Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №1, с. 31–35
https://doi.org/10.17116/jnevro202212201131

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 1, pp. 31–35
https://doi.org/10.17116/jnevro202212201131

Поздние (тардивные) нейролептик-индуцированные дискинезии

© Д.В. ЗАХАРОВ, Ю.В. БУРЯК, В.А. МИХАЙЛОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Препараты, блокирующие дофаминергическую передачу, в настоящее время широко используются в лечении пациентов с психическими заболеваниями. Одним из значимых, часто встречающихся осложнений терапии являются поздние (тардивные) дискинезии, развивