэтому его вариации связаны с клиренсом АП [50].

Носительство высокофункциональных ОНВ гена *CYP1A2* у пациентов с фенотипом УМ ассоциировано с отсутствием ответа на КЗП [14, 23], тогда как ОНВ в том же гене, связанные со сниженной активностью фермента, были связаны с развитием АП-индуцированной ТД [11, 24]. Однако, по результатам исследования Bakker P. R. и соавт. (2012), анализ ОНВ rs2069514 (G/A) и rs762551 (A/C) гена *CYP1A2* не показал статистически значимых ассоциаций с риском развития АИП у пациентов с шизофренией [10].

Ген *CYP2D6*

Ген *CYP2D6* расположен на длинном плече хромосомы 22 в локусе 22q13, содержит 9 экзонов и является высокополиморфным. Кодимруемый этим геном фермент *CYP2D6* играет важную роль в метаболическом превращении АРП, ХПМ, ГПД, перфеназина, КТП, РСР и ОЛЗ [3, 53]. Пациенты как гомозиготные, так и гетерозиготные носители низкофункциональных или нефункциональных ОНВ гена *CYP2D6* склонны к развитию АИП [58]. В исследовании Brockmöller J. (2002) оценена взаимосвязь между фенотипом РМ по *CYP2D6* и ГПД-индуцированным АИП. У пациентов с шизофренией с фенотипом РМ была высокая частота встречаемости АИП в сравнении группой пациентов, носителей одного или более высокофункциональных ОНВ гена *CYP2D6* ($p = 0,02$) [16]. Однако, Plesnicar B. K. и соавт. (2006) не нашли доказательств того, что фенотип РМ по *CYP2D6* является предрасполагающим фактором развития острого или позднего АИП, объясняя это возможной низкой дозировкой АП и меньшей продолжительностью терапии [57].

В исследовании Bork J. A. и соавт. (1999) было отмечено, что у пациентов с фенотипом РМ по *CYP2D6* риск развития РСР-индуцированного АИП был в три раза выше по сравнению с пациентами с фенотипами ЕМ и ИМ [15]. Аналогичные результаты получили в своем исследовании de Leon J. и соавт. (2005): риск развития АИП был в 6 раз выше у пациентов с фенотипом РМ в сравнении с пациентами с фенотипом ЕМ [21]. В настоящее время описано 39 ОНВ гена *CYP2D6*, 12 из которых (табл. 30) отнесены к низкофункциональным или нефункциональным, что предопределяет фенотип РМ у пациентов, страдающих шизофренией, и требует учета при выборе АП и их дозировании, как в режиме монотерапии, так и политерапии. Однако нами не найдены исследования прогностической роли носительства гаплотипов по низкофункциональным и нефункциональным аллелям гена *CYP2D6* у пациентов с шизофренией.

Ген *CYP3A4* (*CYP3A5*)

Семейство *CYP3A* участвует в метаболизме 45–60% всех известных ЛС и важно для метаболической трансформации АРП, ГПД, перфеназина и РСР. Семейство генов *CYP3A* состоит из четырех генов (*CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7* и *CYP3A43*), расположенных на длинном плече хромосомы 7 в локусе q21-q22.1 [53]. Наиболее высок риск развития АИП за счет замедления метаболизма АП в печени, особенно

при комбинации с ЛС-ингибиторами изофермента CYP3A4/CYP3A5, у гомозиготных носителей нефункциональных аллелей CYP3A5*2 (rs28365083), CYP3A5*3 (rs776746), CYP3A5*6 (rs10264272), CYP3A5*7 (rs41303343), CYP3A5*8 (rs55817950), CYP3A5*9 (rs28383479), CYP3A5*10 или CYP3A5*3K (rs41279854), CYP3A5*11 (rs72552791), CYP3A5*3D (rs56244447), CYP3A5*3F (rs28365085), CYP3A5 3705C/T (H30Y) (rs28383468), CYP3A5 7298C/A (S100Y) (rs41279857). Наиболее распространенным является нефункциональная аллель CYP3A5*3 (rs776746), которая чаще встречается среди европейцев и реже среди африканцев [61]. Более высокие концентрации активного компонента АП, метаболизирующихся с участием изофермента CYP3A5, в плазме крови выше у гетерозиготных и гомозиготных носителей нефункциональной аллели CYP3A5*3 [40]. Таким образом, у пациентов с шизофренией, являющихся носителями рассматриваемой нефункциональной аллели (фенотип РМ по CYP3A5), дозирование АП должно быть осторожным и требует мониторинга АИП и уровня АП в сыворотке крови в динамике, особенно при длительной терапии.

В данной работе нами проанализировано 23 исследования, проведенных с 1989 по 2020 годы, изучающие 108 генетических вариаций, включая ОНВ/полиморфизмы 26 генов-кандидатов, участвующих в развитии АИП у пациентов с шизофренией. Среди такого множества полученных результатов выявлено всего 22 положительных ассоциации. Однако в настоящее время следует признать, что нет окончательного или единственного решения о ведущей роли какого-либо конкретного ОНВ/полиморфизма в развитии АИП. Число ассоциативных генетических исследований АИП увеличивается в последнее десятилетие, что свидетельствует как об актуальности рассматриваемой нами проблемы, так и о необходимости планирования крупномасштабных ассоциативных исследований на примере неоднородной по этносу и расе российской популяции в связи с тем, что подавляющее большинство исследований с позитивными ассоциациями проведено за рубежом.

С другой стороны, несомненна важность трансляции результатов молекулярно-генетических исследований в реальную клиническую практику для прогнозирования риска развития АИП у пациентов с шизофренией. В то же время требуется учет, прежде всего, ассоциативных генетических исследований АИП с повторными позитивными результатами для разработки валидных генетических панелей и моделей принятия решений при проведении медико-генетического и фармакогенетического консультирования пациентов,

страдающих шизофренией, как с имеющимся АИП на момент обращения к неврологу/психиатру, так и у пациентов, потенциально входящих в группу риска развития АИП (семейная отягощенность по синдрому паркинсонизма). Большое значение будет иметь идентификация генетических биомаркеров, которые могут помочь в прогнозировании проявлений двигательных расстройств, вызванных АП. Понимание генетических предикторов АИП и применение этих знаний может дать важную информацию о патогенезе и патофизиологии рассматриваемой неврологической НР, предоставить новые цели для разработки ЛС для эффективной коррекции АИП и помочь в поиске биомаркеров с позиции персонализированной психиатрии и неврологии. Такие неоднозначные результаты могут быть обусловлены различиями дизайна проанализированных нами исследований, вариабельностью выборок пациентов с шизофренией, эпигенетическими взаимодействиями, плейотропией, различиями в методах оценки выраженности АИП (различные шкалы: AIMS, SAS, BARS, UPDRS) и терапевтическим стажем [5]. Таким образом, часть ОНВ/полиморфизмов, оказавшихся не связанными с каким-либо изученным ранее фенотипом, нельзя полностью исключить для дальнейшего анализа, потому что они все еще могут играть роль в других этнических выборках пациентов с шизофренией. Более того, нет четкого понимания, какими могут быть молекулярные основы АИП. Эти неполные биологические знания снижают клиническую (прогностическую) значимость ассоциативных генетических исследований. Кроме того, несколько генов-кандидатов могут оказывать аддитивный эффект. Все они должны быть включены в последующий теоретический и статистический анализ для уточнения генетических предикторов АИП. Один из возможных способов преодолеть эту проблему СУРЗА — исследовать пути молекулярных каскадов (и их генов) в целом, а не отдельных вариаций [20, 38].

Раскрытие генетических предикторов развития АИП как наиболее распространенной неврологической НР при лечении пациентов, страдающих шизофренией и другими психиатрическими расстройствами, может дать ключ к разработке стратегии его персонализированной профилактики и терапии в реальной клинической практике. С учетом носительства ОНВ/полиморфизмов изученных генов-кандидатов, ассоциированных с высоким риском развития АИП, могут индивидуально меняться терапевтические стратегии в каждом конкретном клиническом случае. Однако следует признать, что вопрос о генетике АИП далек от разрешения (табл. 30) [71].

Таблица 30.

Гены-кандидаты риска развития антипсихотик-индуцированного паркинсонизма

Ген	Белок	Локус	ОНВ/полиморфизм	Эффекты ОНВ/ полиморфизмов	р-критерий	Выборка пациентов	Этническая принадлежность	Авторы
Гены дофаминергической системы								
DRD2	Дофаминовый рецептор D2 типа	11q23.2	rs1799732 (141Cins/Del)	Ассоциирован с риском развития мышечной ригидности у мужчин	p = 0,0039	126	Африканцы	[7]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	209		[10]
						150		[43]
						402		[45]
						47		[33]
			rs1800497 (C/T)	Носительство полиморфизма Taq1A1 ассоциировано с риском развития АИП	p = 0,04	119	Итальянцы	[34]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	402		[45]
						47		[33]
						209		[10]
			rs6275 (C/T)	Ассоциирован с АП-индуцированным тремором покоя	p = 0,0140	209	Голландцы	[10]

Продолжение табл. 30.

Ген	Белок	Локус	ОНВ/полиморфизм	Эффекты ОНВ/ полиморфизмов	р-крите- рий	Выборка паци- ентов	Этническая принадлеж- ность	Авто- ры
DRD2	Дофаминовый рецептор D2 типа	11q23.2	rs1800498 (T/C)	Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	402		[45]
			rs1076560 (C/A)			209		[10]
			rs6277 (T/C)					
			rs6275 (C/T)			402		[45]
			rs1801028 (C/G)			209		[10]
DRD3	Дофаминовый рецептор D3 типа	3q13.31	rs167771 (G/A)	Ассоциирован с рис- ком развития АИП	p = 0,00010	126	Итальянцы	[26]
			rs6280 (T/C)			150		[43]
						47		[33]
						321		[27]
						402		[45]
DAT1	Дофаминовый транспортер	5p15.33	rs3732783 (T/C)	Ассоциирован с рис- ком развития АИП	p > 0,05	321	Итальянцы	[27]
			rs324026 (C/T)					
			rs2134655 (A/G)					
			rs9828406 (A/G)					
			VNTR*9R					
				Ассоциирован с рис- ком развития АИП	p = 0,04	119	Итальянцы	[34]

<i>DAT1</i>	Дофаминовый транспортер	5p15.33	VNTR*9R	Обладает протективным эффектом в отношении риска развития АИП	$p < 0,05$	15	[46]
			VNTR*10R	Не ассоциирован с риском развития АИП	$p = 0,79$	15	
<i>COMT</i>	Ген катехол-О-метилтрансферазы	22q11.21	rs4680 (G/A)	Ассоциирован с риском развития мышечной ригидности	$p = 0,0303$	209	[10]
				Ассоциирован с риском развития АИП	$p = 0,02$	150	[43]
				Ассоциирован с риском развития АИП	$p > 0,05$	209	[10]
						402	[45]
Гены серотонинэргической системы							
<i>5HTT2A</i>	Рецептор 5-гидрокси-триптамина 2A	13q14.2	rs6311 (C/T)	Ассоциирован с риском развития АИП (аллель С)	$p = 0,02$	47	[33]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	$p > 0,05$	119	[34]
						209	[10]
						402	[45]
			rs6314 (C/T)			119	[34]
						150	[43]
						209	[10]
						402	[45]

Продолжение табл. 30.

Ген	Белок	Локус	ОНВ/полиморфизм	Эффекты ОНВ/ полиморфизмов	р-критерий	Выборка паци- ентов	Этническая принадлеж- ность	Авто- ры
HTR2C	Рецептор 5-гидро- кситрип- тамина 2C	Xq23	rs6318 (C/G)	Ассоциирован с риском развития АИП (аллель G)	p = 0,021	126	Афри- канцы	[7]
					p = 0,02	47	Эстонцы	[33]
				Не ассоциирован с риском АИП	p > 0,05	150		[43]
						99		[32]
						209		[10]
						402		[45]
			rs3813929 (C/T)	Ассоциирован с рис- ком развития АИП	p = 0,03	150	Гол- ландцы	[43]
					p > 0,05	99		[32]
				Не ассоциирован с риском АИП		209		[10]
						402		[45]
						209		[10]
				rs518147 (C/G)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,05	99	Ита- льянцы
Гены регуляторов передачи сигналов G-белка								
RGS2	Регулятор пе- редачи сигна- лов G-белка 2	1q31.2	rs2179652 (C/T)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,022	121	Евреи	[31]

RGS2	Регулятор передачи сигналов G-белка 2	1q31.2	rs2179652 (C/T)	Не ассоциирован с риском развития АИП	$p > 0,05$	184		[30]
						209		[10]
			rs2746073 (T/A)	Ассоциирован с риском развития АИП	$p = 0,0076$	121	Евреи	[31]
					$p = 0,05$	184		[30]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	$p > 0,05$	209		[10]
			rs4606 (C/G)	Ассоциирован с риском развития АИП	$p = 0,0020$	121	Евреи	[31]
					$p = 0,033$	184		[30]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	$p = 0,036$	103	Японцы	[36]
					$p > 0,05$	209		[10]
			rs1819741 (C/T)	Ассоциирован с риском развития АИП	$p = 0,0088$	121	Евреи	[31]
						402		[45]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	$p > 0,05$	184		[30]
					$p > 0,05$	209		[10]

Продолжение табл. 30.

Ген	Белок	Лocus	ОНВ/полиморфизм	Эффекты ОНВ/ полиморфизмов	р-критерий	Выборка паци- ентов	Этническая принадлеж- ность	Авто- ры
RGS2	Регулятор пе- редачи сигна- лов G-белка 2	1q31.2	rs1152746 (A/G)	Ассоциирован с рис- ком развития АИП	p = 0,0095	121	Евреи	[31]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	184		[30]
						209		[10]
			rs1933695 (G/A)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,05	184	Афри- канцы, евреи	[30]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	209		[10]
			Гаплотип rs1933695-G, rs2179652-C, rs4606-C, rs1819741-T и rs1152746-G	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,003	121	Евреи	[31]
			Гаплотип rs1933695-G, rs2179652-T, rs4606-G, rs1819741-C и rs1152746-A		p = 0,009			

RGS4	Регулятор передачи сигналов G-белка 4	1q23.3	rs951439 (C/T)	Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	121	Евреи	[31]
			rs6678136 (G/A)					
			rs2842030 (G/T)					
			rs10759 (G/T)					
			rs2063142 (C/T)					
			rs3845459 (G/A)					
RGS8	Регулятор передачи сигналов G-белка 8	1q25.3	rs2023596 (G/A)	Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	121	Евреи	[31]
			rs4651129 (C/A)					
			rs4652741 (C/A)					
			rs567397 (A/G)					
			rs1877822 (T/A)					
			rs2869578 (C/A)					
RGS9	Регулятор передачи сигналов G-белка 9	17q24.1	rs3009892 (G/A)	Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	121	Евреи	[31]
			rs756279 (G/A)					
			rs7919216 (C/G)					
			rs1556591 (C/G)					
			rs1467813 (A/C)					
			rs7071853 (T/C)					
ADORA1	Адено-зино-вый рецептор A1	1q32.1	rs1874142 (G/A)	Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	127	Евреи	[65]
			rs10920568 (102AA)					
			rs3766566 (G/A)					
			rs3766560 (C/A)					

Продолжение табл. 30.

Ген	Белок	Локус	ОНВ/полиморфизм	Эффекты ОНВ/ полиморфизмов	р-критерий	Выборка паци- ентов	Этническая принадлеж- ность	Авто- ры
ADORA1	Адено-зино- вый рецептор A1	1q32.1	rs3753472 (T/C)	Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	127	Словенцы	[65]
			rs3766553 (A/G)					
			rs12744240 (G/A)					
			Гаплотип TCCTC					
ADORA2A	Аденозиновый рецептор A2	22q11.23	rs229838 (G/A)	Ассоциирован с рис- ком развития АИП	p = 0,014	127	Словенцы	
			rs2236624 (T/C)					
			rs35320474 (C/T)					
			rs17004921 (C/T)					
			rs3394 (T/A)					
ADORA3	Аденозиновый рецептор A3	1p13.2	rs3393 (C/T)	Не ассоциирован с риском развития ЭПС	p > 0,05			
			rs2229155 (A/G)					
			rs35511654 (T/G)					
			rs1544223 (C/A)					
			rs2298191 (T/C)					

Гены транспортных белков								
ANKK1/ DRD2	Анкириновый повтор и кина- зный домен, содержащий 1	11q23.2	rs1800497 (G/A)	Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	150	[43]	
PPP1R1B	Субъединица 1B регулятор- ного ингиби- тора протеин- фосфатазы 1	17q12	rs4795390 (C/G)	Ассоциирован с рис- ком развития АИП	p = 0,045	209	Гол- ландцы	
			rs879606 (G/A)		p > 0,05			
			rs11651497 (C/T)					
			rs907094 (T/C)					
			rs3764353 (G/A)					
rs3764352 (A/G)								
ATP1A3	АТФаза Na + / K +, транс- портная субъ- единица альфа 3	19q13.2	Вариабельный динуклеотидный полиморфизм		p = 0,057	156	[41]	
Другие гены								
BDNF	Нейротрофи- ческий фак- тор головного мозга	11p14.1	rs6265 (G/A)	Ассоциирован с рис- ком развития АИП	p = 0,0482	209	Гол- ландцы	[10]
MnSOD (SOD2)	Марганецзави- симая суперок- сиддисмугаза	6q25.3	rs988748 (C/G)	Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	150		[43]
			rs4880 (T/C)			209		

Продолжение табл. 30.

Ген	Белок	Локус	ОНВ/полиморфизм	Эффекты ОНВ/ полиморфизмов	р-крите- рий	Выборка паци- ентов	Этническая принадлеж- ность	Авто- ры
<i>ZFPM2</i>	Белок цинко- вого пальца	8q23.1	rs12678719 (C/G)	Ассоциирован с рис- ком развития АИП	p = 0,002	178	Амери- канцы	[29]
<i>LSMAP</i>	Мембранный белок, связан- ный с лим- бической системой	3q13.31	rs938112 (C/A)		p < 0,001	365	Испанцы	[13]
<i>ABL1</i>	Протоонкоген 1 ABL, нере- цепторная тирозинкиназа	9q34.12	rs2987902 (A/T)	Ассоциирован с рис- ком развития АИП	p < 0,001	365	Испанцы	[13]
<i>NQO1</i>	НАДФ хинон дегидроге- наза 1	16q22.1	rs1800566 (C/T)	Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	402		[45]
<i>GSTP1</i>	Глутатион S-трансфе- раза р1	11q13.2	rs1695 (A/G)					
Гены иммунной системы								
<i>HLA-B</i>	Главный ком- плекс гистосо- вместимости, класс I, В		HLA-B44	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,0017	52	Амери- канцы	[51]

Фармакокинетика антипсихотиков							
CYP1A2	Цитохром P450 семейство 1 подсемейство A член 2	15q24	rs2069514 (G/A)	Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	209	[10]
			rs762551 (A/C)				
CYP2D6	Цитохром P450 семейство 2 подсемейство D член 6	22q13	rs16947 (A/G),	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,02	175	[16]
			rs1135824 (A/G),				
			rs3892097 (A/G),	Не ассоциирован с риском развития ЭПС	p < 0,05	33	[15]
			rs28371733 (A/G),			325	[21]
			rs5030867 (A/C),	Не ассоциирован с риском развития ЭПС	p > 0,05	131	[57]
			rs5030865 (A/C),				
			rs1065852 (C/T),	Не ассоциирован с риском развития ЭПС	p > 0,05	131	[57]
			rs5030863 (C/G),				
			rs5030862 (A/G),	Не ассоциирован с риском развития ЭПС	p > 0,05	131	[57]
			rs28371706 (C/T),				
			rs28371725 (A/G), rs1080983 (A/G)	Не ассоциирован с риском развития ЭПС	p > 0,05	131	[57]

Список литературы

1. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм // Социальная и клиническая психиатрия. 2021; 31(1):96–103. Vaiman E. E., Schneider N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Drug-induced parkinsonism. Social and clinic psychiatry. 2021; 31(1):96–103. (In Russ.)
2. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Методы диагностики лекарственно-индуцированного паркинсонизма: обзор отечественной и зарубежной литературы // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72). Vaiman E. E., Schneider N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Diagnostic methods for drug-induced parkinsonism: a review of Russian and foreign literature. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2020;4(109):64–72. (In Russ.) [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72).
3. Сосин Д. Н., Иванов М. В., Муслимова Л. М., Иващенко Д. В., Сычев Д. А. Отсутствие ассоциации полиморфных вариантов rs1065852 и rs3892097 гена CYP2D6 с терапевтической резистентностью при шизофрении. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. 2019; (4–1):128–129. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-128-129>. Sosin D. N., Ivanov M. V., Muslimova L. M., Ivashchenko D. V., Sychev D. A. No association of rs1065852 and rs3892097 polymorphisms gene CYP2D6 with treatment resistant schizophrenia. V. M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2019; (4–1):128–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-128-129>.
4. Хубларова Л. А., Захаров Д. В., Михайлов В. А. Стратификация риска развития поздних лекарственно-индуцированных осложнений. Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2017; 4:111–114. Khublarova L. A., Zakharov D. V., Mikhaylov V. A. Stratification of the risk of developing tardive drug-induced complications. Review of psychiatry and medical psychology. 2017; 4:111–114. (In Russ.)
5. Abdolmaleky H. M., Thiagalingam S., Wilcox M. Genetics and epigenetics in major psychiatric disorders: dilemmas, achievements, applications, and future scope. Am J Pharmacogenomics. 2005; 5(3):149–60.
6. Al Hadithy A. F., Wilffert B., Bruggeman R., Stewart R. E., Brouwers J. R., Matroos G. E., et al. Lack of association between antipsychotic-induced Parkinsonism or its subsymptoms and rs4606 SNP of RGS2 gene in African- Caribbeans and the possible role of the medication: the Curacao extrapyramidal syndromes studyX. Hum Psychopharmacol. 2009 Mar; 24(2):123–8. doi:10.1002/hup.997.
7. Al Hadithy A. F., Wilffert B., Stewart R. E., Looman N. M., Bruggeman R., Brouwers J. R., et al. Pharmacogenetics of parkinsonism, rigidity, rest tremor, and bradykinesia in African-Caribbean inpatients: differences in association with dopamine and serotonin receptors. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2008. Sep 5; 147B(6):890–7. doi: 10.1002/ajmg.b.30746.
8. Arranz M. J., Gallego C., Salazar J., Arias B. Pharmacogenetic studies of drug response in schizophrenia. Expert Review of Precision Medicine and Drug Development, 2016. 1(1): 79–91. doi:10.1080/23808993.2016.1140554.

9. Asselmann E., Hertel J., Schmidt C. O., Homuth G., Nauck M., Beesdo-Baum K., et al. Interplay between RGS2 and childhood adversities in predicting anxiety and depressive disorders: Findings from a general population sample. *Depress Anxiety*. 2018; 35(11):1104–1113. doi: 10.1002/da.22812.

10. Bakker P. R., Bakker E., Amin N., van Duijn C. M., van Os J., van Harten P. N. Candidate gene-based association study of antipsychotic-induced movement disorders in long-stay psychiatric patients: a prospective study. *PLoS One*. 2012; 7(5):e36561. doi: 10.1371/journal.pone.0036561.

11. Basile V. S., Ozdemir V., Masellis M., Walker M. L., Meltzer H. Y., Lieberman J. A. et al. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2000 Jul; 5(4):410–7. doi: 10.1038/sj.mp.4000736.

12. Benians A., Nobles M., Hosny S., Tinker A. Regulators of G-protein signaling form a quaternary complex with the agonist, receptor, and G-protein. A novel explanation for the acceleration of signaling activation kinetics. *J Biol Chem*. 2005; 280(14):13383–94. doi: 10.1074/jbc.M410163200.

13. Boloc D., Rodríguez N., Torres T., García-Cerro S., Parellada M., Saiz-Ruiz J., et al. Identifying key transcription factors for pharmacogenetic studies of antipsychotics induced extrapyramidal symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020 Jul; 237(7):2151–2159. doi: 10.1007/s00213-020-05526-8.

14. Bondolfi G., Morel F., Crettol S., Rachid F., Baumann P., Eap C. B. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit*. 2005 Aug; 27(4):539–43. doi: 10.1097/01.ftd.0000164609.14808.93.

15. Bork J. A., Rogers T., Wedlund P.J., de Leon J. A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry*. 1999 Jul;60(7):469–76. PMID: 10453802.

16. Brockmöller J., Kirchheiner J., Schmider J., Walter S., Sachse C., Müller-Oerlinghausen B., et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Oct; 72(4):438–52. doi: 10.1067/mcp.2002.127494.

17. Bruzzese A., Dalton J. A. R., Giraldo J. Insights into adenosine A2A receptor activation through cooperative modulation of agonist and allosteric lipid interactions. *PLoS Comput Biol*. 2020; 16(4):e1007818. doi:10.1371/journal.pcbi.1007818.

18. Chen J., Lipska B. K., Halim N., Ma Q. D., Matsumoto M., Melhem S., et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*. 2004 Nov; 75(5):807–21. doi: 10.1086/425589.

19. Ciancetta A., Rubio P., Lieberman D. I., Jacobson K. A. A adenosine receptor activation mechanisms: molecular dynamics analysis of inactive, active, and fully active states. *J Comput Aided Mol Des*. 2019; 33(11):983–996. doi: 10.1007/s10822-019-00246-4.

20. Crisafulli C., Drago A., Sidoti A., Serretti A. A. Genetic Dissection of Antipsychotic Induced Movement Disorders. *Current Medicinal Chemistry*. 2013; 20:312–330. PMID: 23157623.

21. De Leon J., Susce M. T., Pan R. M., Fairchild M., Koch W. H., Wedlund P. J. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jan; 66(1):15–27. doi: 10.4088/jcp.v66n0103.
22. Divac N., Prostran M., Jakovcevski I., Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:656370. doi: 10.1155/2014/656370.
23. Eap C. B., Bender S., Jaquenoud Sirot E., Cucchia G., Jonzier-Perey M., Baumann P. et al. Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Apr; 24(2):214–9. doi: 10.1097/01.jcp.0000116646.91923.2f.
24. Ferrari M., Bolla E., Bortolaso P., Callegari C., Poloni N., Lecchini S. et al. Association between CYP1A2 polymorphisms and clozapine-induced adverse reactions in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2012 Dec 30; 200(2–3):1014–7. doi: 10.1016/j.psychres.2012.07.002.
25. Friedman J. H. Viewpoint: challenges in our understanding of neuroleptic induced parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(12):1325–8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.09.030.
26. Gassó P., Mas S., Bernardo M., Alvarez S., Parellada E., Lafuente A. A. common variant in DRD3 gene is associated with risperidone-induced extrapyramidal symptoms. *Pharmacogenomics J*. 2009 Dec; 9(6):404–10. doi: 10.1038/tpj.2009.26.
27. Gassó P., Mas S., Oliveira C., Bioque M., Parellada E., Bernardo M., et al. Searching for functional SNPs or rare variants in exonic regions of DRD3 in risperidone-treated patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Apr; 21(4):294–9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.06.006.
28. Gogos J. A., Morgan M., Luine V., Santha M., Ogawa S., Pfaff D, et al. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Aug 18; 95(17):9991–6. doi: 10.1073/pnas.95.17.9991.
29. Greenbaum L., Smith R. C., Lorberboym M., Alkelai A., Zozulinsky P., Lifschytz T., et al. Association of the ZFPM2 gene with antipsychotic-induced parkinsonism in schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Apr; 220(3):519–28. doi: 10.1007/s00213-011-2499-6.
30. Greenbaum L., Smith R. C., Rigbi A., Strous R., Teltsh O., Kanyas K., et al. Further evidence for association of the RGS2 gene with antipsychotic-induced parkinsonism: protective role of a functional polymorphism in the 3'-untranslated region. *Pharmacogenomics J*. 2009 Apr; 9(2):103–10. doi: 10.1038/tpj.2008.6.
31. Greenbaum L., Strous R. D., Kanyas K., Merbl Y., Horowitz A., Karni O., et al. Association of the RGS2 gene with extrapyramidal symptoms induced by treatment with antipsychotic medication. *Pharmacogenet Genomics*. 2007 Jul; 17(7):519–28. doi: 10.1097/FPC.0b013e32800ffbb4.
32. Gunes A., Dahl M. L., Spina E., Scordo M. G. Further evidence for the association between 5-HT2C receptor gene polymorphisms and extrapyramidal side effects in male schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 May; 64(5):477–82. doi: 10.1007/s00228-007-0450-x.

33. Gunes A., Scordo M. G., Jaanson P., Dahl M. L. Serotonin and dopamine receptor gene polymorphisms and the risk of extrapyramidal side effects in perphenazine-treated schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Mar; 190(4):479–84. doi: 10.1007/s00213-006-0622-x.
34. Güzey C., Scordo M. G., Spina E., Landsem V. M., Spigset O. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Mar; 63(3):233–41. doi: 10.1007/s00228-006-0234-8.
35. Haq I. U., Snively B. M., Sweadner K. J., Suerken C. K., Cook J. F., Ozelius L. J., et al. Revising rapid-onset dystonia-parkinsonism: Broadening indications for ATP1A3 testing. *Mov Disord*. 2019; 34(10):1528–1536. doi: 10.1002/mds.27801.
36. Higa M., Ohnuma T., Maeshima H., Hatano T., Hanzawa R., Shibata N., et al. Association analysis between functional polymorphism of the rs4606 SNP in the RGS2 gene and antipsychotic-induced Parkinsonism in Japanese patients with schizophrenia: results from the Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Neurosci Lett*. 2010 Jan 18; 469(1):55–9. doi: 10.1016/j.neulet.2009.11.043.
37. Hill A. L., Sun B., McDonnel D. P. Incidences of extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia after treatment with long-acting injection (Depot) or oral formulations of olanzapine. *Clin Schizophrenia Relat Psychoses*. 2014; 7:216e22.
38. Holmans P. Statistical methods for pathway analysis of genome-wide data for association with complex genetic traits. *Adv Genet*. 2010; 72:141–79.
39. Jönsson E. G., Saetre P., Nyholm H., Djurovic S., Melle I., Andreassen O. A., et al. Lack of association between the regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) rs951436 polymorphism and schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2012; 22(5):263–4. doi: 10.1097/YPG.0b013e32834f3558.
40. Kang R. H., Jung S. M., Kim K. A., Lee D. K., Cho H. K., Jung B. J., et al. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29(3):272–7. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a289e0.
41. Kasten M., Brüggemann N., König I. R., Doerry K., Steinlechner S., Wenzel L. et al. Risk for antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: influence of family history and genetic susceptibility. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Apr; 214(3):729–36. doi: 10.1007/s00213-010-2079-1.
42. Kirchheiner J., Nickchen K., Bauer M., Wong M. L., Licinio J., Roots I. et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. 2004 May; 9(5):442–73. doi: 10.1038/sj.mp.4001494.
43. Knol W., van Marum R. J., Jansen P. A., Strengman E., Al Hadithy A. F., Wilffert B., et al. Genetic variation and the risk of haloperidol-related parkinsonism in elderly patients: a candidate gene approach. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Jun; 33(3):405–10. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182902708.
44. Kodama D., Tanaka M., Matsuzaki T., Izumo K., Nakano N., Matsuura E. et al. Inhibition of ABL1 tyrosine kinase reduces HTLV-1 proviral loads in peripheral blood mononuclear cells from patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020; 14(7):e0008361. doi: 10.1371/journal.pntd.0008361.

45. Koning J. P., Vehof J., Burger H., Wilffert B., Al Hadithy A., Alizadeh B. et al. Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) investigators. Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Feb; 219(3):727–36. doi: 10.1007/s00213-011-2394-1.
46. Lafuente A., Bernardo M., Mas S., Crescenti A., Aparici M., Gassó P. et al. Dopamine transporter (DAT) genotype (VNTR) and phenotype in extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics. *Schizophr Res*. 2007 Feb; 90(1–3):115–22. doi: 10.1016/j.schres.2006.09.031.
47. Luo J., Li S., Qin X., Peng Q., Liu Y., Yang S. et al. Association of the NQO1 C609T polymorphism with Alzheimer's disease in Chinese populations: a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2016; 126(3):199–204. doi:10.3109/00207454.2015.1004573.
48. Ma H., Li X., Lin A., Yuan Z., Zhou J., Yang X. et al. Associations Between PPP1R1B Gene Polymorphisms and Anxiety Levels in the Chinese Population. *Neurosci Bull*. 2017; 33(1):107–110. doi: 10.1007/s12264-016-0088-8.
49. Mas S., Gassó P., Lafuente A. Applicability of gene expression and systems biology to develop pharmacogenetic predictors; antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms as an example. *Pharmacogenomics*. 2015 Nov; 16(17):1975–88. doi: 10.2217/pgs.15.134.
50. Mas S., Gassó P., Ritter M. A., Malagelada C., Bernardo M., Lafuente A. Pharmacogenetic predictor of extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics: multilocus interaction in the mTOR pathway. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Jan; 25(1):51–9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.11.011.
51. Metzger W. S., Newton J. E., Steele R. W., Claybrook M., Paige S. R., McMillan D. E. et al. HLA antigens in drug-induced parkinsonism. *Mov Disord*. 1989; 4(2):121–8. doi: 10.1002/mds.870040203.
52. Muscettola G., Barbato G., Pampallona S., Cassiello M., Bollini P. Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19:203e8.
53. Naumovska Z., Nestorovska A. K., Filipce A., Sterjev Z., Brezovska K., Dimovski A. et al. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2015; 36(1):53–67. PMID: 26076775.
54. Nasrollahi-Shirazi S., Szöllösi D., Yang Q., Muratpahic E., El-Kasaby A., Sucic S., et al. Functional Impact of the G279S Substitution in the Adenosine A1-Receptor (A1/R-G279S7.44/), a Mutation Associated with Parkinson's Disease. *Mol Pharmacol*. 2020; 98(3):250–266. doi: 10.1124/molpharm.120.000003.
55. Neville M. J., Johnstone E. C., Walton R. T. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat*. 2004 Jun; 23(6):540–5. doi: 10.1002/humu.20039.
56. Palasz E., Wysocka A., Gasiorowska A., Chalimoniuk M., Niewiadomski W., Niewiadomska G. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(3):1170. doi: 10.3390/ijms21031170.
57. Plesnicar B.K., Zalar B., Breskvar K., Dolzan V. The influence of the CYP2D6 polymorphism on psychopathological and extrapyramidal symptoms in the patients

on long-term antipsychotic treatment. *J Psychopharmacol*. 2006 Nov; 20(6):829–33. doi: 10.1177/0269881106062894.

58. Ravyn D., Ravyn V., Lowney R., Nasrallah H. A. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophr Res*. 2013 Sep; 149(1–3):1–14. doi: 10.1016/j.schres.2013.06.035.

59. Salminen L. E., Schofield P. R., Pierce K. D., Bruce S. E., Griffin M. G., Tate D. F. et al. Vulnerability of white matter tracts and cognition to the SOD2 polymorphism: A preliminary study of antioxidant defense genes in brain aging. *Behav Brain Res*. 2017; 329:111–119. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.041.

60. Sanchez-Gistau V., Mariné R., Martorell L., Cabezas A., Algara M. J., Sole M., et al. Relationship between ANKK1 rs1800497 polymorphism, overweight and executive dysfunction in early psychosis. *Schizophr Res*. 2019; 209:278–280. doi: 10.1016/j.schres.2019.05.022.

61. Snpedia. [<https://www.snpedia.com>]. Snpedia; 2020 [Обновлено 23 июля 2015, процитировано 25 ноября 2020]. Доступно: <https://www.snpedia.com/index.php/CYP3A5>.

62. Sokoloff P., Giros B., Martres M. P., Bouthenet M. L., Schwartz J. C. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*. 1990 Sep 13; 347(6289):146–51. doi: 10.1038/347146a0.

63. Sparkes R. S., Lan N., Klisak I., Mohandas T., Diep A., Kojis T., et al. Assignment of a serotonin 5HT-2 receptor gene (HTR2) to human chromosome 13q14-q21 and mouse chromosome 14. *Genomics*. 1991; 9(3):461–5. doi: 10.1016/0888-7543(91)90411-7.

64. Tagai N., Tanaka A., Sato A., Uchiumi F., Tanuma S. I. Low Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Trigger Self-aggregated Amyloid β -Induced Neuronal Cell Death in an Alzheimer's Cell Model. *Biol Pharm Bull*. 2020; 43(7):1073–1080. doi: 10.1248/bpb.b20-00082.

65. Turčin A., Dolžan V., Porcelli S., Serretti A., Plesničar B. K. Adenosine Hypothesis of Antipsychotic Drugs Revisited: Pharmacogenomics Variation in Nonacute Schizophrenia. *OMICS*. 2016; 20(5):283–9. doi: 10.1089/omi.2016.0003.

66. Usiello A., Baik J. H., Rougé-Pont F., Picetti R., Dierich A., LeMeur M. et al. Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature*. 2000; 408(6809):199–203. doi: 10.1038/35041572.

67. Vandenbergh D. J., Persico A. M., Uhl G. R. A human dopamine transporter cDNA predicts reduced glycosylation, displays a novel repetitive element and provides racially-dimorphic TaqI RFLPs. *Brain Res Mol Brain Res*. 1992 Sep; 15(1–2):161–6. doi: 10.1016/0169-328x(92)90165-8.

68. Weiden P. J., Mann J. J., Haas G., Mattson M., Frances A. Clinical non-recognition of neuroleptic induced movement disorders: a cautionary study. *Am J Psychiatry*. 1987; 144:1148e53.

69. Yang Y., Yin F., Hang Q., Dong X., Chen J., Li L. et al. Regulation of Endothelial Permeability by Glutathione S-Transferase Pi Against Actin Polymerization. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 45(1):406–418. doi:10.1159/000486918.

70. Zhu Y. S., Li Y. X., Qiao X. M., Zhang H. B. Regulators of G-protein signaling 9 genetic variations in Chinese subjects with schizophrenia. *Genet Mol Res.* 2015; 14(3):8458–65. doi: 10.4238/2015.July.28.13.

71. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Методы диагностики лекарственно-индуцированного паркинсонизма: обзор отечественной и зарубежной литературы // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72).
Vaiman E. E., Schneider N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Diagnostic methods for drug-induced parkinsonism: a review of Russian and foreign literature. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72).

7.2. Антипсихотик-индуцированная tardive dyskinesia

Гены дофаминергической системы

Ген *DRD1*

Дофамин был одним из первых изученных фармакодинамических генов в отношении риска развития АП-индуцированной ТД, потому что все АП в некоторой степени нацелены на дофаминергическую систему. По данным исследований, только носительство аллеля G rs4532 (–48 A>G) гена *DRD1* оказалось возможно связанным с риском развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [2].

Ген *DRD2*

Дофаминергический рецептор D₂ в основном экспрессируется в базальных ганглиях, области головного мозга, которая регулирует двигательную функцию [5]. Гиперчувствительность к дофамину является механизмом, лежащим в основе развития симптомов АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [2]. Следует отметить, что насыщенность дофаминергических рецепторов D₂ также выше у пациентов с шизофренией с АП-индуцированной ТД, чем у пациентов без нее [5]. Семейная встречаемость ТД поддерживает генетическую теорию в развитии АП-индуцированной ТД. Одним из наиболее изученных генов-кандидатов является ген, кодирующий дофаминергический рецептор D₂ (*DRD2*) [20]. Ген *DRD2* локализован на хромосоме 11q23.2.

На сегодняшний день был проведен ряд исследований. В первом из них сообщалось, что носительство аллели C (A2) rs1800497 (TaqlA)

ассоциировано с развитием АП-индуцированной ТД в тайваньской популяции, что было подтверждено мета-анализами. Также было зарегистрировано, что носительство гетерозиготного генотипа -141C Ins/Del ОНВ rs1799732 гена *DRD2* было ассоциировано с тяжестью АП-индуцированной ТД по данным шкалы АIMS. Однако эти результаты в дальнейшем не были подтверждены мета-анализом [3].

Ассоциация маркера rs1801028, приводящего к замене Ser311Cys в рецепторе D2, с развитием АП-индуцированной ТД проанализирована у пациентов с шизофренией, постоянно проживающих в Восточной Азии, но большинство исследований не подтвердили данные результаты. В европейской популяции обнаружена ассоциация носительства аллеля. С rs6277 (C957T) с риском развития АП-индуцированной ТД. В тайваньской популяции обнаружена ассоциация носительства аллеля Т rs6275 (C939T). В то же время Koning J. Р. и соавт. (2012) показали ассоциацию этих двух ОНВ гена *DRD2* с АП-индуцированной ТД у европейцев [3].

Полиморфизм Taq1B rs1079597 также ассоциирован с риском развития АП-индуцированной ТД, в то время как носительство полиморфизма Taq1A rs1800497 и генотипа TC rs6277 были вовлечены в изменение экспрессии гена *DRD2*. Другие предполагаемые ОНВ, включая rs1076560/rs2283265 (прокси rs2242591, rs2242593) и rs12364283, также нуждаются в дальнейшем изучении, чтобы определить их роль в развитии АП-индуцированной ТД [5].

Ген *DRD3*

Полиморфизм rs6280 гена *DRD3*, приводящий к замене Ser9Gly в рецепторе D3, кодирующего одноименный рецептор, вызывает научный и клинический интерес. Ген *DRD3* локализован на хромосоме 3q13.31. Он является наиболее изученным геном-кандидатом развития АП-индуцированной ТД, так как обнаружена связь между вышеуказанной заменой серина на глицин в позиции 9 и риском развития АП-индуцированной ТД. Эта замена приводит к увеличению сродства рецепторов D₃ к дофамину в дофаминергических нейронах головного мозга. Zai С. С. и соавт. (2018) обнаружили, что носительство аллели G rs905568 в 5'-области гена *DRD3* ассоциировано с возникновением и тяжестью АП-индуцированной ТД [5].

Ген *VMAT2/SLC18A2*

В результате генетических исследований появляется все больше свидетельств того, что ген, кодирующий везикулярный транспортер моноамина 2 (*VMAT2*), известный также как *SLC18A2*, может быть ассоциирован с АП-индуцированной ТД [20]. Ген *VMAT2* локализован на хромосоме 10q25,3. Zai С.С. и соавт. (2018) обнаружили, что ОНВ rs363224 ассоциирован с риском развития АП-индуцированной ТД, оцениваемой по шкале AIMS, у пациентов с шизофренией [5].

Вероятно, что ОНВ rs2015586, rs2015586, rs363390, rs14240 также ассоциированы с риском развития АП-индуцированной ТД [2].

Прослеживается тенденция к межгенному взаимодействию у носителей ОНВ генов *VMAT2* и *DISC1*. Ген *VMAT2* транспортирует нейротрансмиттеры из цитозоля в синаптические везикулы, включая дофамин, и, таким образом, является важной частью механизма, регулирующего высвобождение дофамина. Умеренная трансгенная сверхэкспрессия *DISC1* у крысы, приводящая к увеличению цитозольного дофамина, подтверждает возможное данное генное взаимодействие [27].

Ген *COMT*

Ген *COMT*, кодирующий фермент КОМТ, расположен на хромосоме 22q11.21. По данным Fan С. Н. и соавт. (2007), полиморфизм гена *COMT*, приводящий к замене Val158Met в ферменте, был вовлечен в регуляцию деградации дофамина, что может быть ассоциировано с риском развития АП-индуцированной ТД у мужчин в китайской популяции [8]. Lu Z. и соавт. (2016) провели метаанализ, включающий 11 исследований, по результатам которого показано, что носительство этого полиморфизма было ассоциировано с риском развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [39].

Zai С. С. и соавт. (2010) провели исследование, по результатам которого носительство гомозиготного генотипа АА (rs165599) гена *COMT* было ассоциировано с риском развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [9].

Ген *GFRA2*

Известно, что нейротрофический фактор глиальной клетки (НФГК) является мощным нейротрофическим фактором и постна-

тальным фактором выживания дофаминергических нейронов среднего мозга, защищая дофаминергические нейроны от воздействия нейротоксинов. Основываясь на результатах, показывающих и нарушение передачи сигнала в стареющих нейронах в результате снижения продукции НФГК, и нейропротекторное действие НФГК на дофаминергические нейроны, во многих клинических испытаниях НФГК использовался в надежде на улучшение моторных симптомов БП. АП и другие ЛС, действующие на дофаминергическую систему, модулируют секрецию НФГК, а экзогенное введение НФГК повышает уровень дофамина в нигростриатальной системе [36]. НФГК действует через двухкомпонентный рецепторный комплекс, состоящий из GFRA (альфа-рецепторы НФГК) и рецепторной тирозинкиназы Ret (перестроенной во время трансфекции) [40, 41]. Отсутствие передачи сигналов Ret также изменяет передачу сигналов дофамина у крыс, вызывая прогрессирующую потерю дофаминергических нейронов у взрослых особей, особенно в черной субстанции, дегенерацию дофаминергических нервных окончаний в стриатуме и выраженную глиальную активацию. Ген *GFRA2* является рецептором как для нейротурина, так и для НФГК, и опосредует фосфорилирование ретирозинкиназы Ret. Большой интерес представляет то, что нейротурин, как и НФГК, усиливает нейропротекцию поврежденных нигростриатальных дофаминергических нейронов и может увеличивать выброс стриатального дофамина с величиной, аналогичной наблюдаемой после введения НФГК. Ген *GFRA2* расположен на хромосоме 8p21. Souza R. P. и соавт. (2010) провели исследование, по результатам которого мажорные аллели rs6587002, rs4739217 гена *GFRA2* были более ассоциированы с риском развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией, в то время как минорная аллель rs4739217 и мажорная аллель rs6988470 имели более слабую ассоциацию [36].

Ген *RGS9*

Регуляторы передачи сигналов G-белка кодируются геном *RGS9* и участвуют в терминации сигнала рецептора дофамина, связанного с G-белком. Корейское исследование случай-контроль, в котором изучался ген, кодирующий субъединицу бета 3 G-белка, не выявило ассоциации между ОНВ C825T и риском развития АП-индуцированной ТД [37]. Однако исследование Liou Y. J. и соавт. (2009) показало, что гаплотип AGG (C825T) достоверно связан с фенотипом АП-индуцированной ТД [37, 42].

Ген *NR4A1*

Недавние исследования показывают, что гены семейства *NR4A* участвуют в связанных с дофамином неврологических расстройствах, таких как АП-индуцированная ТД, БП [43] и наркомания [44]. Существует 3 члена семейства *NR4A*: *NR4A1* (также известный как HMR, белок 1 ответа на фактор роста (GFRP1), NAK1, рецептор ядерного гормона TR3, Nur77, NP10 или NGFIB), *NR4A2* (также известный как Nurrl, NOT или TINUR) и *NR4A3* (NOR1, MINOR). *NR4A2* (Nurrl) необходим для развития дофаминергического фенотипа предшественников дофаминергических нейронов среднего мозга [45]. Как *NR4A1*, так и *NR4A3* преимущественно экспрессируются в стриатуме и префронтальной коре и являются важными областями-мишенями дофаминергических нейронов [46]. Блокирование сигнала дофамина антагонистами рецептора дофамина D₂ индуцирует экспрессию генов *NR4A1* и *NR4A3* [47]. Из семейства рецепторов NR4A (Nur) ген *NR4A1* (Nur77) является геном-кандидатом риска развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией. Novak G. и соавт. (2010) провели исследование, по результатам которого носительство аллеля C rs2603751 в регионе 3' и аллеля A rs2701124 гена *NR4A1* показало ассоциацию с риском развития АП-индуцированной ТД. Гаплотип GT, образованный двумя этими ОНВ, был ассоциирован с протективным эффектом [10].

Гены серотонинергической системы

Ген *HTR2A*

Было показано, что серотонин регулирует высвобождение дофамина в дендритах путем изменения тока кальция. Ген *HTR2A*, кодирующий серотонинергические рецепторы 2A типа, локализован на хромосоме 13q14.2. Он является геном-кандидатом в отношении прогнозирования риска развития ТД. Известно, что клозапин обладает высокой аффинностью к этому рецептору и, как известно, имеет низкий риск развития АП-индуцированной ТД. Кроме того, антагонистическое действие на серотонинергические рецепторы 5-HT_{2A/2C} и 1A уменьшает галоперидол-индуцированные гиперкинезы. Однако Zai C. C. и соавт. (2018) в своем метаанализе подтвердили, что носительство аллеля C rs6313 (T102C) гена *HTR2A* ассоциировано с риском развития АП-индуцированной ТД [5].

Ген *HTR2C*

Появляется все больше доказательств роли рецептора серотонина 2С в развитии АП-индуцированной ТД. Segman R. H. и соавт. (2000) обнаружили, что носительство полиморфизма ген *HTR2C*, приводящего к замене Ser23Cys в серотонинергическом рецепторе 2С, локализованным на половой хромосоме Xq23, ассоциировано с риском развития АП-индуцированной ТД у пациенток из Израиля [12]. Однако, по данным Al Hadithy A. F. и соавт. (2009), у российских пациентов, проживающих в Сибири, этот полиморфизм ассоциирован с низким риском развития АП-индуцированной ТД [48]. В других исследованиях были приведены результаты, подтверждающие ассоциацию ОНВ rs4911871 гена *HTR2C* с риском развития АП-индуцированной ТД [3, 13]. Исследования в афро-карибской популяции показали, что замена на аминокислоту Ser повышает риск развития АП-индуцированной ТД в сочетании с носительством аллели 1438А гена *HTR2A* [5, 49].

Гены систем гамма-аминомасляной и глутаматной кислот

Одной из теорий развития АП-индуцированной ТД является повышение/понижение ГАМК-ергических нейронов черной субстанции. Снижение уровня ГАМК в стриатуме наблюдалось после продолжительного введения АП с последующим возникновением жевательных гиперкинезов у грызунов. Son W. Y. и соавт. (2014) исследовали три гена *SLC6A11*, *GABRG3* и *GABRB2*. Отдельно ни один из генов не был ассоциирован с АП-индуцированной ТД, однако значимый результат был получен, когда все три гена были проанализированы вместе [2, 14].

Гены *GRIN2A* и *GRIN2B*

Поскольку большинство генов-кандидатов АП-индуцированной ТД экспрессируются в нейронах дофаминергической системы, глутаматергическая система привлекла к себе внимание исследователей совсем недавно. Гиперстимуляция рецепторов к глутамату была вовлечена в развитие АП-индуцированной ТД при исследовании на животной модели с введением ганглиозидов GM1, приводящих к уменьшению выраженности гиперкинезов у грызунов. В двух генетических исследованиях АП-индуцированной ТД специально

изучены гены, кодирующие глутаматергические рецепторы. Первое исследование выявило возможную ассоциацию между АП-индуцированной ТД и носительством ОНВ rs1345423 гена *GRIN2A* и ОНВ rs2192970 гена *GRIN2B* [15]. В другом исследовании были сделаны предположительные выводы в отношении роли носительства ОНВ rs1345423 гена *GRIN2A*, подтверждающие эту ассоциацию с риском развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [13].

Гены *NRG1* и *ERBB4*

Нейрегулин-1 является трофическим фактором. Его взаимодействие с рецептором erbB4 важно как для развития ЦНС, так и в отношении нейропластичности [50]. Измененная экспрессия генов *NRG1* и *ERBB4* ассоциирована с развитием шизофрении, возможно благодаря изменению регуляции ГАМК-ергической [51] и дофаминергической систем [52]. Например, было показано, что введение нейрегулина-1 снижает активность рецепторов к ГАМК и увеличивает дофаминергическую нейротрансмиссию. Также было показано, что различные АП увеличивают уровни экспрессии генов *NRG1* и *ERBB4* [53]. Нейрегулин-1 кодируется геном *NRG1*, локализованным на коротком плече хромосомы 8. Тирозинкиназа рецептора ErbB-4 кодируется геном *ERBB4*, локализованным на длинном плече хромосомы 2. Оба эти гена были широко изучены при шизофрении. В одном исследовании сообщалось о связи ОНВ rs35753505 гена *NRG1* с АП-индуцированной ТД [33]. Zai С. С. и соавт. (2019) провели анализ, по результатам которого носительство гомозиготного генотипа СС rs839523 гена *ERBB4* было достоверно связано с возникновением АП-индуцированной ТД [34].

Гены окислительного стресса

Ген *PIP5K2A*

В течение многих лет рассматривается роль окислительного стресса как фактора риска АП-индуцированной ТД. Ген *PIP5K2A* участвует во многих клеточных процессах, особенно в реакции на окислительный стресс [2]. Fedorenko О. У. и соавт. (2014) исследовали ОНВ rs10828317, rs746203 и rs8341 гена *PIP5K2A* и обнаружили, что носительство гомозиготного генотипа СС rs10828317 было статистически значимо ассоциировано с АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [16].

По данным John J. и соавт. (2016), носительство ОНВ rs10734041 гена *PIP4K2A* ассоциировано с риском развития АП-индуцированной ТД в европейской популяции. Кроме того, белок, кодируемый геном *PIP4K2A*, участвует в передаче сигнала, опосредованной рецептором, связанным с G-белком, и может обеспечивать защиту от апоптоза и реакции на стресс при шизофрении [17].

Ген *SOD2*

Известно, что типичные АП также вызывают окислительный стресс, а антиоксиданты снижают выраженность гиперкинезов у крыс [5]. Одним из антиоксидантных ферментов является марганцевая супероксиддисмутаза (MnSOD), которая играет роль в развитии нервной системы, особенно в прекращении роста и дифференцировке [54]. Она экспрессируется в митохондриях, где под ее действием супероксид превращается в пероксид водорода. ОНВ rs4880 в гене *SOD2*, кодирующем MnSOD, приводит к замене аминокислоты с аланина на валин и уменьшению транспортировки MnSOD в митохондрию. Ген *SOD2* расположен на хромосоме 6q25.3 [5]. Первые данные о том, что носительство полиморфизма rs4880 гена *SOD2*, приводящего к замене Val9/Val16 в этом кодируемом ферменте, ассоциировано с риском развития АП-индуцированной ТД, было описано у пациентов с шизофренией в японской популяции [30]. Однако первый мета-анализ показал, что замена на валлин (Val) в результате носительства ОНВ rs4880 гена *SOD2*, обладает протективным эффектом в отношении развития АП-индуцированной ТД. Zai C. C. и соавт. (2018) провели более поздний метаанализ, в котором не обнаружили статистически значимой ассоциации этого ОНВ с развитием АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [5].

Ген *MTHFR*

Ген-кандидат *MTHFR*, кодирующий фермент метилентетрагидрофалатредуктазу (МТГФР), который последние годы исследуется как генетический предиктор шизофрении, а также негативных и депрессивных симптомов у пациентов с шизофренией, вызывает научный интерес и как предиктор развития АП-индуцированной ТД. МТГФР является ферментом фолатного цикла и необходим для превращения гомоцистеина в метионин. Кроме того, он участвует в регуляции процессов метилирования ДНК, деления клеток, процессов репарации

и детоксикации. По данным John J. и соавт. (2016), носительство ОНВ rs4846049 в гене *MTHFR* ассоциировано с риском развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией. Также у этих пациентов зарегистрирован более высокий уровень гомоцистеина по сравнению с контрольной группой [17], однако прогностическая роль гомоцистеина как биохимического маркера развития ТД у пациентов с шизофренией недостаточно изучена.

Ген *NQO1*

Хиноноксидоредуктаза (*NQO1*) является ферментом редуктазой, синтезируемой в черной субстанции среднего мозга у человека. Этот фермент одновременно играет роль как антиоксидант, так и прооксидант. Его основная функция заключается в противодействии токсическому метаболиту дофамина — семихинону. Носительство аллели Т (609С>Т) гена *NQO1*, который кодирует одноименный фермент, связано со снижением активности фермента. Таким образом, это является потенциальным механизмом повреждения дофаминергических нейронов черной субстанции и риском развития АП-индуцированной ТД. Исследования, изучающие этот ОНВ, также показали, что носительство аллели Т ассоциировано с высоким риском развития АП-индуцированной ТД, оцененной по шкале AIMS, у пациентов с шизофренией в корейской популяции. Однако среди пациентов с шизофренией в китайской популяции таких результатов не получено. Это может быть связано с различиями в частоте носительства аллелей изучаемого полиморфизма в разных этнических группах, обусловленной дрейфом генов и другими факторами [32].

Другие гены

Ген *MTNR1A*

Мелатонин вовлечен в модуляцию нейрональной передачи дофамина в ЦНС. Он действует как антиоксидант, уменьшая окислительное повреждение нейронов. Таким образом, рассматривается возможная протективная роль мелатонина и мелатонинергических рецепторов. С этой позиции наиболее интересен ген *MTNR1A*, кодирующий альфа-субъединицу мелатониновых рецепторов 1-го типа. У пациентов, страдающих шизофренией с АП-индуцированной ТД, в последние годы изучается роль ряда ОНВ как генетических пре-

дикторов этой неврологической НР-психофармакотерапии [55]. Первое исследование гена *MTNR1A* показало, что гаплотип А/Т/Г (rs11721818-rs2375801-rs6553010) был статистически значим в группе пациентов с АП-индуцированной ТД [2].

Ген *IL10*

Интерлейкин 10-го типа относится к противовоспалительным цитокинам, которые экспрессируется в ЦНС и могут играть роль в нейровоспалении и нейродегенерации. В последние годы изучается роль гена *IL10*, кодирующего одноименный цитокин, как гена-кандидата, ответственного за развитие АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией. В настоящее время это показано в результате ассоциативного генетического исследования, проведенного с участием пациентов, страдающих шизофренией, проживающих в Китае. Однако ряд китайских исследователей (Sun H. и соавт., 2013) не обнаружили статистически значимой ассоциации между носительством ОНВ rs72393728 и rs1800872 гена *IL10* и риском развития АП-индуцированной ТД [18, 19, 56]

Ген *TNFA*

Ген *TNFA* кодирует белок-фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). TNF- α относится к провоспалительным цитокинам. В исследовании Wang F. и соавт. (2012) изучена роль носительства ОНВ rs1800629 (-308A/G) гена *TNFA* с риском развития АП-индуцированной ТД, которая оценивалась у пациентов с шизофренией с использованием шкалы AIMS [29]. Однако Boskovic M. и соавт. (2013) не обнаружили значимой ассоциации между риском развития АП-индуцированной ТД и этого ОНВ в небольшой выборке пациентов с шизофренией [57]. Таким образом, роль *TNFA* как гена-кандидата, предрасполагающего к развитию ТД у пациентов с шизофренией, нуждается в уточнении и проведении крупных исследований с участием пациентов различных этнических групп.

Ген *CNR1*

Ген *CNR1*, кодирующий каннабиоидные рецепторы 1 типа, экспрессируется в нигростриатальных нейронах в бледном шаре. Эти рецепторы локализованы совместно с дофаминергическими рецеп-

торами и могут быть обнаружены в ГАМК-ергических и глутаматергических синапсах. Они регулируют влияние эндогенных и экзогенных канабиоидов на нейроны базальных ганглиев головного мозга и, следовательно, на моторные функции в норме и при патологии, включая шизофрению [58]. Носительство гомозиготных генотипов CC OHV rs806374 и rs9450902 гена *CNR1* ассоциировано с АП-индуцированной ТД [59]. Однако этот результат оспаривается другими исследованиями [2].

Хотя Tiwari A. K. и соавт. (2011) обнаружили, что носительство гомозиготного генотипа CC rs806374 ассоциировано с риском развития с АП-индуцированной ТД и более высокими показателями шкалы AIMS после коррекции по возрасту и полу [23].

Ген *ARRB2*

Адренергический рецептор бета-2 (*ARRB2*) является важной мишенью для атипичных АП и связан с потенциальным риском развития ЭПС. Исследование методом случай-контроль среди пациентов с шизофренией в китайской популяции показало, что носительство OHV rs1045280 гена *ARRB2*, приводящего к замене Ser280ser в кодируемом одноименном рецепторе, было ассоциировано с повышением риска АП-индуцированной ТД по сравнению с контрольной группой пациентов с шизофренией без ТД [24]. Saiz P. A. и соавт. (2008) в своем исследовании подтвердили ассоциацию гомозиготного генотипа -4155C/C (rs1045280) с АП-индуцированной ТД у европейцев, получающих типичные и атипичные АП [25].

Ген *HSPG2*

Ген *HSPG2*, кодирующий белок перлекин, локализован на хромосоме 1p36.12 [60, 61, 62]. Мутации в гене *HSPG2* наблюдались у пациентов с синдромом Шварца — Джампеля (хондродистрофическая миотония), который является аутосомно-рецессивным расстройством, характеризующимся дисплазией кости и миотонией [63]. Эта ассоциация была подтверждена у мышей со сниженной экспрессией белка перлекана [63]. Кроме того, соматические мутации в гене *HSPG2* также связаны со старением скелетных мышц, которые покрыты перлекансодержащей базальной мембраной. Перлекан был обнаружен в нервно-мышечном соединении и необходим для кластеризации ацетилхолинэстеразы в синапсе [64, 65]. Поскольку ацетилхолинэ-

стераза прекращает синаптическую передачу посредством распада АЦХ, мутации в гене *HSPG2* могут предотвращать распад АЦХ, приводя к чрезмерному возбуждению мышц [66]. Перлекан также является частью внеклеточного матрикса базальной мембраны, который составляет часть ГЭБ. Этот белок играет роль в развитии АП-индуцированной ТД [20].

Zai С. С. и соавт. (2018) исследовали прогностическую роль носительства ОНВ rs2445142 гена *HSPG2* у пациентов с шизофренией, имеющих и не имеющих АП-индуцированную ТД. Носительство аллели G rs2445142 было достоверно ассоциировано с АП-индуцированной ТД [20]. Также по результатам этого исследования обнаружено, что возраст и пол пациентов оказывает существенное влияние на риск ТД [20].

Ген *ADORA2A*

Аденозин — важный фактор в нейронной сети ЦНС. Его высокая концентрация обнаружена во многих областях головного мозга, в частности в дофаминергических нейронах и дофаминергическом пути. Ivanova S. A. и соавт. (2012) исследовали прогностическую роль гена *ADORA2A*, кодирующего аденозиновый рецептор A2A, но не обнаружили статистически значимой ассоциации ОНВ rs3032740 (2592 C/Tins) с риском развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [67]. Некоторые авторы считают, что этот ген как ген-кандидат, предрасполагающий к развитию ТД, весьма интересен, но его роль требует дальнейшего изучения [2].

Ген *ABCB1*

Р-гликопротеин (Р-гр) является членом суперсемейства переносчиков аденозинтрифосфат-связывающей кассеты и широко экспрессируется в нормальной ткани, такой как кишечник, печень, почка и головной мозг. Его физиологическая роль заключается в том, чтобы выступать в роли «откачивающего насоса» и служить барьером для проникновения ксенобиотиков и клеточных метаболитов, но это кроме того влияет на всасывание и выведение ЛС из кишечника, а также на биодоступность ЛС. Ранее изученные ОНВ гена *ABCB1* (*MDR1*), который кодирует Р-гр, влияют на его экспрессию, их связь с фармакокинетикой и биодоступностью многих ЛС не вызывает сомнений. Актуальность ассоциативных генетических исследований

ОНВ гена *ABCB1* как предикторов развития АП-индуцированной ТД активно изучается, но для широкого внедрения этих результатов в реальную неврологическую и психиатрическую практику необходимы дальнейшие исследования в различных этнических группах пациентов, страдающих шизофренией.

Было высказано предположение, что гомозиготные генотипы 2677Т/Т и 3435Т/Т гена *ABCB1* у пациентов с шизофренией в первом эпизоде, не принимающих АП, имеют более высокую активную составляющую (рисперидон + 9-ОН-риспериодин) по сравнению с носителями этого генотипа. Недавние исследования показали, что носители аллели 3435Т и носители гаплотипа 2677Т/3435-Т имеют лучший ответ на рисперидон с более низкой частотой АП-индуцированного ЭПС. Предполагается, что этот фармакогенетический профиль является протективным и снижает риск развития рисперидон-индуцированного ЭПС, включая ТД [28]. Гомозиготный генотип 1236ТТ ассоциирован с низкими показателями оценки ЭПС по шкале BARS у пациентов с шизофренией в китайской популяции, имеющих АП-индуцированную ТД [68, 69]. Suzuki Y. и соавт. (2013) показали, что 9-ОН-риспериодин и общий уровень активного метаболита статистически значимо коррелировали с ОНВ 3435С>Т гена *ABCB1*, тогда как носительство ОНВ 2677Г>Т/А не влияло на уровни рисперидона, 9-ОН-рисперидона или общий уровень активных метаболитов рисперидона в сыворотке крови [70]. Носители гаплотипа 1236Т/2677Т/3435Т гена *ABCB1* имели более высокие концентрации оланзапина в спинномозговой жидкости (ликворе), чем пациенты без этого гаплотипа. Аллель Т (2677Г/Т/А) связан с лучшим ответом (эффективность и безопасность) на лечение шизофрении оланзапином у женщин [28].

Ген *DPP6*

Ген *DPP6* кодирует белок дипептидилпептидазу 6, вспомогательную субъединицу потенциал-зависимых калиевых каналов. MacNeil R. R. и соавт. (2016) обнаружили, что носительство аллеля А rs6977820 гена *DPP6* было избыточно среди резистентных к АП пациентов с шизофренией, имеющих АП-индуцированную ТД. В результате проведения исследования авторы предположили о наличии клинически и статистически значимых ассоциаций этого ОНВ с повышением риска развития АП-индуцированной ТД [21].

Ген *CHRM2*

Мускариновые холинергические рецепторы M_2 (*CHRM2*) являются, главным образом, ингибирующими ауторецепторами холинергических интернейронов. Кроме того, они ингибируют глутаматергические таламостриатальные и кортикостриатальные терминалы прямого и непрямого дофамина пути [73, 74]. Поскольку холинергические интернейроны проявляют спонтанную активность, неактивность *CHRM2* теоретически может приводить к АП-индуцируемой ТД. *CHRM2* имеют относительно низкую плотность в стриатуме по сравнению с мускариновыми холинергическими рецепторами $M1$ и $M4$ (*CHRM1* и *CHRM4*) [74]. Неактивность *CHRM2* увеличивает холинергическую стимуляцию *CHRM1* и *CHRM4* и возбуждающих никотиновых холинергических рецепторов на глутаматергическом и дофаминергическом терминалах. Менее активные рецепторы *CHRM2* увеличивают высвобождение глутамата из таламостриатальных и кортикостриатальных терминалов. Поскольку ингибирующие *CHRM4* менее распространены, эти нейроны будут более уязвимы для глутаматергической (избыточной) стимуляции. Повышенная глутаматергическая активность и/или повышенная чувствительность к глутаматергической активации могут привести к большей вероятности развития нейротоксических эффектов.

Voiko A. S. и соавт. (2019) обнаружили пограничную статистически значимую ассоциацию между двумя ОНВ (rs2061174 и rs1824024) гена *CHRM2*, кодирующего одноименные рецепторы, и риском развития АП-индуцированной ТД [26]. Однако логистический регрессионный анализ показал, что подобные результаты также могут быть связаны с хорошо известными факторами риска АП-индуцированной ТД, такими как: пол; возраст; длительность заболевания (шизофрении); доза АП [71]. ОНВ rs2061174 и rs1824024 расположены в интроне гена *CHRM2*, их функциональная роль не до конца понятна [72].

Носительство ОНВ rs2067482 гена *CHRM4* ассоциировано с повышенным риском развития шизофрении [75]. Поэтому изучение генного взаимодействия между мускариновыми холинергическими и глутаматергическими рецепторами и ассоциации ОНВ гена *CHRM4* и АП-индуцированной ТД требует дальнейшего изучения.

Ген *DISC1*

Ген *DISC1*, расположенный на хромосоме 1q42.2, является геном-кандидатом риска развития шизофрении. Впервые он идентифицирован в шотландской семье [42]. Ген *DISC1* кодирует каркасный белок, который взаимодействует со многими другими белками, участвующими в нейроразвитии и нейрофизиологии [76]. Было показано, что этот белок напрямую взаимодействует с дофаминергическими рецепторами D_2 типа [77]. Таким образом, есть предположения, что ОНВ гена *DISC1* могут влиять на передачу сигналов через один или несколько изоформ кодируемого этим геном белка [78], приводя к измененной передаче сигналов путем активации дофаминергических рецепторов D_2 и повышая, тем самым, риск развития АП-индуцированной ТД.

Lu J. Y. и соавт. (2018) провели ассоциативное генетическое исследование и изучение межгенного взаимодействия ОНВ rs363224 (C1A2) гена *SLC18A2* и ОНВ rs11122359 (G1A2) гена *DISC1* в отношении риска развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией. В результате у пациентов в основной группе, являющихся носителями одной копии аллеля G rs11122359 и гомозиготного генотипа CC rs363224, отмечены более высокие показатели оценки тяжести АП-индуцированной ТД по данным шкалы AIMS по сравнению с носителями аллели A в этих ОНВ. В то же время у пациентов с гомозиготным генотипом AA rs11122359 и гомозиготным генотипом CC rs363224 регистрировались более низкие показатели AIMS, чем у носителей аллеля A этих двух ОНВ [27].

Lu J. Y. и соавт. (2018) провели скрининг девяти известных и информативных ОНВ в гене *DISC1*, но не обнаружили их статистически значимой ассоциации с риском развития АП-индуцированной ТД [27].

PDE4B является ферментом из семейства фосфодиэстераз, который метаболизирует цАМФ, одну из канонических нижестоящих сигнальных молекул, участвующих в передаче сигналов дофаминергического рецептора. Ген *DISC1* может косвенно регулировать контроль дофаминергических рецепторов уровней цАМФ посредством модуляции PDE4B или киназы гликоген-синтазы 3- β (GSK3 β), а также напрямую через связывание с дофаминергическим рецептором D_2 [77, 46, 79]. Кроме того, фармакологическое ингибирование PDE4B может уменьшить проявление АП-индуцированной ТД у крыс [80].

Рецептор D2 является мишенью для всех АП, и недавнее открытие предполагает, что его взаимодействие с геном *DISC1* имеет отношение к развитию побочных эффектов АП [77]. Рецепторы DISC1 и D₂ типа образуют белковый комплекс, который избыточен у пациентов с шизофренией. Кроме того, экспериментальный пептид DISC1-D2, который разрушает этот комплекс, обладает антипсихотическим эффектом на моделях грызунов, не вызывая острых АП-индуцированных неврологических НР, таких как каталепсия. Поэтому вполне вероятно, что этот пептид не будет вызывать АП-индуцированную ТД, хотя это не было экспериментально проверено [27].

Ферменты метаболизма антипсихотиков

Существует шесть изоферментов цитохрома P450 (CYP), расположенных в головном мозге и на периферии. Среди них изоферменты CYP 3A4, 2D6 и 1A2 являются наиболее важными для метаболизма АП. Фермент CYP3A4, главным образом ответственный за клиренс карипразина, галоперидола, луразидона, кветиапина и оланзапина, относительно невосприимчив к насыщению, если параллельно не назначаются ЛС, являющиеся его очень сильными ингибиторами. Напротив, изофермент CYP2D6 в основном ответственный за клиренс арипипразола, брекспипразола, хлорпромазина, илоперидона, перфеназина и рисперидона, не является легко индуцируемым, но его легче насыщать. Кроме того, большинство известных ОНВ гена *CYP2D6*, кодирующего одноименный фермент, может увеличивать межиндивидуальную дисперсию сывороточных уровней АП у пациентов с шизофренией. Наконец, изофермент CYP1A2 имеет низкую аффинность, хотя важен для клиренса клозапина и, в некоторой степени, азенапина и оланзапина [71].

Ген *CYP2D6*

Печеночный изофермент подсемейства D6 семейства 2 (CYP2D6) цитохрома P450 отвечает за метаболизм большинства АП с повышенным риском развития ТД (например, галоперидол и перфеназин). Было показано, что гиперкинезы, индуцированные хроническим применением галоперидола, усиливаются ингибированием CYP2D6 на фоне приема пропранолола на животной модели у крыс, а активность CYP2D6 в головном мозге коррелирует с интенсивностью гиперкинезов. Эти доклинические данные свидетельствуют о том, что

активность изофермента CYP2D6 обладает протективным эффектом и снижает риск развития АП-индуцированной ТД.

У людей ген *CYP2D6*, кодирующий одноименный фермент, является одним из наиболее изученных генов-кандидатов, ассоциированных с риском развития АП-индуцированной ТД. Этот ген локализован на хромосоме 22q13.2. *CYP2D6* — полиморфный ген, в настоящее время описано более 100 ОНВ, и некоторые из них имеют до 13 подтипов [5]. Варианты CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 и CYP2D6*6 приводят к полному выключению активности изофермента CYP2D6, что является причиной формирования фенотипа РМ, тогда как CYP2D6*1XN, *2XN и *35XN, дупликация или экспансии нуклеотидных повторов в гене *CYP2D6* вызывают чрезвычайно высокую активность этого изофермента и приводят к фенотипу УМ. РМ характеризуются выраженным замедлением метаболизма субстратов CYP2D6 в 10–200 раз по сравнению с фенотипом ЕМ [28].

Замедление метаболизма АП у пациентов с шизофренией и повышение риска АП-индуцированной ТД возможно у носителей нефункциональных аллелей ОНВ и полиморфизмов CYP2D6*3A (2549delA; rs35742686(-)), CYP2D6*3B (1749A>G, 2549delA; rs1135824(G) rs35742686(-)), CYP2D6*4 (1846G>A; rs3892097(A)), CYP2D6*4F (1846G>A, 1858C>T; rs3892097(A) i4001456(A)), CYP2D6*4G (1846G>A, 2938C>T; rs3892097(A) i4001467(A)), CYP2D6*4H (1846G>A, 3877G>C; rs3892097(A) rs28371733(C)), CYP2D6*5 (выпадение всего гена), CYP2D6*6 (1707delT; rs5030655), CYP2D6*7 (2935A>C; rs5030867), CYP2D6*8 (1758G>T; rs5030865), CYP2D6*11 (883G>C; rs5030863), CYP2D6*12 (124G>A; rs5030862), CYP2D6*14 (1758G>A; rs5030865), CYP2D6*15 (137insT; 137_138insT), CYP2D6*18 (4133dupGTGCCCCACT), CYP2D6*19 (2539_2542delAACT), CYP2D6*20 (1973_1974insG; rs72549354(C)), CYP2D6*21 (2573insC), CYP2D6*38 (2587_2590delGACT), CYP2D6*40 (1863_1864ins(TTT CGC CCC)2), CYP2D6*42 (3259insGT; 3259_3260insGT), CYP2D6*44 (2950G>C), CYP2D6*56 (3201C>T), CYP2D6*4xN (полногенная дупликация (+1846G>A)). Кроме того, в качестве генетических предикторов рассматриваются низкофункциональные аллели ОНВ и полиморфизмов CYP2D6*9 (2615-2617delAAG; rs5030656), CYP2D6*10 (100C>T; rs1065852), CYP2D6*17 (1023C>T, 2850C>T; rs28371706(T) rs16947(A)), CYP2D6*29 (1659G>A; 1661G>C; 2850C>T; 3183G>A; 4180G>C; rs61736512(T) rs1058164(C) rs16947(A) rs59421388(T) rs1135840(C)), CYP2D6*41 (2988G>A; rs28371725), CYP2D6*52

(3877G>A; rs28371733(A)), CYP2D6*10xN (полногенная дупликация, +100C>T), CYP2D6*41xN (полногенная дупликация, +2988G>A).

В первых ассоциативных генетических исследованиях ОНВ гена *CYP2D6* были проанализированы три нефункциональных ОНВ (CYP2D6*3, CYP2D6*4 и CYP2D6*5) среди пациентов с шизофренией европейского происхождения, но из-за малого объема выборки (n=16) результаты были статистически незначимыми. Носительство нефункциональной аллели CYP2D6*10 было ассоциировано с высоким риском развития АП-индуцированной ТД в ряде исследований с участием пациентов с шизофренией, жителей Восточной Азии. В нескольких исследованиях указывалось на ассоциацию между отсутствием «дикого» аллеля CYP2D6*1 и потерей функциональной активности изофермента CYP2D6, что сопровождалось повышением риска развития АП-индуцированной ТД [5].

Ген *CYP2C19*

Замедление метаболизма АП у пациентов с шизофренией и повышение риска АП-индуцированной ТД возможно у носителей нефункциональных аллелей ОНВ и полиморфизмов CYP2C19*2 (rs4244285), CYP2C19*2B (rs17878459), CYP2C19*4 (rs28399504), CYP2C19*6 (rs72552267), CYP2C19*7 (rs72558186), CYP2C19*8 (rs41291556). В меньшей степени АП подвергаются деградации в результате гидроксилирования, катализируемого геном *CYP2C19*, который кодирует изофермент CYP2C19 [5].

Ген *CYP17A1*

Кроме того, установлено, что некоторые ОНВ гена *CYP17A1*, который кодирует изофермент CYP17A1, статистически значимо ассоциированы с повышением риска развития АП-индуцированной ТД в зависимости от носительства гомо и гетерозиготных генотипов изучаемого аллеля. Однако, после коррекции по возрасту и полу пациентов, страдающих шизофренией, эта ассоциация была статистически незначимой [38, 81].

Известно, что активность изофермента CYP17A1 влияет на синтез дегидроэпиандростерона сульфата (DHEA) — антиоксиданта с нейропротекторными свойствами [44]. Пациенты, которые являются носителями гомозиготного генотипа CC (rs 743572) гена *CYP17A1*, имеют меньший риск развития АП-индуцированной ТД по сравне-

нию с пациентами, которые являются носителями генотипов ТС или ТТ. Носители генотипов ТС и ТТ имеют значительно низкие уровни циркулирующего DHEA в сыворотке по сравнению с носителями аллеля Т. После корректировки по полу и возрасту у пациентов с шизофренией не было выявлено статистически значимой ассоциации между гомозиготным генотипом СС, аллелями Т и С и сывороточной концентрацией DHEA у пациентов с шизофренией [81].

Ген *CYP1A2*

Ген *CYP1A2* расположен на хромосоме 15q24, и имеет 7 экзонов, первый из которых не кодируемый. Кодируемый этим геном изофермент *CYP1A2* составляет примерно 15% всех изоферментов семейства *CYP450* и является высоко полиморфным. Потребление кофеина подавляет его активность, тогда как курение индуцирует активность *CYP1A2*, особенно у пациентов носителей ОНВ -3860G/A (*CYP1A2**1C). Влияние полиморфизма -2467delT (*CYP1A2* * 1D) на активность этого изофермента до сих пор четко не выявлено. С другой стороны, показано, что носительство гаплотипа *CYP1A2* *1K (-163A, -739G, -729T) ассоциировано со снижением функциональной активности изофермента *CYP1A2* по сравнению с гаплотипами *CYP1A2**1A (мажорный тип) и *CYP1A2** 1F (-163A) или *CYP1A2* *1J (-163A, -739G) у некурящих пациентов, страдающих шизофренией. Влияние внешних факторов на активность изофермента *CYP1A2* также является важным, поскольку совместное применение АП, конкурирующих за один и тот же изофермент, приводит к его ингибированию, снижению эффективности лечения и повышению риска развития НР, включая АП-индуцируемую ТД [28].

Замедление метаболизма АП у пациентов с шизофренией и повышение риска АП-индуцированной ТД возможно у носителей нефункциональных аллелей ОНВ и полиморфизмов *CYP1A2**1C (-3860G>A; rs2069514), *CYP1A2**1K_{-729C>T} (rs12720461), *CYP1A2**1K_{-739T>G} (rs2069526), *CYP1A2**3 (D348N; rs56276455), *CYP1A2**4 (I386F; rs72547516), *CYP1A2**6 (R431W; rs28399424), *CYP1A2**7_{-3534G>A} (3533G>A).

По результатам исследования ОНВ rs762551 (-163C) гена *CYP1A2* показана его ассоциация с развитием АП-индуцированной ТД. Это подтверждает гипотезу о том, что эта изоформа цитохрома P450 может стать важной для дальнейшего изучения генетически детерминированных изменений метаболизма АП после насыщения изофермен-

та CYP2D6 при высоких сывороточных концентрациях ЛС-субстрата у пациентов с шизофренией в течение длительного приема АП [38].

Ivanova S. A. и соавт. (2015) сообщили об ассоциации между фенотипом РМ, обусловленного носительством ОНВ гена *CYP1A2*, и АП-индуцированной ТД [38, 81].

Другие авторы показали существенные различия в частоте носительства аллелей и генотипов ОНВ *CYP1A2**1F (rs762551; -163С) в группах пациентов, страдающих шизофренией, с и без АП-индуцированной ТД. Частота носительства аллеля С у пациентов с АП-индуцированной ТД была в 1,3 раза выше, чем у пациентов без ТД. Частота носительства гомозиготного генотипа СС была в четыре раза выше в группе пациентов с шизофренией с АП-индуцированной ТД по сравнению с пациентами без ТД [82].

Ген *CYP3A*

Фермент *CYP3A* участвует в метаболизме 45–60% всех известных ЛС. Среди АП он важен для метаболической трансформации арипипразола, галоперидола, перфеназина и рисперидона. Межиндивидуальные различия в экспрессии изофермента *CYP3A*, кодируемого генами семейства *CYP3A*, влияют на пероральную биодоступность и системный клиренс ЛС-субстратов.

Среди генов семейства *CYP3A* наиболее изучены четыре гена: *CYP3A4*; *CYP3A5*; *CYP3A7*; *CYP3A43*. Они расположены на длинном плече хромосомы 7 в локусе q21-q22.1. К настоящему времени около 347 ОНВ были идентифицированы в гене *CYP3A4* (*CYP3A4**1A: дикий тип), но 25 из них имеют наибольшее клиническое значение в психофармакотерапии шизофрении [82]. Замедление метаболизма АП у пациентов с шизофренией и повышение риска АП-индуцированной ТД возможно у носителей нефункциональных аллелей ОНВ и полиморфизмов *CYP3A4**6 (rs4646438), *CYP3A4**20 (1461_1462insA; rs67666821).

В исследовании Tiwari A.K. и соавт. (2005) низкофункциональный ОНВ *CYP3A4**1B был ассоциирован с развитием шизофрении, однако статистически значимой ассоциации этого ОНВ с риском развития АП-индуцированной ТД авторами не найдено [83] (табл. 31).

Таблица 31.

Гены-кандидаты риска развития антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии [84]

Ген	Белок	Локус	ОНВ/ полиморфизм	Эффект ОНВ	Вы- борка паци- ентов	Авто- ры
Мишени действия антипсихотиков						
<i>DRD1</i>	Дофами- нергиче- ский рецеп- тор 1-го типа	5q35.2	rs4532 (A/G)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	316	[1, 2]
<i>DRD2</i>	Дофами- нергиче- ский рецеп- тор 2-го типа	11q23.2	rs6277 (C/T)	Носитель- ство аллеля С ассоцииро- вано с риском развития АП-индуциро- ванной ТД	402	[3]
			rs6275 (C/T)	Носительство аллеля Т ассо- циировано с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД		
			rs1800497 (C/T)	Носительство аллеля С (A2) ассоцииро- вано с риском развития АП-индуциро- ванной ТД	206	[4]
			rs1079597 (A/G)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	369	[5]
			rs1799732 (- 141C Ins/ Del)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	100	[6]

Продолжение табл. 31.

Ген	Белок	Лocus	ОНВ/ полиморфизм	Эффект ОНВ	Вы- борка паци- ентов	Авто- ры
<i>DRD3</i>	Дофами- нергиче- ский рецеп- тор 3-го типа	3q13.31	rs6280 (C/T)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	316	[1, 5]
			rs905568 (C/G)	Носитель- ство аллеля G ассоцииро- вано с риском развития АП-индуциро- ванной ТД	171	[5, 7]
<i>COMT</i>	Кате- хол-О-ме- тилтранс- фераза	22q11.21	rs4680 (A/G)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	316	[8]
			rs165599 (A/G)	Генотип AA ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	226	[9]
<i>NR4A1</i> (<i>Nur77</i>)	Белок-1 ответа на фактор роста	12q13.13	rs2603751 (A/G)	Носитель- ство аллеля C ассоцииро- вано с риском развития АП-индуциро- ванной ТД	161	[10]
			rs2701124 (C/T)	Носитель- ство аллеля A ассоцииро- вано с риском развития АП-индуциро- ванной ТД		
<i>HTR2A</i>	Серотони- нергиче- ский рецеп- тор 2A типа	13q14.2	rs6313 (T/C)	Носитель- ство аллеля C ассоцииро- вано с риском развития АП-индуциро- ванной ТД	136	[11]

Продолжение табл. 31.

Ген	Белок	Локус	ОНВ/ полиморфизм	Эффект ОНВ	Вы- борка паци- ентов	Авто- ры
<i>HTR2C</i>	Серотони- нергиче- ский рецеп- тор 2C типа	Xq23	rs6318 (C/G)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	212	[12]
			rs4911871 (A/G)	Ассоциирован с риском раз- вития ТД	168	[13]
SLC6A11, GABRG3 и GABRB2				Ассоциация с АП-индуци- рованной ТД при взаимо- действии трех генов	280	[14]
<i>GRIN2A</i>	Субъеди- ница глутаматного ионотроп- ного рецеп- тора 2А типа	16p13.2	rs1345423 (G/T)	Носительство аллеля Т ассо- циировано с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	574	[15]
<i>GRIN2B</i>	Субъеди- ница глутаматного ионотроп- ного рецеп- тора 2В типа	12p13.1	rs2192970 (G/A)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД		
<i>PIP5K2A</i>	Фосфати- дилинози- тол-4-фос- фат-5-ки- наза 2А типа	10p12.2	rs10828317 (A/G)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	491	[16]
			rs10734041 (G/A)		2090	[17]
<i>MTHFR</i>	Метилен- тетраги- дро-фола- тредуктаза	1p36.22	rs4846049 (T/A)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	2090	[17]

Продолжение табл. 31.

Ген	Белок	Лocus	ОНВ/ полиморфизм	Эффект ОНВ	Вы- борка паци- ентов	Авто- ры
<i>MTNR1A</i>	Рекомби- нантный белок чело- века рецеп- тора мела- тонина 1A типа	4q35.2	rs11721818 -rs2375801 -rs6553010 (A-T-G)	Гаплотип A-T-G ассо- циирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	418	[2]
<i>IL10</i>	Интерлей- кин 10	1q32.1	rs72393728 (ins/del)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	675	[18, 19]
		1q32.1	rs1800872 (A/C)			[18]
<i>HSPG2</i>	Гепаран- сульфат проте- огликан (перлекан)	1p36.12	rs2445142 (C/G)	Носитель- ство аллеля G ассоцииро- вано с риском развития АП-индуциро- ванной ТД	839	[20]
<i>DPP6</i>	Белок дипепти- дилепти- дазы 6	7q36.2	rs6977820 (C/T)	Ассоцииро- вано с риском развития АП-индуциро- ванной ТД	122	[21, 22]
<i>CNR1</i>	Рецептор канабиоида 1 типа	6q15	rs806374 (T/C)	Генотип СС ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	191	[23]
			rs9450902 (C/G)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	191	[2]
<i>ARRB2</i>	Аппе- стин-бета-2	17p13.2	rs1045280 (C/T)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	381	[24]

Продолжение табл. 31.

Ген	Белок	Локус	ОНВ/ полиморфизм	Эффект ОНВ	Вы- борка паци- ентов	Авто- ры
<i>CHRM2</i>	Мускарино- вый ацетил- холиновый рецептор M2	7q33	rs2061174 (C/T) rs1824024 (G/T)	Пограничная ассоциация с АП-индуци- рованной ТД	472	[26]
<i>DISC1</i>		1q42.2	rs11122 (G/A)	Носитель- ство аллеля G ассоцииро- вано с риском развития АП-индуциро- ванной ТД	193	[27]
Белки-транспортеры						
<i>ABCB1</i> (<i>MDR1</i>)	Белок мно- жественной лекарствен- ной устой- чивости	7q21.12	2677T/T 3435T/T	Носительство аллеля 2677T снижает риск развития АП-индуциро- ванной ТД Носительство аллеля 3435T снижает риск развития АП-индуциро- ванной ТД	100	[28]
<i>TNFA</i>	Фактор некроза опухоли α	6p21.33	rs1800629 (A/G)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	760	[29]
<i>SOD2</i> (<i>MnSOD</i>)	Суперок- сиддисму- таза	6q25.3	rs4880 (C/T)		333	[30]
<i>NQO1</i>	Хинонок- сидоредук- таза	16q22.1	rs1800566 (C/T)	Носительство аллеля Т ассо- циировано с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	213	[31, 32]

Продолжение табл. 31.

Ген	Белок	Лocus	ОНВ/ полиморфизм	Эффект ОНВ	Вы- борка паци- ентов	Авто- ры
<i>NRG1</i>	Нейрегу- лин-1	8p12	rs35753505 (C/T)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	495	[33]
<i>ERBB4</i>	Тирозин- киназа рецептора эпидер- мального фактора роста	2q34	rs839523 (A/G)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	153	[34]
<i>VMAT2</i> (<i>SLC18A2</i>)	Везикуляр- ный транс- портер моноаминов	10q25.3	rs363224 (A/C)	Носитель- ство аллеля С ассоцииро- вано с риском развития АП-индуциро- ванной ТД	217	[35]
			rs2015586 (C/T)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	217	[35]
			rs2015586 (C/T)		217	[35]
			rs363390 (G/A)		217	[2]
			rs14240 (T/A)		217	[2]
<i>GFRA2</i>	Альфа-ре- цептор ней- ротрофи- ческого фактора глиальной клетки	8p21	rs6587002 (T/C)	Мажорная аллель ассо- циирована с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	172	[36]
			rs4739217 (G/A)			

Окончание табл. 31.

Ген	Белок	Локус	ОНВ/ полиморфизм	Эффект ОНВ	Вы- борка паци- ентов	Авто- ры
<i>RGS9</i>	Регулятор передачи сигналов G-белка	19q13.11	rs5443 (C/T)	Гаплотип AGG ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	407	[37]
Ферменты метаболизма антипсихотиков						
<i>CYP2D6</i>	Цитохром P450 под- семейства D 6 семей- ства 2	22q13.2	rs16947 (A/G), rs1135824 (A/G), rs3892097 (A/G), rs28371733 (A/G), rs5030867 (A/C), rs5030865 (A/C), rs1065852 (C/T), rs5030863 (C/G), rs5030862 (A/G), rs28371706 (C/T), rs28371725 (A/G), rs1080983 (A/G)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	16	[5]
<i>CYP1A2</i>	Цитохром P450 под- семейства A 2 семей- ства 1	15q24	rs2069514 (G/A)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	346	[28]
			rs762551 (A/C)	Ассоциирован с риском раз- вития АП-ин- дуцированной ТД	319	[38]

Список литературы

1. *Avinun R., Nevo A., Radtke S. R. et al.* Divergence of an association between depressive symptoms and a dopamine polygenic score in Caucasians and Asians. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 270:229–35. DOI: 10.1007/s00406-019-01040-x. PMID: 31289926.
2. *Lanning R. K., Zai C. C., Müller D. J.* Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics* 2016; 17(12):1339–51. DOI:10.2217/pgs.16.26. PMID: 27469238.
3. *Koning J. P., Vehof J., Burger H. et al.* Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) investigators. Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 219(3):727–36. DOI: 10.1007/s00213-011-2394-1. PMID: 21750899.
4. *Müller D. J., Zai C. C., Sicard M. et al.* Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics J* 2012; 12(2):156–64. DOI:10.1038/tpj.2010.65. PMID: 20714340.
5. *Zai C. C., Maes M. S., Tiwari A. K. et al.* Genetics of tardive dyskinesia: Promising leads and ways forward. *J Neurol Sci* 2018; 389:28–34. DOI:10.1016/j.jns.2018.02.011. PMID: 29502799.
6. *Funahashi Y., Yoshino Y., Yamazaki K. et al.* Analysis of methylation and -141C Ins/Del polymorphisms of the dopamine receptor D2 gene in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2019;278:135–140. DOI:10.1016/j.psychres.2019.06.001. PMID: 31176829.
7. *Zai C. C., Tiwari A. K., De Luca V. et al.* Genetic study of BDNF, DRD3, and their interaction in tardive dyskinesia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(5):317–28. DOI:10.1016/j.euroneuro.2009.01.001. PMID: 19217756.
8. *Fan C. H., Li L. H., Fu Y. et al.* An association study on catechol O-methyl-transferase gene polymorphism and tardive dyskinesia. *Chin J Behavioral Med Sci (Chinese)* 2007; 16:16–7.
9. *Zai C. C., Tiwari A. K., Müller D. J. et al.* The catechol-O-methyl-transferase gene in tardive dyskinesia. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11(6):803–12. DOI: 10.3109/15622975.2010.486043. PMID: 20586531.
10. *Novak G., Gallo A., Zai C. C. et al.* Association of the orphan nuclear receptor NR4A1 with tardive dyskinesia. *Psychiatr Genet* 2010; 20(1):39–43. DOI: 10.1097/YPG.0b013e3283351221. PMID: 20010315.
11. *Basile V. S., Ozdemir V., Masellis M. et al.* Lack of association between serotonin-2A receptor gene (HTR2A) polymorphisms and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6(2):230–4. DOI: 10.1038/sj.mp.4000847. PMID: 11317228.
12. *Segman R. H., Heresco-Levy U., Finkel B. et al.* Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT2Cser and DRD3gly alleles to susceptibility. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 152:408–13. DOI: 10.1007/s002130000521. PMID: 11140333.
13. *Bakker P. R., Al Hadithy A. F., Amin N. et al.* Antipsychotic-induced movement disorders in long-stay psychiatric patients and 45 tag SNPs in 7 candidate genes:

a prospective study. PLoS One 2012; 7(12):e50970. DOI: 10.1371/journal.pone.0050970. PMID: 23226551.

14. Son W. Y., Lee H. J., Yoon H. K. *et al.* GABA transporter SLC6A11 gene polymorphism associated with tardive dyskinesia. Nord J Psychiatry 2014; 68:123–8. DOI: 10.3109/08039488.2013.780260. PMID: 23795861.

15. Ivanova S., Loonen A., Pechlivanoglou P. *et al.* NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. Transl Psychiatry 2012; 2:e67. DOI: 10.1038/tp.2011.66. PMID: 22832729.

16. Fedorenko O. Y., Loonen A. J., Lang F. *et al.* Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 18(6):pii:pyu098. DOI: 10.1093/ijnp/pyu098. PMID: 25548108.

17. John J., Bhatia T., Kukshal P. *et al.* Association study of MiRSNPs with schizophrenia, tardive dyskinesia and cognition. Schizophr Res 2016; 174(1–3):29–34. DOI: 10.1016/j.schres.2016.03.031. PMID: 25548108.

18. Yu L., Yang M. S., Zhao J. *et al.* An association between polymorphisms of the interleukin-10 gene promoter and schizophrenia in the Chinese population. Schizophr Res 2004; 71:179–83. DOI: 10.1016/j.schres.2004.01.001. PMID: 15374585.

19. He G., Zhang J., Li X. W. *et al.* Interleukin-10-1082 promoter polymorphism is associated with schizophrenia in a Han Chinese sib-pair study. Neurosci Lett 2006; 394:1–4. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.06.054.

20. Zai C. C., Lee F. H., Tiwari A. K. *et al.* Investigation of the HSPG2 gene in tardive dyskinesia — new data and meta-analysis. Front Pharmacol 2018; 9:974. DOI: 10.3389/fphar.2018.00974. PMID: 30283332.

21. MacNeil R. R., Müller D. J. Genetics of common antipsychotic-induced adverse effects. Mol Neuropsychiatry 2016; 2(2):61–78. DOI: 10.1159/000445802. PMID: 27606321.

22. Tanaka S., Syu A., Ishiguro H. *et al.* DPP6 as a candidate gene for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Pharmacogenomics J 2013; 13(1):27–34. DOI: 10.1038/tpj.2011.36.

23. Tiwari A. K., Zai C. C., Likhodi O. *et al.* Association study of cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene in tardive dyskinesia. Pharmacogenomics J 2012; 12(3):260–6. DOI: 10.1038/tpj.2010.93. PMID: 21266946.

24. Liou Y. J., Wang Y. C., Chen J. Y. *et al.* The coding-synonymous polymorphism rs1045280 (Ser280Ser) in beta-arrestin 2 (ARRB2) gene is associated with tardive dyskinesia in Chinese patients with schizophrenia. Eur J Neurol 2008; 15(12):1406–8. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02316.x. PMID: 19049562.

25. Saiz P. A., Susce M. T., Clark D. A. *et al.* An investigation of the alpha1A-adrenergic receptor gene and antipsychotic-induced side-effects. Hum Psychopharmacol 2008; 23(2):107–14. DOI: 10.1002/hup.903. PMID: 17972277.

26. Boiko A. S., Ivanova S. A., Pozhidaev I. V. *et al.* Pharmacogenetics of tardive dyskinesia in schizophrenia: The role of CHRM1 and CHRM2 muscarinic receptors. World J Biol Psychiatry 2019; 9:1–6. DOI: 10.1080/15622975.2018.1548780. PMID: 30623717.

27. Lu J. Y., Tiwari A. K., Zai G. C. *et al.* Association study of Disrupted-In-Schizophrenia-1 gene variants and tardive dyskinesia. *Neurosci Lett* 2018; 686:17–22. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.08.007. PMID: 30118782.
28. Naumovska Z., Nestorovska A. K., Filipce A. *et al.* Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2015; 36(1):53–67. DOI: 10.1515/prilozi-2015-0030. PMID: 26076775.
29. Wang F., Fan H., Sun H. *et al.* Association between TNF- α promoter-308A/G polymorphism and tardive dyskinesia in Chinese Han patients with schizophrenia. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 37:106–10. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.12.007. PMID: 22227290.
30. Hori H., Ohmori O., Shinkai T. *et al.* Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:170–7. DOI: 10.1016/S0893-133X(99)00156-6. PMID: 10882843.
31. Pae C. U., Yu H. S., Kim J. J. *et al.* Quinone oxidoreductase (NQO1) gene polymorphism (609C/T) may be associated with tardive dyskinesia, but not with the development of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(4):495–500. DOI: 10.1017/S1461145704004419. PMID: 15151706.
32. Chang F. C., Fung V. S. Clinical significance of pharmacogenomic studies in tardive dyskinesia associated with patients with psychiatric disorders. *Pharmgenomics Pers Med* 2014; 7:317–28. DOI: 10.2147/PGPM.S52806. PMID: 15151706.
33. Kampman O., Anttila S., Illi A. *et al.* Neuregulin genotype and medication response in Finnish patients with schizophrenia. *Neuroreport* 2004; 15:2517–520. DOI: 10.1097/00001756-200411150-00017. PMID: 15538186.
34. Zai C. C., Tiwari A. K., Chowdhury N. I. *et al.* Genetic study of neuregulin 1 and receptor tyrosine-protein kinase erbB-4 in tardive dyskinesia. *World J Biol Psychiatry* 2019; 20(1):91–5. DOI: 10.1080/15622975.2017.1301681. PMID: 28394697.
35. Zai C. C., Tiwari A. K., Mazzoco M. *et al.* Association study of the vesicular monoamine transporter gene SLC18A2 with tardive dyskinesia. *J Psychiatr Res* 2013; 47(11):1760–5. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.025. PMID: 24018103.
36. Souza R. P., de Luca V., Remington G. *et al.* Glial cell line-derived neurotrophic factor receptor alpha 2 (GFRA2) gene is associated with tardive dyskinesia. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 210(3):347–54. DOI: 10.1007/s00213-010-1829-4. PMID: 20369355.
37. Liou Y. J., Chen M. L., Wang Y. C. *et al.* Analysis of genetic variations in the RGS9 gene and antipsychotic-induced tardive dyskinesia in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150B(2):239–42. DOI: 10.1002/ajmg.b.30796. PMID: 18548510.
38. Ivanova S. A., Toshchakova V. A., Filipenko M. L. *et al.* Cytochrome P450 1A2 co-determines neuroleptic load and may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16(3):200–5. DOI: 10.3109/15622975.2014.995222. PMID: 25602162.
39. Lv Z., Rong B., Tong X. *et al.* The association between COMT Val158Met gene polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia risk. *Int J Neurosci* 2016; 126(11):1044–50. DOI: 10.3109/00207454.2015.1089504. PMID: 26398367.

40. *Quartu M., Serra M. P., Boi M. et al.* Tissue distribution of Ret, GFRalpha-1, GFRalpha-2 and GFRalpha-3 receptors in the human brainstem at fetal, neonatal and adult age. *Brain Res.* 2007; 1173:36–52. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.07.064. PMID: 17825269.

41. *Serra M. P., Quartu M., Mascia F. et al.* Ret, GFRalpha-1, GFRalpha-2 and GFRalpha-3 receptors in the human hippocampus and fascia dentata. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23(5):425–38. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2005.05.003. PMID: 16002253.

42. *Blackwood D. H., Fordyce A., Walker M. T. et al.* Schizophrenia and affective disorders-cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet* 2001; 69:428–33. DOI: 10.1086/321969. PMID: 11443544.

43. *Levesque D., Rouillard C.* Nur77 and retinoid X receptors: crucial factors in dopamine-related neuroadaptation. *Trends Neurosci* 2007; 30:22–30. DOI: 10.1016/j.tins.2006.11.006. PMID: 17134767.

44. *Le Foll B., Gallo A., Le Strat Y. et al.* Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behav Pharmacol* 2009; 2:1–17. DOI: 10.1097/FBP.0b013e3283242f05. PMID: 19179847.

45. *Zetterstrom R. H., Solomin L., Jansson L. et al.* Dopamine neuron agenesis in *Nurr1*-deficient mice. *Science* 1997; 276:248–50. DOI: 10.1126/science.276.5310.248. PMID: 9092472.

46. *Millar J. K., Mackie S., Clapcote S. J. et al.* Disrupted in schizophrenia 1 and phosphodiesterase 4B: towards an understanding of psychiatric illness. *J Physiol* 2007; 584:401–5. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.140210. PMID: 17823207

47. *Maheux J., Ethier I., Rouillard C. et al.* Induction patterns of transcription factors of the *nur* family (*nurr1*, *nur77*, and *nor-1*) by typical and atypical antipsychotics in the mouse brain: implication for their mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313:460–73. DOI: 10.1124/jpet.104.080184. PMID: 15615863.

48. *Al Hadithy A. F., Ivanova S. A., Pechlivanoglou P. et al.* Tardive dyskinesia and *DRD3*, *HTR2A* and *HTR2C* gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33:475–81. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.01.010. PMID: 19439249.

49. *Wilffert B., Al Hadithy A. F., Sing V.J. et al.* The role of dopamine D3, 5-HT2A and 5-HT2C receptor variants as pharmacogenetic determinants in tardive dyskinesia in African-Caribbean patients under chronic antipsychotic treatment: curacao extrapyramidal syndromes study IX. *J Psychopharmacol* 2009; 23:652–9. DOI: 10.1177/0269881108091594. PMID: 18562401.

50. *Mei L., Xiong W. C.* Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9:437–52. DOI: 10.1038/nrn2392. PMID: 18478032.

51. *Hahn C. G., Wang H. Y., Cho D. S. et al.* Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Nat Med* 2006; 12:824–8. DOI: 10.1038/nm1418. PMID: 18478032.

52. *Kato T., Abe Y., Sotoyama H. et al.* Transient exposure of neonatal mice to neuregulin-1 results in hyperdopaminergic states in adulthood: implication in

neurodevelopmental hypothesis for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2011; 16:307–20. DOI: 10.1038/mp.2010.10. PMID: 20142818.

53. *Karbownik M. S., Szemraj J., Wieteska L. et al.* Antipsychotic drugs differentially affect mRNA expression of genes encoding the neuregulin 1-downstream ErbB4-PI3K Pathway. *Pharmacology* 2016; 98:4–12. DOI: 10.1159/000444534. PMID: 26960157.

54. *Mahadik S. P., Mukherjee S.* Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophr Res* 1996; 19:1–17. DOI: 10.1016/0920-9964(95)00049-6. PMID: 8888121.

55. *Lai I. C., Chen M. L., Wang Y. C. et al.* Analysis of genetic variations in the human melatonin receptor (MTNR1A, MTNR1B) genes and antipsychotics-induced tardive dyskinesia in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12:143–8. DOI: 10.3109/15622975.2010.496870. PMID: 20726823.

56. *Sun H., Wang F., Fan H. et al.* The interaction of polymorphisms of IL10 and DBH was associated with general symptoms of PANSS with TD in Chinese Han schizophrenia patients. *PLoS ONE* 2013; 8:e70963. DOI: 10.1371/journal.pone.0070963. PMID: 23951054.

57. *Boskovic M., Vovk T., Saje M. et al.* Association of SOD2, GPX1, CAT, and TNF genetic polymorphisms with oxidative stress, neurochemistry, psychopathology, and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. *Neurochem Res* 2013; 38:433–42. DOI: 10.1007/s11064-012-0937-4. PMID: 23212700.

58. *Fernandez-Ruiz J.* The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction. *Br J Pharmacol* 2009; 156:1029–40. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00088.x. PMID: 19220290.

59. *Tiwari A., Zai C., Likhodi O. et al.* Association study of Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene in tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J* 2012; 12:260–6. DOI: 10.1038/tpj.2010.93. PMID: 21266946.

60. *Aberg K., Adkins D.E., Bukszár J. et al.* Genomewide association study of movement-related adverse antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2010; 67(3):279–82. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.08.036. PMID: 19875103.

61. *Greenbaum L., Alkelai A., Rigbi A. et al.* Evidence for association of the GLI2 gene with tardive dyskinesia in patients with chronic schizophrenia. *Mov Disord* 2010; 25(16):2809–17. DOI: 10.1002/mds.23377. PMID: 20939080.

62. *Syu A., Ishiguro H., Inada T. et al.* Association of the HSPG2 gene with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(5):1155–64. DOI: 10.1038/npp.2009.220. PMID: 20072119.

63. *Stum M., Girard E., Bangratz M. et al.* Evidence of a dosage effect and a physiological endplate acetylcholinesterase deficiency in the first mouse models mimicking Schwartz-Jampel syndrome neuromyotonia. *Hum Mol Genet* 2008; 17(20):3166–79. DOI: 10.1093/hmg/ddn213. PMID: 18647752.

64. *Franco I., Johansson A., Olsson K. et al.* Somatic mutagenesis in satellite cells associates with human skeletal muscle aging. *Nat Commun* 2018; 9(1):800. DOI: 10.1038/s41467-018-03244-6. PMID: 29476074.

65. *Singhal N., Martin P. T.* Role of extracellular matrix proteins and their receptors in the development of the vertebrate neuromuscular junction. *Dev Neurobiol* 2011; 71(11):982–1005. DOI: 10.1002/dneu.20953. PMID: 21766463.

66. *Bordia T., Zhang D., Perez X. A. et al.* Striatal cholinergic interneurons and D2 receptor-expressing GABAergic medium spiny neurons regulate tardive dyskinesia. *Exp Neurol* 2016; 286:32–9. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.09.009. PMID: 27658674.
67. *Ivanova S. A., Al Hadithy A. F. Y., Brazovskaya N. et al.* No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27:334–447. DOI: 10.1002/hup.2226.
68. *Shinkai T., De Luca V., Utsunomiya K. et al.* Functional polymorphism of the human multidrug resistance gene (MDR1) and polydipsia-hyponatremia in schizophrenia. *Neuromolecular Med* 2008; 10(4):362–7. DOI: 10.1007/s12017-008-8041-2. PMID: 18543120.
69. *Xing Q., Gao R., Li H. et al.* Polymorphisms of the ABCB1 gene are associated with the therapeutic response to risperidone in Chinese schizophrenia patients. *Pharmacogenomics* 2006; 7(7):987–93. DOI: 10.2217/14622416.7.7.987. PMID: 17054409.
70. *Suzuki Y., Tsuneyama N., Sugai T. et al.* Impact of the ABCB1 gene polymorphism on plasma 9-hydroxyrisperidone and active moiety levels in Japanese patients with schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 2013; 33(3):411–4. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31828ecd52. PMID: 23609388.
71. *Solmi M., Pigato G., Kane J. M. et al.* Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia. *J Neurol Sci* 2018; 389:21–7. DOI: 10.1016/j.jns.2018.02.012. PMID: 29439776.
72. *Thongket P., Pleansiri C., Thurakitwannakarn W. et al.* Association of cholinergic muscarinic 2 receptor gene polymorphisms with learning aptitude among medical and fine arts students. *J Med Assoc Thai* 2016; 99:S201–5. PMID: 29906045.
73. *Lim S. A., Kang U. J., McGehee D. S.* Striatal cholinergic interneuron regulation and circuit effects. *Front Synaptic Neurosci* 2014; 6:22. DOI: 10.3389/fnsyn.2014.00022. PMID: 25374536.
74. *Goldberg J. A., Ding J. B., Surmeier D. J.* Muscarinic modulation of striatal function and circuitry. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 208:223–41. DOI: 10.1007/978-3-642-23274-9-10. PMID: 22222701.
75. *Scarr E., Um J. Y., Cowie T. F. et al.* Cholinergic muscarinic M4 receptor gene polymorphisms: a potential risk factor and pharmacogenomic marker for schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; 146:279–84. DOI: 10.1016/j.schres.2013.01.023. PMID: 23490763.
76. *Porteous D. J., Millar J. K., Brandon N. J. et al.* DISC1 at 10: connecting psychiatric genetics and neuroscience. *Trends Mol Med* 2011; 17:699–706. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.09.002. PMID: 22015021.
77. *Su P., Li S., Chen S., et al.* A dopamine D2 receptor-DISC1 protein complex may contribute to antipsychotic-like effects. *Neuron* 2014; 84:1302–16. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.11.007. PMID: 25433637.
78. *Tanaka M., Ishizuka K., Nekooki-Machida Y. et al.* Aggregation of scaffolding protein DISC1 dysregulates phosphodiesterase 4 in Huntington's disease. *J Clin Invest* 2017; 127:1438–50. DOI: 10.1172/JCI85594. PMID: 28263187.
79. *Lipina T. V., Wang M., Liu F. et al.* Synergistic interactions between PDE4B and GSK-3: DISC1 mutant mice. *Neuropharmacology* 2012; 62:1252–62. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.02.020. PMID: 21376063.

80. *Sasaki H., Hashimoto K., Maeda Y. et al.* Rolipram, a selective c-AMP phosphodiesterase inhibitor suppresses oro-facial dyskinetic movements in rats. *Life sciences* 1995; 56:PI443–7. DOI: 10.1016/0024-3205(95)00218-u. PMID: 7791505.

81. *Ivanova S. A., Geers L. M., Al Hadithy A. F. Y. et al.* Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 50:172–7. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.015. PMID: 24389397.

82. *Ivanova S. A., Filipenko M. L., Vyalova N. M. et al.* CYP1A2 and CYP2D6 Gene polymorphisms in schizophrenic patients with neuroleptic drug-induced side effects. *Bull Exp Biol Med* 2016; 160(5):687–90. DOI: 10.1007/s10517-016-3250-4. PMID: 27021090.

83. *Tiwari A. K., Deshpande S. N., Rao A. R. et al.* Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: III. Lack of association of CYP3A4 and CYP2D6 gene polymorphisms. *Schizophr Res* 2005; 75(1):21–6. DOI: 10.1016/j.schres.2004.12.011. PMID: 15820320.

84. *Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф.* Гены-кандидаты, участвующие в развитии антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией. *Нервно-мышечные болезни*. 2020; 10(3):10–26. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-3-10-26> [Vaiman E. E., Shnayder N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Candidate genes involved in the development of antipsychotic-induced tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Neuromuscular Diseases*. 2020; 10(3):10–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-3-10-26>]

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ

8.1. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм

Существует несколько стратегий коррекции АИП: снижение дозы принимаемого АП; смена АП на другой; назначение антипаркинсонических препаратов (корректоров). На выбор тактики лечения АИП влияют многие факторы, в частности: период полувыведения ($T_{1/2}$) АП I и II генераций (табл. 32); коррекция состояния пациента во время острого психоза; подбор терапии в качестве поддерживающего лечения шизофрении [7]; терапевтический стаж; механизмы развития АИП у конкретного пациента [8, 9]; ранняя диагностика АИП [6].

Таблица 32.

Период полувыведения антипсихотиков первой и второй генераций

Антипсихотик (МНН*)	Средние суточные дозы (мг/сут) *	Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) (час) *	Метаболизм
Антипсихотики первой генерации			
Галоперидол	20–40	24 (12–37)	Глюкуронизация N-деалкилирование
Зуклопентиксол	6–20	24	Сульфоокисление N-деалкилирование Глюкуронизация
Суплирид	200–1000	7	Не подвергается метаболизму, выводится через почки (около 95%)
Тиаприд	200	3–4	Метаболизируется незначительно путем бета-окисления (до 15%), метаболиты в основном неактивные
Хлопромазин	200–400	30	Гидроксилирование N-деалкилирование

Окончание табл. 32.

Антипсихотик (МНН*)	Средние суточные дозы (мг/сут) *	Средний период полувыведения (Т1/2) (час) *	Метаболизм
Антипсихотики второй генерации			
Амисульпирид	50–1200	12	Бета-окисление (около 4%). Нет активных метаболитов
Азенапин	10–20	24	Глюкуронизация, Бета-окисление Деметилирование
Арипипразол	10–30	75	Бета-окисление N-дезалкилирование
Зипрасидон	80	6,6	Бета-окисление
Кветиапин	150–750	7	Бета-окисление
Клозапин	50–200	75 мг/сут — 8 (4–12); 200 мг/сут — 12 (4–66)	Бета-окисление
Луразидон	20–160	20–40	Бета-окисление N-дезалкилирование
Оланзапин	5–20	33 (21–54)	Бета-окисление
Палиперидон	6; пролонг — 75 мг/мес	Пролонг — 25–49*24 (сут)	Нет печеночного метаболизма. Выводится через почки
Рisperидон	0,5-6	3	Бета-окисление
Сертиндол	12–20	3*24 (сут)	Бета-окисление

Примечание:

* Согласно официальной инструкции к лекарственному препарату; МНН — международное наименованное название.

Пациентам со стабильным течением шизофрении предпочтительным выбором коррекции АИП является снижение дозы АП. Как показано в таблице 32, большинство АП имеют длительный Т1/2. Поэтому в реальной клинической практике не стоит ожидать быстрого регресса АИП у пациентов с шизофренией, особенно при большом терапевтическом стаже.

У пациентов на поддерживающей терапии АП дозы ниже, чем обычные дозы, используемые при неотложной помощи (напри-

мер, при остром психозе) [10]. Толерантность психопатологических симптомов шизофрении развивается чаще на фоне длительной терапии АП [11, 12]. Это необходимо учитывать для разработки стратегии менеджмента АИП, в том числе для принятия решения о выборе корректоров и их дозы для получения ожидаемого клинического эффекта в виде уменьшения выраженности симптомов АИП [7].

Лечащему врачу (психиатру, неврологу) надо быть осторожным при ведении пациентов с АИП, так как быстрое и/или значительное снижение дозы АП может привести к ухудшению психического состояния пациента. В качестве более рационального подхода можно рассматривать замену принимаемого АП на альтернативный: типичный АП с низкой активностью; атипичный АП; АП с альтернативным механизмом действия; АП с альтернативным путем метаболизма. Например, на фоне приема КТП и КЗП реже возникают двигательные расстройства по сравнению с другими атипичными АП [13].

Развитие АИП у пациентов с шизофренией возможно в остром периоде заболевания (первый психотический эпизод, активная шизофрения, обострение), поэтому у лечащего врача могут возникнуть сомнения относительно правильности выбора способа коррекции АИП путем замены принимаемого АП, особенно если на фоне его приема состояние пациента улучшается, несмотря на развитие неврологических двигательных расстройств. Безусловно, замена АП возможна, но клинически это может привести к отсроченному ответу на новый АП до тех пор, пока не будет подобрана индивидуальная доза этого АП для конкретного пациента [7] с учетом его фармакогенетического профиля [14, 15]

Пациентам, у которых не наблюдалось положительной динамики в виде уменьшения выраженности АИП при коррекции дозы АП, схемы приема АП или замены АП, целесообразно рассмотреть вопрос о назначении ЛС-корректора, несмотря на то, что такая практика в целом не является лучшим выбором при фармакотерапии рассматриваемой неврологической НР в психиатрии [7].

В течение последних лет арсенал ЛС-корректоров АИП расширяется, включая следующие группы: антихолинергические препараты (АХЭП); блокаторы глутамантных NMDA-рецепторов; агонисты дофаминовых рецепторов (АДР); селективные ингибиторы моноаминоксидазы В типа (ИМАО-В); ингибиторы катехоламинтрансферазы (ИКОМТ); препараты мелатонина; агонисты мелатониновых рецепторов (АМР); бензодиазепины; препараты растительного происхож-

дения, традиционно применяющиеся для профилактики и коррекции ЭПС различной этиологии (табл. 33).

Таблица 33.

Лекарственные препараты, перспективные в качестве корректоров антипсихотик-индуцированного паркинсонизма

Группа препаратов	Международное наименование
Антихолинергические препараты	Бепириден
	Тригексифенидил
	Проциклидин
	Бензтропин
Блокаторы H1-рецепторов	Дифенгидрамин
Препараты дофамина	Леводопа
Агонисты дофаминовых рецепторов	Ротиготин
	Прамипексол
	Пирибедил
	Ропинерол
Блокатор глутаматных NMDA-рецепторов	Амантадин
Селективные ингибиторы MAO В типа	Разагилин
Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы	Толкапон
Препараты экзогенного мелатонина	Мелатонин
Агонисты мелатониновых рецепторов	Агомелатин
	Рамелтеон
	Тасимелтеон
	Пиромелатин

Окончание табл. 33.

Группа препаратов	Международное наименование название
Бензодиазепины	Золпидем
	Зопиклон
	Залеплон
Препараты растительного происхождения	Кампо
	Куркумин
	5-метоксипсорален

Антихолинэстеразные препараты

Антихолинэстеразные препараты (АХЭП) для приема внутрь и парентерального введения являются наиболее распространенными ЛС в качестве корректоров АИП. Несмотря на то, что АХЭП отличаются по своей клинической эффективности и безопасности (например, выраженности седативного эффекта), в настоящее время нет никаких доказательств, какой из АХЭП предпочтителен с позиции баланса эффективность/безопасность для коррекции АИП у пациентов с шизофренией. Для всех АХЭП характерен следующий спектр НР: нечеткость зрения; сухость во рту; тахикардия; задержка мочи; запоры; когнитивные расстройства; психические расстройства (дезориентация, бред, галлюцинации). Эти НР могут играть существенную роль при выборе АХЭП у пожилых пациентов, которые помимо возрастзависимого снижения метаболизма и экскреции ЛС часто имеют сопутствующие соматические и неврологические заболевания, характеризующиеся наличием сенсорного и когнитивного дефицитов, нарушением сердечного ритма и проводимости, нарушением мочеиспускания, перистальтики кишечника [7].

В настоящее время выделяют три группы АХЭП, применяемых в неврологической клинической практике: неселективные ингибиторы АЦХ (ривастигмин), частично-селективные ингибиторы АЦХ (галантамин); селективные (донепезил), эффективность и безопасность которых зависит от носительства мутаций генов *ACHE* и *BCHE*, кодирующих АЦХ и бутирилхолинэстеразу, соответственно. Однако, эти ЛС, применяющиеся для коррекции когнитивных расстройств у пожилых, редко используются или не используются для кор-

рекции АИП у пациентов с шизофренией. В связи с этим в табл. 34 нами представлены только АХЭП и блокаторы гистаминовых рецепторов 1 типа (H₁-рецепторов), перспективные для применения с целью коррекции рассматриваемой неврологической НР терапии шизофрении.

Часто игнорируемым выводом относительно использования этих АХЭП является то, что их одновременное применение с АП может снизить клиническую эффективность АП при положительном результате лечения шизофрении [7, 16–18]. Кроме того, было показано, что развитие АИП у пациентов с шизофренией может быть фактором риска и развития АП-индуцированной ТД [19]. Однако, нет доказательств того, что прием АХЭП предотвращает развитие АП-индуцированной ТД. Доказательства профилактического эффекта АХЭП относительно АП-индуцированной ТД могут иметь важное клиническое значение. АХЭП часто усугубляют имеющуюся АП-индуцированную ТД у пациентов с шизофренией, но этот эффект обратим после прекращения их приема [7].

В целом, в качестве профилактики АИП у пожилых пациентов применение АХЭП считается нежелательным [7]. Кроме того, по данным Ungvari G.S. и соавт. (1999), постепенная отмена приема АХЭП не приводила к ухудшению выраженности АИП у пациентов с шизофренией на примере китайской популяции [20]. Caligiuri M. R. и соавт. (2000) также указали на нецелесообразность назначения АХЭП для профилактики и терапии АИП у пожилых пациентов [21].

Таблица 34.

Сравнительная характеристика антихолинергических препаратов и блокаторов H₁-рецепторов

Характеристики	Бензотропин	Бипериден	Проциклидин	Тригексифенидил	Дифенгидрамин*
Доза (мг)	1–6	2–16	5–30	5–15	50–300
Период полувыведения (ч)	12–24	1,5 (первая фаза) 24 (вторая фаза)	12	6–10	4–10
Кратность приема (раз/сут)	2–4	1	2–4	2–4	2–4

Окончание табл. 34.

Характеристики	Бензотропин	Бипериден	Проциклидин	Тригексифенидил	Дифенгидрамин*
Средняя суточная доза (мг/сут)	1–2	6–16 внутрь; 2,5–5 внутривенно	2,5–5	20	20–400
Лекарственное взаимодействие	Совместно с АХЭП, амантадином, ТЦА**, АП, миорелаксантами — усиление антихолинэргических эффектов. С ИМАО — уменьшение холинэргического эффекта	Совместно с АХЭП — усиление центральных и периферических холинэргических эффектов. С АП, хинидином — повышение риск развития ТД***. С леводопой — усиление м-холинэргического действия и дискинезии. С антигистаминными ЛС и антиконвульсантами — усиливается их эффект	Совместно с АХЭП, антигистаминными ЛС, ТЦА — усиление антихолинэргических эффектов. С некоторыми АП — снижение концентрации АП в плазме. С леводопой — снижение эффективности леводопы	Совместно с АХЭП, ИМАО, антигистаминными ЛС, хинидином, амантадином, ТЦА — усиливается антихолинэргический эффект, наличие НР. С хлорпромазином, леводопой, резерпиной, транквилизаторами — снижение концентрации АХЭП, усиление синдрома паркинсонизма, развитие ТД	Совместно с ИМАО, холинэргическими ЛС — усиливают антихолинэргическую активность
Наиболее частые НР	Сухость во рту, помутнение зрения, задержка мочи, запоры, тахикардия, снижение памяти				
Седативный эффект				+****	+++****

Примечание:

*Блокатор Н1-рецепторов; **ТЦА — трициклический антидепрессант; ***ТД — тардивная дискинезия; ****+ Незначительная седация; ++ — Средней степени седация; +++ — Выраженная седация.

Блокаторы глутаматных NMDA-рецепторов

Амантадин

Единственным доступным и эффективным ЛС в отношении коррекции АИП в настоящее время является амантадин [22]. Первоначально амантадин рассматривался как противовирусный препарат. Тем не менее, позднее он нашел свое применение в отношении лечения заболеваний ЦНС, включая синдром паркинсонизма различной этиологии и БП. Механизм действия до конца не выяснен. Предполагается, что он может быть связан со способностью амантадина увеличивать высвобождение дофамина и ингибировать его обратный захват в пресинаптическом окончании, а также за счет увеличения плотности постсинаптических дофаминергических рецепторов или изменения их конформации [23–24].

Амантадин в дозе 100–400 мг/сут может быть хорошей альтернативной АХЭП, в частности, по сравнению с бензотропином (мезилат-бензотропином) [22]. Средняя терапевтическая дозировка препарата составляет 100–200 мг при приеме внутрь и 200 мг при парентеральном введении. После приема внутрь амантадин полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигается через 5 ч. Препарат выводится с мочой. $T_{1/2}$ амантадина сульфата составляет 12–13 ч в отличие от амантадина гидрохлорида, $T_{1/2}$ которого достигает 30 ч у лиц без нарушения функции печени и почек. Спектр наиболее частых амантадин-индуцированных НР следующий: тошнота; сухость во рту; головокружение; бессонница; нечеткость зрения; психические расстройства (психомоторное возбуждение, психоз). Однако, амантадин-индуцированные психозы регистрируются редко и возникают при применении высоких доз ЛС. На фоне длительной терапии амантадином возможно появление ретикулярной асфиксии нижних конечностей (Livedo reticularis — появление пурпурного сетчатого сосудистого рисунка на коже) [25].

В целом, из-за более низкой частоты развития НР амантадин является эффективным альтернативным ЛС в случае наличия противопоказаний к приему АХЭП [7, 26]. Поскольку амантадин выводится преимущественно через почки (с мочой), пожилым пациентам с почечной недостаточностью необходимо применять более низкие дозировки.

Препараты дофамина

Леводопа

Леводопа является предшественником дофамина, и ее прием считается неэффективным в отношении коррекции АИП у пациентов с шизофренией [27]. Тем не менее, у некоторых пациентов с АИП может быть субклиническая форма БП, следовательно, у них можно ожидать положительный ответ на этот препарат [7, 28]. $C_{\max}$ препарата в плазме крови достигается через 1–2 ч после приема внутрь. Только 1–3% активного вещества проникает через ГЭБ, остальная часть метаболизируется экстрацеребрально, в основном путем декарбоксилирования с образованием дофамина, который не проникает через ГЭБ. Около 75% леводопы выводится с мочой в виде метаболитов в течение 8 ч. Средние терапевтические дозы леводопы — 4–5 г/сут.

Прямые агонисты дофамина

Бромокриптин

Бромокриптин является прямым агонистом дофамина, и его прием считается неэффективным в отношении коррекции АИП у пациентов с шизофренией [27]. $T_{1/2}$ препарата двухфазный: 4–4,5 ч в α -фазе, 1 ч — в терминальной фазе.

Агонисты дофаминовых рецепторов

Ротиготин

Ротиготин является АДР D2- и D3-типов, а также серотонинергических рецепторов 5-HT_{1A}. В исследовании Di Fabio R. и соавт. (2013) у пациентов с АИП, принимающих ротиготин в течение месяца как корректор АИП, было отмечено снижение выраженности ЭПС по данным шкал UPDRS, UPDRS III, SAS без ухудшения психического состояния ($p < 0,05$). Ротиготин в дозе 3,2 мг хорошо переносился пациентами с шизофренией [29]. Ротиготин метаболизируется путем конъюгации и N-деалкилирования. После внутривенного введения препарата в плазме человека определяются, главным образом, сульфатные и глюкуроновые конъюгаты ротиготина, сульфатные конъюгаты N-депропилротиготина и конъюгаты N-деэтиленилротиготина. Метаболизм ротиготина происходит при участии множества

изоферментов цитохрома P450 печени (CYP450), сульфотрансфераз и двух UDP-глюкуронозилтрансфераз. T_{1/2} препарата составляет 5–7 часов. Ротиготин используется в качестве трансдермального пластыря однократно в дозе 1–8 мг/сут.

Прамипексол

Прамипексол — высокоактивный частичный АДР D2 типа с предпочтительным родством к дофаминергическим рецепторам D3. Препарат широко используется в лечении дофаминассоциированных неврологических расстройств, включая БП, синдрома беспокойных ног. В работе Weng J. J. и соавт. (2019) у пациентов с шизофренией на фоне приема прамипексола в качестве коррекции АИП в суточной дозе 0,375–0,75 мг отмечался регресс моторных симптомов по данным шкалы SAS при оценке состояния на третий день, оцениваемой через 1, 2, 4, 6, 8 недель от начала исследования. По данным шкалы акатизии BARS, динамики не было зарегистрировано [30]. У пациентов с БП клиренс прамипексола может снижаться до 30% по сравнению с пожилыми пациентами без данной патологии. Причиной этого различия, по-видимому, является снижение функции почек. T_{1/2} препарата составляет 8 ч у молодых пациентов и около 12 ч у пожилых. Терапевтический эффект прамипексола наблюдается при приеме 1,5–4,5 мг/сут.

Пирибедил

Пирибедил является АДР. По данным исследования Simon N. и соавт. (2005), у пациентов с БП на фоне приема пирибедила регистрировалось снижение выраженности синдрома паркинсонизма по шкале UPDRS III через две недели по сравнению с группой плацебо [31, 32]. Плазменная элиминация пирибедила носит двухфазный характер и состоит из первоначальной фазы и второй более медленной фазы, приводящей к поддержанию устойчивой концентрации пирибедила в плазме крови в течение более чем 24 ч. Пирибедил интенсивно метаболизируется в печени и выводится главным образом почками в виде метаболитов (75%).

Средняя терапевтическая дозировка препарата на монотерапии 150–250 мг/сут в 3–5 приемов, в комбинации с леводопой 100–150 мг/сут в 2–3 приема.

Ропинирол

Ропинирол является АДР, который на ранней стадии БП по эффективности не уступает леводопе и более эффективен, чем бромокриптин. Средняя терапевтическая дозировка ЛС составляет 3–9 мг/сут [33]. Исследований эффективности ропинирола в отношении коррекции АИП у пациентов с шизофренией нами не найдено.

Селективные ингибиторы моноаминоксидазы В типа

Разагилин

Разагилин в 30–80 раз активнее в отношении фермента МАО-В, по сравнению с МАО-А. В результате ингибирующего действия на МАО-В в ЦНС повышается уровень дофамина, снижается образование токсичных свободных радикалов, избыток которых наблюдается при БП. Разагилин почти полностью метаболизируется в печени. Биотрансформация осуществляется путем N-деалкилирования и/или гидроксилирования с образованием основного биологически малоактивного метаболита — 1-аминоиндана, а также двух других метаболитов — 3-гидрокси-N-пропаргил-1-аминоиндана и 3-гидрокси-1-аминоиндана. Метаболизм осуществляется при участии изофермента CYP1A2. $T_{1/2}$ препарата составляет 0,6–2 ч. Средняя терапевтическая дозировка разагилина составляет 1 мг/сут при однократном приеме. В мета-анализе Chang Y. и соавт. (2017) наблюдалось улучшение моторных симптомов по шкале UPDRS на фоне приема разагилина у пациентов с БП, что подтверждает эффективность препарата [34]. Однако исследований эффективности и безопасности для коррекции АИП нами не найдено.

Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы

Толкапон

Толкапон — это селективный, мощный и обратимый ингибитор нитрокатехолового типа фермента КОМТ. Он является агонистом дофаминергической активности в базальных ганглиях. При совместном применении с леводопой позволяет уменьшить суточную дозу последней и обеспечивает более стабильную ее концентрацию в плазме и ткани мозга. Средняя терапевтическая дозировка препарата составляет 100–200 мг при приеме 3 раз/сут [35]. Толкапон

применяется для коррекции когнитивных расстройств у пациентов с шизофренией [36].

Мелатонин

Исследования на животных моделях свидетельствуют о том, что АП нарушают секрецию мелатонина. Результаты исследования Gaffori O. и соавт. (1983) на крысах показали, что уровень мелатонина в пинеальной железе и плазме крови резко увеличивается на фоне приема АП [37]. Точно такие же результаты были получены в исследовании Smith J. A. и соавт. (1978) на людях [38]. В результате антагонизма серотонинергических рецепторов 5-НТ₂ за счет высоких концентраций мелатонина активность дофамина увеличивается, таким образом противодействуя блокаде рецепторов дофамина на терапии АП. Таким образом, взаимодействием между снижением активности дофамина, вызванным приемом АП, и усиливающим действием мелатонина на функции дофамина может частично объяснять задержку антипсихотических эффектов АП, дебюта АИП и потенциальный регресс паркинсонизма на фоне АП-терапии. Однако, поскольку при хроническом приеме АП (более 6 мес) повреждаются клетки пинеальной железы [39], можно ожидать снижение секреции мелатонина, вследствие чего будет наблюдаться полный терапевтический эффект АП-терапии [40–42].

Экзогенный мелатонин

Экзогенный мелатонин повышает активность ГАМК в среднем мозге и гипоталамусе, оказывая тормозное влияние на функционирование нейронов коры больших полушарий и клеток других составляющих ЦНС. Влияя на ГАМК и серотонинергические механизмы, препарат способствует нормализации сна [43]. $T_{1/2}$ препарата короткий — 1–2 часа. Средняя терапевтическая дозировка составляет 1,5–3 мг/сут. Мелатонин используется для коррекции нарушений сна и поведенческих расстройств у пациентов с шизофренией и перспективен для коррекции АИП [44–46].

Агонисты мелатониновых рецепторов

Агомелатин

Агомелатин — агонист мелатонинергических рецепторов МТ1 и МТ2. Он так же, как и мелатонин, тормозит функционирование нейронов супрахиазматического ядра. Поскольку агомелатин имеет низкое сродство к рецепторам серотонина, предполагается, что его эффекты обусловлены антагонизмом к 5-НТ2С-рецепторам. В работе Gobbi G. и соавт. (2019) постоянное введение агомелатина на животных моделях способствовало дозозависимому повышению уровней дофамина и норадреналина в лобной коре, но без какого-либо влияния на уровень серотонина [47]. Агомелатин метаболизируется в основном посредством печеночного изофермента CYP1A2. $T_{1/2}$ препарата из плазмы составляет от 1 до 2 ч. Средняя терапевтическая дозировка — 25 мг/сут [43]. Агомелатин применяется для коррекции депрессивных и когнитивных расстройств у пациентов с шизофренией и перспективен для коррекции АИП [48, 49].

Рамелтеон

Рамелтеон — сильнодействующий и высокоселективный агонист мелатонинергических рецепторов МТ1 и МТ2 со сродством к ним в 3–16 раз выше, чем у мелатонина. При этом его сродство к рецепторам МТ2 типа в восемь раз ниже, чем к МТ1-рецепторам. По-видимому, высокий гипнотический эффект рамелтеона обусловлен мощным агонизмом к рецепторам мелатонина. К тому же он не проявляет сродства к бензодиазепиновым рецепторам, рецепторам дофамина, опиатным рецепторам, ионным каналам и не воздействует на активность различных ферментов [43]. Препарат метаболизируется в печени с помощью изофермента CYP1A2. Средняя терапевтическая дозировка составляет 8 мг/сут. Рамелтеон применяется при шизофрении для коррекции инсомнии и нарушений циркадного ритма сон-бодрствование [50] и профилактики делирия [51]. Этот препарат является перспективным в отношении коррекции АИП.

Тасимелтеон

Тасимелтеон является избирательным агонистом мелатонинергических рецепторов МТ1 и МТ2. Препарат был первым гипнотиком,

рекомендованным для слепых пациентов. Предназначен для лечения синдрома 24-часового цикла «сон — бодрствование» у этой категории пациентов. Тасимелтеон обладает сравнимым с мелатонином действием по отношению к рецептору MT₁, при этом его сродство к MT₂-рецепторам в 2,1–4,4 раза выше, чем к MT₁-рецепторам [43]. Тасимелтеон метаболизируется в печени с помощью изоферментов CYP1A2 и CYP3A4. T_{1/2} препарата 1,3–3,7 ч. Средняя терапевтическая доза препарата 20 мг/сут. Препарат применяется при лечении шизофрении с целью коррекции нарушений цикла сон-бодрствование [52], инсомнии и обсессивно-компульсивного расстройства [53]. Препарат может быть перспективным в отношении коррекции АИП у пациентов с шизофренией.

Пиромелатин

Пиромелатин является агонистом мелатониновых рецепторов MT₁ и MT₂ типа, серотонинергических рецепторов 5-HT_{1A}/5-HT_{1D} и антагонистом серотонинергических рецепторов 5-HT_{2B}. Таким образом, пиромелатин обладает гипнотическим и антиноцицептивным эффектами [43]. Средняя терапевтическая доза препарата 20 мг/сут. Пиромелатин эффективен для коррекции инсомнии у пациентов с шизофренией [54], но исследований об эффективности в отношении коррекции АИП нами не найдено.

Бензодиазепины

Золпидем

Farver D. K. и соавт. (2001) описали пациентку с шизофренией, у которой на фоне приема РСП появился тремор. Путем длительного подбора коррекции данной неврологической НР лечащий врач решил попробовать назначить золпидем в дозе 10 мг, на фоне которого отмечен регресс моторных симптомов по данным UPDRS и улучшение когнитивных функций по данным краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE). Тем не менее, после перехода на КЗП у пациентки отмечался выраженный седативный эффект, вследствие чего было решено отменить золпидем. Однако моторные симптомы начали заново появляться, поэтому вновь был назначен золпидем в дозе 5 мг/сут с последующей стабилизацией тремора [55].

Также Daniele A. и соавт. (1997) оценивали эффективность приема золпидема в дозе 10 мг у пациентов с БП в течение 9,2 лет. По данным шкалы UPDRS отмечалось улучшение моторных симптомов на 20% через 45–60 минут после приема ЛС, но эффект был кратковременный — 2–4 часа [56].

Гипотеза об эффективности золпидема в отношении синдрома паркинсонизма может быть обусловлена активностью рецепторов ГАМК. Гиперреактивность нейронов бледного шара может привести к чрезмерному угнетению таламуса и коры головного мозга. При избирательном ингибировании ГАМК золпидем может вызвать активацию таламуса [57]. Золпидем метаболизируется в печени и в виде неактивных метаболитов выводится с мочой (56%) и калом (37%). Он не индуцирует микросомальные ферменты печени. $T_{1/2}$ составляет от 0,7 ч до 3,5 ч (в среднем 2,4 ч). Средняя терапевтическая дозировка золпидема — 10 мг/сут. Золпидем применяется при расстройствах сна у пациентов с шизофренией, но его эффективность в качестве корректора АИП нуждается в уточнении. В последние годы изучался потенциальный антипсихотический эффект золпидема у пациентов с шизофренией [58], однако лекарственный абюзус на фоне его высоких доз может индуцировать персистирующий психоз [59], зрительные галлюцинации и другие психотические симптомы [60].

Зопиклон

Зопиклон является агонистом бензодиазепиновых рецепторов. Подобно производным бензодиазепина зопиклон усиливает ГАМК-ергические процессы в ЦНС, взаимодействуя с бензодиазепиновыми рецепторами, в результате чего повышается чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору. ЛС метаболизируется в печени с образованием N-оксида. $T_{1/2}$ препарата — 5,5–6 ч. Средняя терапевтическая доза составляет 7,5 мг внутрь на ночь. Зопиклон применяется для коррекции расстройств сна и ажитации у пациентов с шизофренией [61, 62], зопиклон может снижать выраженность негативных симптомов шизофрении [63], но его применение как корректора АИП не изучено.

Залеплон

Залеплон относится к группе бензодиазепинов, селективно связываясь с бензодиазепиновым рецепторами 1-го типа (омега-1).

Препарат возбуждает бензодиазепиновые рецепторы рецепторных комплексов ГАМК-А типа. Взаимодействие с омега-рецепторами приводит к открытию нейрональных ионоформных каналов для ионов хлора, развитию гиперполяризации и усилению процессов торможения в ЦНС. На фоне приема залеплона существенно снижается латентное время засыпания, продлевается время сна (в первой половине ночи), не вызывая изменений в соотношении фаз сна. Препарат метаболизируется в печени с помощью изофермента CYP3A4. T_{1/2} залеплона составляет приблизительно 1 ч. Средняя суточная доза — 10 мг/сут. Залеплон применяется у пациентов с шизофренией для коррекции инсомнии [64] и также может быть перспективным для лечения АИП.

Препараты растительного происхождения

Кампо

Кампо — природный препарат растительного происхождения. Kami-shoyo-san (TJ-24) состоит из 10 трав, включая *Radix Bulpleuri*, *Radix Paeoniae*, *Radix Angelicae Sinensis*, *Radix Glycyrrhizae*, которые успешно используются в традиционной китайской медицине для лечения БП и эпилептических приступов. Также этот препарат используется в Японии. В исследовании Ishikawa T. (2000) оценено наличие тремора у пациентов на фоне терапии АП по пятибалльной шкале, по результатам которой на фоне приема TJ-24 регистрировалось снижение тремора на 1 и более баллов ($p < 0,01$). Считается, что механизм опосредован блокадой каналов межклеточного Ca²⁺ [65].

Куркумин

В нескольких исследованиях *in vitro* и *in vivo* сообщалось, что куркумин обладает антиоксидантным, противовоспалительным действием, снижает апоптотическую активность и обладает терапевтическим потенциалом в отношении нейродегенеративных заболеваний, в частности БП [66, 67]. Куркумин защищает дофаминергические нейроны от повреждения, вызываемого нейротоксином 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин [68], который селективно повреждает митохондриальный комплекс I транспортной цепи электронов, вызывая окислительный стресс и тем самым приводя к дофаминергической дегенерации [66, 69, 70]. На животных моделях было

подтверждено, что куркумин значительно защищает тирозингидроксилаза-положительные клетки в черной субстанции и восстанавливает уровень дофамина в стриатуме [71, 72]. Куркумин также защищает нейроны от окислительного повреждения, восстанавливая потенциал митохондриальной мембраны, повышая уровень Cu-Zn-супероксиддисмутазы и подавляя производство внутриклеточных активных форм кислорода [66]. В целом, способность куркумина защищать дофаминергические нейроны путем снижения ингибирования митохондриального мембранного потенциала подтверждает его антиапоптотические свойства [73].

5-метоксипсорален

5-метоксипсорален — это встречающееся в природе органическое химическое соединение, вырабатываемое многочисленными видами растений, особенно из подсемейства сельдерейных семейства зонтичных и подтипов цитрусовых семейства рутовых [74, 75]. Основываясь на гипотезе, что такие факторы риска АИП, как пожилой возраст, депрессия в анамнезе и состояние в постменопаузе [76], связаны со сниженной секрецией мелатонина [77–79], возможно, что прием препаратов, увеличивающих секрецию мелатонина путем медленного и продолжительного высвобождения, таких как 5-метоксипсорален, может способствовать задержке дебюта АИП, увеличить вероятность регресса симптомов АИП, а также может быть применим для профилактики АИП у пациентов с шизофренией [80].

В настоящее время АИП как наиболее распространенная НР у пациентов с шизофренией остается важной проблемой психиатрии и неврологии. АИП снижает комплаентность пациента к длительному приему АП, что приводит к риску развития рецидивов основного заболевания. В данной главе рассмотрены применяемые и перспективные препараты в качестве коррекции АИП у пациентов с шизофренией. Отмечена необходимость проведения клинического мониторинга состояния для раннего выявления развития АИП, а также подбора минимально эффективной терапевтической дозировки АП с наименьшим риском развития АИП. Первым этапом коррекции АИП является снижение дозировки АП либо смена на другой атипичный АП. В случае неудачи необходимо назначить совместную терапию с ЛС-корректором. На сегодняшний день проведено небольшое количество исследований, в которых прием рассматриваемых ЛС

показал статистически значимое улучшение данной НР. Также стоит отметить, что из всех представленных в обзоре ЛС не все зарегистрированы на территории Российской Федерации (РФ), что еще больше сужает возможности коррекции НР в реальной клинической практике российского врача. Еще одним важным вопросом остается профилактика АИП. В контексте данной темы были найдены единичные публикации. Данные разных авторов противоречивы, но большинство из них свидетельствует о неэффективности приема рассматриваемых ЛС в рамках профилактики АИП.

Список литературы

1. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм // Социальная и клиническая психиатрия. 2021; 31(1):96–103 [Vaiman E. E., Schneider N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Drug-induced parkinsonism. Social and clinic psychiatry. 2021; 31(1):96–103 (In Russ.)]
2. Grunder G., Carlsson A., Wong D. F. Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. Arch. Gen. Psychiatry. 2003; 60(10):974–977. doi: 10.1001/archpsyc.60.10.974. PMID: 14557141.
3. Scharrer J., Tatsch K., Schwarz J. et al. D2-dopamine receptor occupancy differs between patients with and without extrapyramidal side effects. Acta Psychiatr Scand 1994; 90:266–268. doi: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb01591.x. PMID: 7831996.
4. Al Hadithy A. F., Wilffert B., Bruggeman R. et al. Lack of association between antipsychotic-induced Parkinsonism or its subsymptoms and rs4606 SNP of RGS2 gene in African-Caribbeans and the possible role of the medication: the Curacao extrapyramidal syndromes study X. Hum Psychopharmacol. 2009; 24(2):123–8. doi:10.1002/hup.997.
5. Bakker P. R., Bakker E., Amin N. et al. Candidate gene-based association study of antipsychotic-induced movement disorders in long-stay psychiatric patients: a prospective study. PLoS One. 2012; 7(5):e36561. doi: 10.1371/journal.pone.0036561
6. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф. Методы диагностики лекарственно-индуцированного паркинсонизма: обзор отечественной и зарубежной литературы // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72). [Vaiman E. E., Schneider N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Diagnostic methods for drug-induced parkinsonism: a review of Russian and foreign literature. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2020; 4(109):64–72. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72) (In Russ.)]
7. Mamo D. C., Sweet R. A., Keshavan M. S. Managing antipsychotic-induced parkinsonism. DrugSaf. 1999 Mar; 20(3): 269–75. doi: 10.2165/00002018-199920030-00006. PMID:10221855

8. *Kapur S., Seeman P.* Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2001; 158:360–369. doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.360. PMID:11229973
9. *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. PMID: 30027457
10. *Branchey M. H., Branchey L. B., Richardson M. A. R.* Effects of neuroleptic adjustment on clinical condition and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1981; 138:608-12
11. *Shapiro A. K.* Psychochemotherapy. In: Grenell RO, Gabay S, editors. *Biological foundations of psychiatry.* New York; Raven Press, 1971:793–840.
12. *Miller R.* Dose-response relationships for the antipsychotic effects and parkinsonian side-effects of typical neuroleptic drugs: practical and theoretical implications. *Prog Neuropsych Biol Psychiatry* 1997; 21:1059-94.
13. *Pierre J.* Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics. Incidence, prevention and management. *DrugSafety.* 2005; 28:191–208.
14. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Насыровой Р. Ф., Незнанова Н. Г. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с. [Clinical psychopharmacogenetics, ed. Nasyrova RF, Neznanova NG. — SPb: DEAN Publishing House, 2019. — 405 p. (In Russ.)]
15. *Насырова Р. Ф., Шнайдер Н. А, Миронов К. О. и др.* Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10(4):88-93. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-88-93>, Nasyrova RF, Schnaider NA, Mironov KO, et al. Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018; 10(4):88–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-88-93>.
16. *Haase H. J.* Clinical observations on the actions of neuroleptics. In: Haase H. J., Janssen P. A., editors. *The actions of neuroleptic drugs: a psychiatric, neurological, and pharmacological investigation.* Amsterdam: N. Holland, 1965:1–98.
17. *Singh M.* Therapeutic reversal with bsztropine in schizophrenia. *J NervMent Dis.* 1975; 160:258–66.
18. *Johnston E. C., Crow T. J., Ferrier I. N. et al.* Adverse effects of anticholinergic medication on positive schizophrenic symptoms. *Psychol Med.* 1983; 13:513–27.
19. *Kane J. M., Woerner M., Borenstein M. et al.* Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Bull.* 1986; 22(1):254-9
20. *Ungvari G. S., Chiu H. F. K., Lam L. C. W. et al.* Gradual withdrawal of long-term anticholinergic antiparkinsonian medication in Chinese patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 1999; 19:141–8.
21. *Caligiuri M. R., Jeste D. V., Lacro J. P.* Antipsychotic-Induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations. *Drugs Aging.* 2000; 17(5):363–84. doi: 10.2165/00002512-200017050-00004. PMID: 11190417.

22. *Di Mascio A., Bernardo D. L., Greenblatt D. J. et al.* A controlled trial of amantadine in drug-induced extrapyramidal disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1976; 33:599–60
23. *Aoki F., Sitar D.* Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin Pharmacokinet.* 1988; 14:35–51.
24. *Gianutsos G., Stewart C., Dunn J. P.* Pharmacologic changes in dopaminergic systems induced by long-term administration of amantadine. *Eur J Pharmacol.* 1985; 110:357–61.
25. *Hamlin T.* Current concepts in therapy: agents for treatment of Parkinson's disease. *N Eng J Med.* 1975; 256:699–701.
26. *Yadalam K. G.* Drug-induced parkinsonism. In: Keshavan M. S, Kennedy J. S, editors. *Drug-induced dysfunction in psychiatry.* New York: Hemisphere Publishing Corporation, 1992:119–29.
27. *Yaryura-Tobias J. A, Wolpert A., Dana L. et al.* Action of L-dopa in drug induced extrapyramidalism. *Dis Nerv Syst.* 1970; 31:60–3
28. *Rajput A., Rozdilsky B., Hornykiewicz O. et al.* Reversible drug induced parkinsonism: clinicopathologic study of two cases. *Arch Neurol* 1982; 39:644–6.
29. *Di Fabio R., De Filippis S., Cafariello C. et al.* Low doses of rotigotine in patients with antipsychotic-induced parkinsonism. *Clin Neuropharmacol.* 2013; 36(5):162–5. doi:10.1097/WNF.0b013e3182a2ce3f. PMID: 24045607.
30. *Weng J. J., Wang L. H., Zhu H. et al.* Efficacy of low-dose D2/D3 partial agonist pramipexole on neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms and symptoms of schizophrenia: a stage-1 open-label pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15:2195–2203. doi:10.2147/NDT.S205933. PMID: 31496702; PMCID: PMC6689661.
31. *Simon N., Micallef J., Reynier J. C. et al.* End-of-dose akinesia after a single intravenous infusion of the dopaminergic agonist piribedil in Parkinson's disease patients: a pharmacokinetic/pharmacodynamic, randomized, double-blind study. *Mov Disord.* 2005; 20(7):803–9. doi: 10.1002/mds.20400. PMID: 15726579.
32. *Perez-Lloret S., Rascol O.* Piribedil for the Treatment of Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson Disease. *CNS Drugs.* 2016; 30(8):703–17. doi: 10.1007/s40263-016-0360-5. PMID: 27344665.
33. VIDAL. Available online on: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2081>. [13 April 2021].
34. *Chang Y., Wang L. Бю, Li D. et al.* Efficacy of rasagiline for the treatment of Parkinson's disease: an updated meta-analysis. *Ann Med.* 2017; 49(5):421–434. doi: 10.1080/07853890.2017.1293285. PMID: 28293967.
35. VIDAL. Available online on: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1062>. [13 April 2021]
36. *Goff D. C.* Future perspectives on the treatment of cognitive deficits and negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry.* 2013; 12(2):99–107. doi:10.1002/wps.20026.
37. *Gaffori O., Geffard M., VanRee J. M.* Des-Tyr'-gamma-endorphin and haloperidol increase pineal gland melatonin levels in rats. *Peptides.* 1983; 4:393–395.

38. *Smith J. A, Mee T. J. X., Barnes J. D.* Increased serum melatonin levels in chlorpromazine-treated psychiatric patients. *Journal of Neural Transmission.* 1978; 13(supp):397.
39. *Horita N., Ishii T., Moroji T.* Effects of long-term administration of chlorpromazine on the pineal gland of rats. *Acta Neuropathologica.* 1978; 42: 49–52.
40. *Naber D., Wirz-Justice A., Kafka M. S.* Seasonal variations in the endogenous rhythms of dopamine receptor binding in the rat striatum. *Biological Psychiatry.* 1981; 16:831–839.
41. *Naber D., Wirz-Justice A., Kafka M. S.* Chronic fluphenazine treatment modifies circadian rhythms of neurotransmitter receptor binding in the rat. *Journal of Neural Transmission.* 1982; 55:277–288.
42. *Brown W. A, Herz L. R.* Response to neuroleptic drugs as a device for classifying schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 1989; 15:123–129.
43. *Вербицкий Е. В.* Психотропные свойства препаратов мелатонина в эксперименте и клинике // Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(44):32–40. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-32-40 [Verbitsky E. V. Psychotropic properties of melatonin drugs in experiment and clinic // Effective pharmacotherapy. 2019; 15 (44): 32–40. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-32-40 (In Russ)].
44. *Sood S.* Melatonin and sleep in schizophrenia: a commentary. *Sleep Med Dis Int J.* 2018; 2(4):93–94. DOI: 10.15406/smdij.2018.02.00049.
45. *Anderson G., Maes M.* Melatonin: an overlooked factor in schizophrenia and in the inhibition of anti-psychotic side effects. *Metab Brain Dis.* 2012; 27(2):113–9. doi: 10.1007/s11011-012-9307-9. PMID: 22527998
46. *Moreira-Fumero A. L., Abreu-Gonzalez P.* Role of melatonin in schizophrenia. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(5):9037–50. doi: 10.3390/ijms14059037. PMID: 23698762
47. *Gobbi G., Comai S.* Differential function of melatonin MT1 and MT2 receptors in REM and NREM sleep. *Front Endocrinol.* 2019; 10:ID 87.
48. *Mutschler J., Rüscher N., Schönfelder H. et al.* Agomelatine for Depression in Schizophrenia: A Case-Series. *Psychopharmacol Bull.* 2012; 45(1):35–43. PMID: 27738367.
49. *Englisch S., Jung H. S., Eisenacher S. et al.* Neurocognitive Effects of Agomelatine Treatment in Schizophrenia Patients Suffering From Comorbid Depression: Results From the AGOPSYCH Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2018; 38(4):357–361. doi: 10.1097/JCP.0000000000000909. PMID: 29912792.
50. *Mishra A., Maiti R., Mishra B. R. et al.* Effect of add-on ramelteon therapy on sleep and circadian rhythm disruption in patients with schizophrenia: A randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020; 31:109–118. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.11.008. PMID: 31831203
51. *Hatta K., Kishi Y., Wada K. et al.* Real-World Effectiveness of Ramelteon and Suvorexant for Delirium Prevention in 948 Patients With Delirium Risk Factors. *J Clin Psychiatry.* 2019; 81(1):19m12865. doi: 10.4088/JCP.19m12865. PMID: 31851436.
52. *Skelton R. L., Kornhauser J. M., Tate B. A.* Personalized medicine for pathological circadian dysfunctions. *Front Pharmacol.* 2015; 6:125. doi: 10.3389/fphar.2015.00125. PMID: 26150790; PMCID: PMC4472982.

53. *Laudon M., Frydman-Marom A.* Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(9):15924–50. doi: 10.3390/ijms150915924. PMID: 25207602.
54. *Spadoni G., Bedini A., Rivara S., Mor M.* Melatonin receptor agonists: new options for insomnia and depression treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2011; 17(6):733–41. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00197.x. PMID: 21554566.
55. *Farver D. K, Khan M. H.* Zolpidem for antipsychotic-induced parkinsonism. *AnnPharmacother.* 2001; 35(4):435–7. doi: 10.1345/aph.10214. PMID: 11302407.
56. *Daniele A., Albanese A., Gainotti G. et al.* Zolpidem in Parkinson's disease. *Lancet.* 1997; 349:1222–3.
57. *Lloyd G. K, Lowenthal A., Javoy-Agid F., Constantidinis J.* GABAA receptor complex function in frontal cortex membranes from control and neurological patients. *Eur J Pharmacol.* 1991; 197:33–9.
58. *Geoffrey Y. M. W, Tarun B., Rohan D.* Potential antipsychotic effects of zolpidem, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* 2010; 44:2,190. DOI: 10.3109/00048670903487290.
59. *Eslami-Shahrabaki M., Barfeh B., Nasirian M.* Persistent psychosis after abuse of high dose of zolpidem. *Addict Health.* 2014; 6(3–4):159–62. PMID: 25984284.
60. *Saint-Clair Bahls.* Tolerance to zolpidem-induced hallucinations: case report. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul.* 2005; 27(3). <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-81082005000300011>.
61. *Stummer L., Markovic M., Maroney M. E.* Pharmacologic Treatment Options for Insomnia in Patients with Schizophrenia. *Medicines (Basel).* 2018; 5(3):88. doi: 10.3390/medicines5030088. PMID: 30103483.
62. *Ferentinos P., Paparrigopoulos T.* Zopiclone and sleepwalking. *Int J Neuro-psychopharmacol.* 2009; 12(1):141–2. doi: 10.1017/S1461145708009541. PMID: 18925983.
63. *Kajimura N., Kato M., Okuma T., Onuma T.* Effects of zopiclone on sleep and symptoms in schizophrenia: comparison with benzodiazepine hypnotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1994; 18(3):477–90. doi: 10.1016/0278-5846(94)90005-1. PMID: 7915846.
64. *Diaz G. A, Costanzo M. C, Rosas M. E, Arroyo M. B.* Sleep Disorders in Schizophrenia. A Review of Literature. *Theranostics of Brain, Spine & Neural Disord.* 2017; 1(5):555575. DOI: 10.19080/TBSND.2017.01.555575.
65. *Ishikawa T., Funahashi T., Kudo J.* Effectiveness of the Kampokami-shoyo-san (TJ-24) for tremor of antipsychotic-induced parkinsonism. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000; 54(5):579–82. doi: 10.1046/j.1440-1819.2000.00756.x. PMID: 11043809.
66. *Jagatha B., Mythri R. B, Vali S., Bharath M. M. S.* Curcumin treatment alleviates the effects of glutathione depletion in vitro and in vivo: Therapeutic implications for Parkinson's disease explained via in silico studies. *Free Radic Biol Med.* 2008; 44:907–917.
67. *Liu Z., Hamamichi S., Dae Lee B. et al.* Inhibitors of LRRK2 kinase attenuate neurodegeneration and Parkinson-like phenotypes in *Caenorhabditis elegans* and *Drosophila* Parkinson's disease models. *Hum Mol Genet.* 2011; 20:3933–3942.

68. *Harish G., Venkateshappa C., Mythri R. B. et al.* Bioconjugates of curcumin display improved protection against glutathione depletion mediated oxidative stress in a dopaminergic neuronal cell line: Implications for Parkinson's disease. *Bioorg Med Chem.* 2010; 18:2631–2638.
69. *Beal M. F.* Bioenergetic approaches for neuroprotection in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2003; 53:S39–S48.
70. *Sathiya S., Babu C. S.* Telmisartan alleviates nitrosative stress in turn dopaminergic degeneration in mice mptp model of parkinsonism–biochemical and histopathological evidences. *Int J. Pharm Pharm Sci.* 2015; 7:97–101.
71. *Zhang N., Yan F., Liang X. et al.* Localized delivery of curcumin into brain with polysorbate 80-modified cerasomes by ultrasound-targeted microbubble destruction for improved Parkinson's disease therapy. *Theranostics.* 2018; 8(8):2264–2277.
72. *Sharma N., Nehru B.* Curcumin affords neuroprotection and inhibits α -synuclein aggregation in lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease model. *Inflammopharmacology.* 2018; 26:349–360.
73. *Ma X-W., Guo R-Y.* Dose-dependent effect of *Curcuma longa* for the treatment of Parkinson's disease. *Exp Ther Med.* 2017; 13:1799–1805.
74. *Nielsen B. E.* Coumarins of Umbelliferous plants. Copenhagen: Royal Danish School of Pharmacy. 1970.
75. *Slepyan A. H.* Botanical Dermatology: Plants and Plant Products Injurious to the Skin. *Arch Dermatol.* 1980; 116(1):119. doi:10.1001/archderm.1980.01640250121032
76. *Ayd F. U.* A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *Journal of the Americcm Medical Association.* 1961; 175:1054–1060.
77. *Sack R. L., Lewy A. J., Erb D. L. et al.* Human melatonin production decreases with age. *Journal of Pineal Research.* 1986; 3:379–388.
78. *Miles A., Philbrick D. R. S.* Melatonin and Psychiatry. *Biological Psychiatry.* 1988; 23:405–425.
79. *Trentini G. P., De Gaetani C. F., Criscuolo M. et al.* Pineal calcification in different physiopathological conditions in humans. In: Trentini GP, De Gaetani C, Pevet P. (eds). *Fundamentals and clinics in pineal research*, New York: Raven Press. 1987. pp. 291–304.
80. *Sandyk R., Kay S. R., Gillman M. A.* The role of melatonin in the antipsychotic and motor-side effects of neuroleptics: a hypothesis. *Int J Neurosci.* 1992; 64(1–4):203–7. doi: 10.3109/00207459209000546. PMID: 1364141.

8.2. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия

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 симптомов 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 [37].

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 дофаминергических рецепторов возможно усугубление симптомов АП-индуцированной ТД. Кроме того, возможен риск обострения шизофрении. Таким образом, скорость отмены АП зависит от степени выраженности ТД и оценки врачом психического состояния пациента [30].

Описано несколько исследований, в которых отмечался положительный эффект использования высоких доз ГПД и других АП как метод коррекции АП-индуцированной ТД [19], но на практике данная тактика редко используется, так как положительный эффект непродолжителен и у большинства пациентов симптомы АП-индуцированной ТД возвращаются. Кроме того, более высокие дозы АП могут привести к ухудшению симптомов АИП и акатизии [37].

В отличие от АИП 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 КЗП обычно поддерживается более старыми алгоритмами лечения [34].

Ингибиторы синаптического везикулярного переносчика моноаминов-2

Ингибиторы синаптического везикулярного переносчика моноаминов-2 (VMAT2) представляют 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 [33]. Снижение этих активных нейротрансмиттеров приводит к уменьшению гиперкинезов конечностей, туловища, лица и шеи, которые типичны для пациентов с дегенеративными неврологическими заболеваниями, такими как болезнь Гентингтона, АП-индуцированная ТД [29]. VMAT2 также необходим для везикулярного высвобождения нейромедиатора ГАМК в нигростриарном и мезолимбическом путях [33].

VMAT2 присутствует только в ЦНС, в то время как VMAT1 присутствует как в ЦНС, так и в периферической нервной системе (ПНС).

Тетрабеназин, дейтетрабеназин и валбеназин — селективные ингибиторы VMAT2 и при их применении реже возникают неврологические НР, соответственно, они лучше переносятся. Дейтетрабеназин и валбеназин одобрены FDA 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 дейтетрабеназина и 40–80 мг/сут для валбеназина. И дейтетрабеназин, и валбеназин безопасны, по крайней мере, у пациентов с шизофренией в стадии ремиссии, и, согласно мета-анализам, имеющим АП-индуцированные ЭПС, ни один из этих двух ЛС не имеет повышенного риска развития депрессии или суицидальности. Эффективность применения тетрабеназина имеет более низкий уровень доказательности и безопасности у пациентов с АП-индуцированной ТД, и в лучшем случае его следует рассматривать как препарат для лечения АП-индуцированной ТД третьей линии [42].

Тетрабеназин

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 его исход [37].

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 отрица-

тельных изомеров а- и в-дигидротетрабеназина (DHTBZ), которые достигают своей C_{max} в плазме крови в течение 1–1,5 ч после каждого приема [33]. Тетрабеназин подвергается печеночному метаболизму в основном благодаря изоферменту CYP2D6 и чувствителен к лекарственным взаимодействиям с агентами, которые индуцируют или ингибируют этот фермент.

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 пациентов с ЕМ-фенотипом по CYP2D6 могут потребоваться еще более высокие дозы.

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

Уровень вероятности гепатотоксичности — Е (маловероятная причина клинически очевидного повреждения печени) [29]. 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 валбеназин и дейтетрабеназин. Таким образом, предпочтительнее использование вальбеназина и дейтетрабеназина, чем тетрабеназина [37].

Дейтетрабеназин

Дейтетрабеназин является изотопным изомером тетрабеназина, в котором шесть атомов водорода заменены на атомы дейтерия, что создает более прочную связь с углеродом и более высокую молекулярную массу. Включение дейтерия замедляет метаболизм ЛС, в связи с чем требуется менее частый его прием [37]. 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. Препарат подвергается печеночному метаболизму, в основном благодаря изоферменту CYP2D6, и чувствителен к лекарственным взаимодействиям с агентами, которые индуцируют или ингибируют этот фермент [37]. 80% дейтетрабеназина всасывается после перорального приема, хотя, как правило, его невозможно обнаружить из-за быстрого метаболизма, в том числе, за счет карбонилре-

дуктазы до дейтерированного а- и b-DHTBZ, которые достигают $C_{\max}$ в плазме крови в течение 3–4 ч после приема препарата. Более 75% каждой дозы выводится почками. $T_{1/2}$ активных метаболитов составляет 9–10 ч [33].

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) [29]. Ввиду благоприятного соотношения риска и пользы дейтетрабеназина в лечении АП-индуцированной ТД следует рассматривать данный препарат в качестве первой линии [37].

валбеназина

Валбеназин избирательно ингибирует VMAT2, медленно метаболизируется и имеет $T_{1/2}$ около 20 часов, что позволяет принимать препарат 1 раз в день [37]. Было показано, что валбеназин снижает частоту непроизвольных движений у пациентов с АП-индуцированной ТД и был одобрен для ее лечения в 2017 году. В отличие от дейтетрабеназина валбеназин не был одобрен для применения при болезни Гентингтона. Валбеназин является пролекарством, которое метаболизируется благодаря изоферменту CYP3A4 в печени до его активного метаболита (альфа-дигидротетрабеназина), который впоследствии метаболизируется с помощью изофермента CYP2D6. По этим причинам следует избегать его использования с сильными ингибиторами изоферментов CYP3A4 или 2D6 или, соответственно, уменьшать дозу принимаемого АП. Примерно 49% валбеназина всасывается после перорального приема. Около 60% метаболитов валбеназина подвергаются почечной экскреции.

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) [29]. Ввиду благоприятного соотношения риска и пользы валбеназина в лечении АП-индуцированной ТД следует рассматривать данный препарат в качестве первой линии [37].

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 [11]. Однако в настоящее время 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 ЛС-корректора для лечения АП-индуцированной ТД в нескольких практических руководствах [37]. Рассматриваемая группа препаратов является наиболее широко используемыми агонистами ГАМК [11]. По данным кохрановского обзора, нет клинически значимого улучшения симптомов АП-индуцированной 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 [11].

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 ЖКТ после перорального приема. $C_{\max}$ в плазме крови достигается в течение 1–2 часов после приема, у некоторых пациентов может достигаться в течение 4–8 часов. Биодоступность составляет 90%. Клоназепам проникает через ГЭБ, плаценту, грудное молоко. Препарат метаболизируется в печени с участием изофермента CYP3A с образованием нескольких фармакологически неактивных производных. Выводится с почками и с калом.

Thaker G. K. и соавт. (1990) проводили исследование, по результатам которого эффективность данного препарата, регистрируемая с помощью Мэрилэндской 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% [46]. Толерантность к препарату развивалась в течение 3–9 месяцев, поэтому клоназепам рекомендуется назначать для лечения АП-индуцированной ТД только на короткий срок — 3 месяца [33].

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 у пациентов с АП-индуцированной ТД снизились более чем на 30% по сравнению с контрольной группой через 12 недель по фоне терапии EGb-761 [51]. Интересно, что носительство ОНВ гена *BDNF*, приводящего к замене Val66Val в кодируемом им ростовом факторе, по-видимому, ассоциировано с благоприятным ответом на лечение EGb-761 [33, 52].

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 [9] была оценена эффективность пиридоксаль-5-фосфата, 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 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 были установлены [37].

Витамин Е (альфа-токоферол)

Витамин Е на 50% медленно всасывается из ЖКТ. $C_{\max}$ в плазме 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 с мочой (6%) [8]. 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 [40]. 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 [28].

И-ган сан (йокукансан)

И-ган сан представляет собой сбор трав, используемый в традиционной японской медицине, и действует как модулятор ГАМК-ергической и серотонинергической систем. Один из компонентов — *Uncaria sinensis* — защищает нейроны от гибели, индуцируемой глутаматом, путем ингибирования притока ионов Ca^{2+} . Активный компонент YGS40 также снижает вероятность апоптоза нейронов, вызванного перекисью водорода [28]. 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 [32]. 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 [28].

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 *Phyllanthusemblica*, или индийский крыжовник, широко распространен в тропических и субтропических частях таких стран, как Индия, Китай, Индонезия. В Индии это растение называют «амла», которое 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 используется как ЛС или питательный тоник [24]. Bhattacharya A. и соавт. (2000) в своем исследовании показали, что использование *E. officinalis* при ГПД-индуцированной ТД у грызунов имело положительный клинический эффект. Таким образом, установлена профилактическая эффективность фитокомпонентов *E. officinalis* в отношении АП-индуцированной ТД [12].

Блокаторы глутаматных NMDA-рецепторов

Амантадин

Амантадин представляет собой неконкурентный NMDA-антагонист с антиглутаматергическими свойствами и часто используется в лечении леводопа-индуцированной ТД [33]. Хорошо всасывается из ЖКТ после перорального приема. $C_{\max}$ в плазме крови достигается через 4 часа после приема. Препарат проникает через ГЭБ, плацентарный барьер, грудное молоко. $T_{1/2}$ составляет около 15 часов [6]. 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. Требуются больше исследований, чтобы определить безопасность и эффективность данного препарата [37].

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. $C_{\max}$ в плазме крови в зависимости от формы выпуска препарата достигается от 2 до 14 часов. $T_{1/2}$ в зависимости от формы выпуска составляет от 1 до 14,7 часов. Препарат метаболизируется в печени путем деацетилиро-

вания, деметилирования при участии изофрементов цитохрома P450. При приеме внутрь в крови обнаруживаются два основных метаболита — деацетилдилтиазем и дезметилдилтиазем. Выводится дилтиазем ЖКТ (65%) и почками (35%) [4]. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) (дилтиазем, нифедипин, нимодипин, верапамил) имеют важные показания при заболеваниях ССС. В обзоре литературы приведены данные, которые свидетельствуют о клинической эффективности БКК в отношении лечения АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [15, 44]. 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 [18].

Агонисты гамма-аминомасляной кислоты

По результатам кохрановского исследования Alabed S. и соавт. (2018), положительные эффекты баклофена, прогабида, вальпроата натрия или ТНІР (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 ТНІР вообще не рекомендуется. Основываясь на слабых и бесперспективных данных о положительных эффектах и известных НР агонистов ГАМК, авторы полагают, что обзриваемые ЛС не являются перспективными кандидатами для будущих исследований [10, 37].

Баклофен

С 1970-х годов проводят исследования баклофена в качестве терапии АП-индуцированной ТД, но результаты противоречивы. Баклофен является агонистом ГАМК_B рецепторов, снижает проводимость концевых отделов афферентных чувствительных волокон, угнетает моно- и полисинаптические спинальные рефлексy, что приводит

к снижению мышечного напряжения и обезболивающему эффекту. Почти полностью всасывается из ЖКТ. Препарат на 30% связывается с белками. 15% баклофена биотрансформируется в печени путем дезаминирования. Преимущественно выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов [5]. 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 [47]. 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 [21]. 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 [28, 43].

Пирацетам

Пирацетам является производным ГАМК, но может влиять на несколько аспектов нейротрансмиссивных систем. По-видимому, он влияет на холинергическую, серотонинергическую, норадренергическую и глутаматергическую системы. В некоторых отчетах было отмечено улучшение симптомов АП-индуцированной ТД на фоне приема пирацетама [28]. В исследовании Libov I. и соавт. (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 [27]. 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 [18].

Леветирацетам

Леветирацетам является противосудорожным препаратом. Один из предполагаемых механизмов основан на связывании с гликопротеином синаптических везикул SV2A, ингибирующих 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 АП-индуцированного 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 девять пациентов в группе, получавшей леветирацетам, и пять пациентов, получавших плацебо, выбыли из-за ухудшения психического состояния в виде дезориентации и других НР [49]. По-видимому, леветирацетам оказывает значимое влияние на проявления АП-индуцированной ТД, но данные ограничены [28].

Холинергические препараты

Существует холинергическая теория возникновения АП-индуцированной ТД, которая возникла после наблюдений о снижении экспрессии холинацетилтрансферазы у крыс в стриатуме после длительного воздействия ГПД. Есть также свидетельства того, что стриарная функция головного мозга координируется как холинергической, так и дофаминергической системами [28]. Кроме того 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 АП-индуцированной ТД [45]. 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 [28]. По данным кохрановского исследования Tammenmaa-Aho I. и соавт. (2018), недостаточно данных об эффективности холинергических препаратов для лечения АП-индуцированной ТД, чтобы рекомендовать их применение [37, 45].

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 SAS у пациентов, принимавших галантамин, были выявлены статистически значимые изменения [14]. Руковод-

ство Ассоциации американских неврологов (AAN) считает, что галантамин вряд ли будет эффективным при лечении АП-индуцированной ТД [28].

Никотиновые холинергические препараты

Было отмечено, что длительное применение никотина мышами или крысами на терапии ГПД уменьшало выраженность АП-индуцированной ТД [34].

Варениклин

По результатам исследования Quik M. 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 серотонинергическими рецепторами 5-НТЗ [34, 35]

Мускариновые холинергические препараты

Из-за тесной взаимосвязи между дофаминергической и холинергической системами 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 др. Некоторые исследования также показали, что блокаторы мускариновых рецепторов вызывают ухудшение АП-индуцированной ТД и, следовательно, не будут полезны [34].

Пилокарпин и атропин

В исследовании Rupniak N. M. и соавт. (1983) установлено ухудшение симптомов ГПД-индуцированной ТД на фоне терапии пилокарпином у крыс, в тоже время на фоне терапии атропином симптомы уменьшались [39].

Антихолинергические препараты

Для лечения и профилактики ЭПС назначают АХЭП, такие как бензотропин, проциклидин, бипериден и тригексифенидил. Имеют-

ся данные об их эффективности при лечении АИП и острой АП-индуцированной дискинезии [22]. В отношении лечения акатизии доказательства более ограничены [31]. Некоторые исследования предполагают, что АХЭП могут усиливать симптомы АП-индуцированной ТД [16, 20, 26]. Одним из первых шагов в лечении АП-индуцированной ТД должно быть постепенное прекращение приема любых АХЭП [34]. Было отмечено, что симптомы улучшаются у 60% людей с АП-индуцированной ТД после прекращения приема АХЭП [48].

Другие препараты

Оксибат натрия

Оксибат натрия представляет собой натриевую соль с-гидроксимажляной кислоты (ГНВ) и одобрен для лечения синдрома отмены алкоголя. ГНВ является короткоцепочечной жирной кислотой, которая структурно похожа на ГАМК. ГНВ модулирует такие нейротрансмиттеры, как дофамин, серотонин, АЦХ и эндорфин. ГНВ обладает низкой аффиностью с рецепторами ГАМК_в и высокой с ГНВ-специфичными рецепторами. Оба типа рецепторов связаны с G-белком [25]. D'Arrigo A. M. и соавт. (2018) представили клинический случай пациента с АП-индуцированной ТД, которому была проведена терапия оксиблатом 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 АП-индуцированной 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 снизились с 23 до 13 [17].

Аминокислоты с разветвленной цепью

Аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA) представляют собой комплекс лейцина, изолейцина и валина, которые входят в число девяти незаменимых аминокислот организма человека. BCAA снижают плазменную концентрацию ароматических аминокислот, включая тирозин, предшественника дофамина [28]. По результатам исследования Richardson M. A. и соавт. (2004), на фоне лечения BCAA 3 раза в день через 2 недели наблюдалось улучшение симптомов АП-индуцированной ТД от 40% до 65% у 5 из 6 подростков [38]. Данные

ограничены одной группой исследователей, кроме того, размеры выборки были небольшими. Следовательно, нет достаточных доказательств поддержать использование ВСАА в лечении АП-индуцированной ТД [28].

Пропранолол

Пропранолол является антагонистом β_1 - и β_2 -адренергических 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 [7]. Hatcher-Martin J. M. и соавт. провели исследование, по результатам которого у 47 пациентов (63%) наблюдалось улучшение симптомов АП-индуцированной 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 [23, 28]

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 валбеназина и дейтетрабеназина [37].

Ботулинотерапия

Ботулинический нейротоксин получают из бактерий *Clostridium*. Он действует на пресинаптические везикулы, чтобы уменьшить синаптическую передачу, в том числе нервно-мышечной передачи АЦХ, таким образом происходит локальное ослабление мышц [28]. В исследовании Slotema C. 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 [41]. Raparport A. и соавт. (2000) в своем исследовании продемонстрировали значительное улучшение симптомов

АП-индуцированной ТД на фоне ботулинотерапии через восемь недель в сравнении с исходным уровнем с минимальными НР [30, 36]. На данный момент мало доказательств, подтверждающих использование ботулинотерапии, ввиду отсутствия плацебоконтролируемых рандомизированных исследований [30]. 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 шкалам AIMS, SAS [3].

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

N. Yasui-Furukori и соавт. (2014) в своем исследовании показали, что у более 50% пациентов с АП-индуцированной ТД на фоне ЭСТ были улучшения по шкале AIMS в сравнении с исходным уровнем до вмешательств [30, 50]. На данный момент мало доказательств, подтверждающих использование ЭСТ, ввиду отсутствия плацебоконтролируемых рандомизированных исследований [30].

Глубокая стимуляция мозга

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 [37]. Показаниями для GPi-DBS являются наличие АП-индуцированной 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 АП-индуцированной ТД более чем на 50%. При этом клинический эффект часто развивается постепенно, в течение нескольких недель, месяцев [2].

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 тера-

пии 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 применяются off-label (табл. 35) [53, 54].

Таблица 35.

**Препараты, перспективные для лечения
антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии [53]**

Группа препаратов/ метод	Препарат	Уровень доказательности
Ингибиторы VMAT2	Валбеназин	A
	Дейтетрабеназин	A
	Тетрабеназин	C
Бензодиазепины	Клоназепам	B
Антиоксиданты	Гинкго билоба	B
	Витамин B6	U
	Витамин E	U
	Мелатонин	U
	И-ган сан	U
	<i>Emblica officinalis</i>	U
Блокаторы глутаматных NMDA-рецепторов	Амантадин	C
Блокаторы кальциевых каналов	Дилтиазем	U
Агонисты ГАМК	Баклофен	U
	Пирацетам	U
	Леветирацетам	U
Холиномиметики	Галантамина гидробромид	U
	Варениклин	U

Окончание табл. 35.

Группа препаратов/ метод	Препарат	Уровень доказательности
Антихолинергические препараты	Бензотропина мезилат	U
	Проциклидин	U
	Бипериден	U
	Тригексифенидил	U
Другие препараты	Оксибат натрия	U
	Аминокислоты с развет- вленной цепью	U
	Пропранолол	U
	Резерпин	U
	Альфа-метилдофа	U
Ботулинотерапия		U
Электросудорожная терапия		U
Глубокая стимуляция мозга		U

Список литературы

1. 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). С. 4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13.
2. 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. С. 55–62.
3. 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. С. 86–91.
4. РЛС. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_59.htm.
5. РЛС. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_199.htm.
6. РЛС. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_289.htm.
7. РЛС. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_370.htm.
8. РЛС. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1546.htm.
9. Adelufosi A. O., Abayomi O., Ojo T. M. Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia // Cochrane Database Syst Rev. 2015. Vol. 4: CD010501.
10. Alabed S., Latifeh Y., Mohammad H. A., Bergman H. Gamma-aminobutyric acid agonists for antipsychotic-induced tardive dyskinesia // Cochrane Database Syst

Rev. 2018. Vol. 4:CD000203. doi: 10.1002/14651858.CD000203.pub4. Review. PubMed PMID: 29663328; PubMed Central PMCID: PMC6513215.

11. *Bergman H., Bhoopathi P. S., Soares-Weiser K.* Benzodiazepines for antipsychotic-induced tardive dyskinesia // Cochrane Database Syst Rev. 2018. Vol. 1:CD000205. doi: 10.1002/14651858.CD000205.pub3. Review. PubMed PMID: 29352477; PubMed Central PMCID: PMC6491128.

12. *Bhattacharya A., Ghosal S., Bhattacharya S. K.* (2000b) Antioxidant activity of tannoid principles of *Emblica officinalis* (Amla) in chronic stress induced changes in rat brain // Indian J Exp Biol. 2000. Vol. 38. № 9. P. 877–880.

13. *Brasic J. R.* Tardive Dyskinesia // Medscape. Updated: Updated: Apr 23, 2017. <http://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview> Accessed June 11, 2018.

14. *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 Vol. 68. № 3. P. 410–5. PubMed PMID: 17388711.

15. *Cates M., Lusk K., Wells B. G.* Are calcium-channel blockers effective in the treatment of tardive dyskinesia? // Ann Pharmacother. 1993. Vol. 27. № 2. P. 191–6. Review. PubMed PMID: 7679936.

16. *Chouinard G., De Montigny C., Annable L.* Tardive dyskinesia and antiparkinsonian medication // Am J Psychiatry. 1979. Vol. 136. № 2. P. 228–9. PubMed PMID: 32778.

17. *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. Vol. 41. № 5. P. 194–196. doi:10.1097/WNF.0000000000000290. PubMed PMID: 29927806.

18. *Essali A., Soares-Weiser K., Bergman H., Adams C. E.* Calcium channel blockers for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev. 2018. Vol. 3:CD000206. doi: 10.1002/14651858.CD000206.pub4. Review. PubMed PMID: 29578611; PubMed Central PMCID: PMC6494274.

19. *Frangos E., Christodoulides H.* Clinical observations of the treatment of tardive dyskinesia with haloperidol // Acta Psychiatr Belg. 1975. Vol. 75. № 1. P. 19–32.

20. *Gerlach J., Thorsen K.* The movement pattern of oral tardive dyskinesia in relation to anticholinergic and antidopaminergic treatment // Int Pharmacopsychiatry. 1976. Vol. 11. № 1. P. 1–7. PubMed PMID: 770362.

21. *Gerlach J., Rye T., Kristjansen P.* Effect of baclofen on tardive dyskinesia // Psychopharmacology. 1978. Vol. 56. P. 145–151.

22. *Haddad P. M., Dursun S. M.* Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management // Hum Psychopharmacol. 2008. Vol. 23 Suppl 1. P. 15–26. Review. PubMed PMID: 18098217.

23. *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. Vol. 32. P. 124–126. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.09.004. Epub 2016 Sep 6. PubMed PMID: 27622970.

24. *Husain I., Zameer S., Madaan T., Minhaj A., Ahmad W., Iqubaal A., Ali A., Najmi A. K.* Exploring the multifaceted neuroprotective actions of *Emblica officinalis*

(Amla): a review // *Metab Brain Dis.* 2019. Vol. 34. № 4. P. 957–965. doi: 10.1007/s11011-019-00400-9. Epub 2019 Mar 8. Review. PubMed PMID: 30848470.

25. *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. Vol. 34. № 1. P. 63–80. doi: 10.1007/s40261-013-0158-x. Review. PubMed PMID: 24307430.

26. *Klawans H. L., Rubovits R.* Effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974. Vol. 37. № 8. P. 941–7. PubMed PMID: 4418481; PubMed Central PMCID: PMC494809.

27. *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. Vol. 68. P. 1031–1037.

28. *Lin C. C., Ondo W. G.* Non-VMAT2 inhibitor treatments for the treatment of tardive dyskinesia // *J Neurol Sci.* 2018. Vol. 15. № 389. P. 48–54. doi:10.1016/j.jns.2018.02.014. Epub 2018 Feb 5. Review. PubMed PMID: 29433806.

29. Liver Tox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): national institute of diabetes and digestive and kidney diseases. 2012. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548187/> PubMed PMID: 31643515

30. *Margolius A., Fernandez H. H.* Current treatment of tardive dyskinesia // *Parkinsonism Relat Disord.* 2019. Vol. 59. P. 155–160. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.12.022. Epub 2018 Dec 19. PubMed PMID: 30591350.

31. *Miller C. H., Fleischhacker W. W.* Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia // *Drug Saf.* 2000. Vol. 22. N 1. P. 73–81. Review. PubMed PMID: 10647977.

32. *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. Vol. 32. P. 761–764.

33. *Niemann N., Jankovic J.* Treatment of tardive dyskinesia: a general overview with focus on the vesicular monoamine transporter 2 inhibitors // *Drugs.* 2018. Vol. 78(5). P. 525–541. doi: 10.1007/s40265-018-0874-x. Review. Erratum in: *Drugs.* 2018 Mar 10. Dosage error in article text. PubMed PMID: 29484607.

34. *Quik M., Boyd J. T., Bordia T., Perez X.* Potential therapeutic application for nicotinic receptor drugs in movement disorders // *Nicotine Tob Res.* 2019. Vol. 21. № 3. P. 357–369. doi: 10.1093/ntr/nty063. PubMed PMID: 30137517; PubMed Central PMCID: PMC6379038.

35. *Quik M., Zhang D., Perez X. A., Bordia T.* Role for the nicotinic cholinergic system in movement disorders; therapeutic implications // *Pharmacol Ther.* 2014. Vol. 144. № 1. P. 50–59.

36. *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.O.CO;2-X.

37. 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. Vol. 64. № 6. P. 388–399. doi: 10.1177/0706743719828968. Epub 2019 Feb 21. PubMed PMID: 30791698; PubMed Central PMCID: PMC6591749.

38. 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. Vol. 65. № 1. P. 92–6. PubMed PMID: 14744176.

39. Rupniak N. M., Jenner P., Marsden C. D. Cholinergic manipulation of perioral behaviour induced by chronic neuroleptic administration to rats // *Psychopharmacology (Berl)*. 1983. Vol. 79. № 2–3. P. 226–30. PubMed PMID: 6133305.

40. Shamir E. Melatonin treatment for tardive dyskinesia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2001. Vol. 58. P. 1049–1052.

41. 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. Vol. 32. P. 507–509.

42. 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. Vol. 12. P. 1215–1238. doi: 10.2147/DDDT.S133205. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 29795977; PubMed Central PMCID: PMC5958944.

43. Stewart R. M., Rollins J., Beckham B., Roffman M. Baclofen in tardive dyskinesia patients maintained on neuroleptics // *Clin. Neuropharmacol.* 1982. Vol. 5. P. 365–373.

44. 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. Vol. 39. № 3. P. 743–5. PubMed PMID: 1686106.

45. Tammenmaa-Aho I., Asher R., Soares-Weiser K., Bergman H. Cholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 3:CD000207. doi: 10.1002/14651858.CD000207.pub2. Review. PubMed PMID: 29553158; PubMed Central PMCID: PMC6494194.

46. 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. Vol. 147. P. 445–451.

47. Vasavan Nair N. P., Yassa R., Ruiz Navarro J., Schwartz G. Baclofen in the treatment of tardive dyskinesia // *Am. J. Psychiatry*. 1978. Vol. 135. P. 1562–1563.

48. 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. Vol. 7. № 2. P. 233–248. doi: 10.1007/s40120-018-0105-0. Epub 2018 Jul 19. Review. PubMed PMID: 30027457; PubMed Central PMCID: PMC6283785.

49. 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. Vol. 69. P. 546–554.

50. Yasui-Furukori N., Kikuchi A., Katagai H., Kaneko S. The effects of electroconvulsive therapy on tardive dystonia or dyskinesia induced by psychotropic medication: Aretrospective study // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2014. doi:10.2147/NDT.S62490.

51. 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. Vol. 72. P. 615–621.

52. 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. Vol. 72. P. 700–706.

53. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Насырова Р. Ф. Лечение антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. № 2. С. 627.

54. Насырова Р. Ф., Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А. Лечение антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств // Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций. — СПб., 2020. С. 14–31.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема безопасности психофармакотерапии шизофрении является междисциплинарной и требует участия специалистов различных профилей, включая психиатров, неврологов, клинических фармакологов, врачей лабораторной диагностики, врачей генетиков и др. Такой подход особенно актуален с позиции междисциплинарного взаимодействия неврологов и психиатров, поскольку АП-индуцированные экстрапирамидные расстройства являются наиболее распространенными неврологическими НР на фоне краткосрочной и долгосрочной терапии АП у пациентов с рассматриваемой психиатрической патологией.

Прогнозирование и ранняя диагностика АП-индуцированных экстрапирамидных расстройств (в частности, АИП и АП-индуцированной ТД) требуют от неврологов и психиатров проведения дифференциальной диагностики АП-индуцированных экстрапирамидных расстройств с широким кругом моногенных и мультифакторных наследственных заболеваний, коморбидных расстройств, а также использования валидных шкал и опросников, современных методов лабораторной диагностики (биохимический скрининг, ТЛМ, фармакогенетическое тестирование) и, в ряде случаев, современных методов нейровизуализации.

Фармакогенетика АП-индуцированных экстрапирамидных расстройств активно изучается в последние годы в РФ и за рубежом, однако на текущий момент следует признать, что по мере расширения наших знаний о генах-кандидатах и их ОНВ и полиморфизмов, вероятно предрасполагающих к повышению риска развития АП-индуцированных АИП и ТД у пациентов с шизофренией и другими психическими расстройствами, требующими длительного приема АП, вопросов больше, чем ответов.

Несомненно, важно учитывать носительство нефункциональных и, в меньшей мере, низкофункциональных аллелей ОНВ и полиморфизмов генов-кандидатов, кодирующих ферменты биотрансформации АП I и II генераций, поскольку это может привести к повышению концентрации активных метаболитов АП в сыворотке крови за счет замедления их метаболизма и к повышению риска токсических реакций. С другой стороны, важен учет носительства нефункцио-

нальных, низкофункциональных и высокофункциональных аллелей ОНВ и полиморфизмов белков переносчиков АП через биологические мембраны, включая ГЭБ. Так же большой интерес представляет изучение роли мутаций и ОНВ генов-кандидатов мишеней действия АП I и II генераций, в частности их роли в нежелательном изменении дофаминергической, серотонинергической и ГАМКергической нейротрансмиссии, лежащей в основе развития АП-индуцированных экстрапирамидных расстройств у пациентов с шизофренией.

Трансляция результатов проведенных ранее ассоциативных генетических и полногеномных исследований в реальную клиническую неврологическую и психиатрическую практику может быть затруднена, поскольку ряд проведенных ранее исследований выполнен на небольших выборках пациентов с включением представителей различных расовых и этнических групп, различного возраста. Кроме того, в проанализированных нами исследованиях отмечается высокая вариабельность диагностических инструментов и методологических подходов к диагностике АИП и АП-индуцированной ТД, что затрудняет проведение мета-анализа и обобщение полученных результатов.

Тем не менее, разработка фармакогенетических панелей для прогнозирования и оценки риска развития АП-индуцированных экстрапирамидных расстройств является актуальной и своевременной в связи с наличием достаточного объема исследований ОНВ и полиморфизмов генов-кандидатов, которые показали свою прогностическую и клиническую значимость как генетические предикторы рассматриваемых неврологических НР психофармакотерапии.

Авторы надеются, что настоящая монография побудит исследователей и клиницистов (неврологов, психиатров, клинических фармакологов и специалистов, в той или иной мере участвующих в трансляции результатов научных исследований в реальную клиническую практику) к активизации междисциплинарного взаимодействия с целью повышения безопасности применения АП при психоневрологических расстройствах и разработке новых персонализированных стратегий выбора АП, схем дозирования и оптимальных комбинаций ЛС с позиции их безопасности и эффективности, рациональному выбору ЛС-корректора АИП и АП-индуцированной ТД.

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Н. А. Шнайдер, Е. Э. Вайман,
Н. Г. Незнанов, Р. Ф. Насырова

**ФАРМАКОГЕНЕТИКА
АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ
ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ**

Верстка

Елена Ванчурина

Корректоры

Сергей Минин

Татьяна Лапина

Оформление обложки

Евгений Осипов

Подписано в печать 13.05.2021. Формат 60×90 ¹/₁₆.
Печать офсетная. Гарнитура «Newton». Объем 18 п. л.
Тираж 700 экз. Заказ

ООО «Издательство ДЕАН»
191119, Санкт-Петербург, ул. Константина Заслонова, 17.
Тел. (812) 712-27-40

Редакционно-издательский отдел:

Тел. (812) 575-59-01

E-mail: izdat@deanbook.ru

Отдел продаж:

Тел./факс (812) 764-52-85

E-mail: zakaz@deanbook.ru

www.deanbook.ru

Отпечатано в АО «ИПК „Чувашия“»
428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, 13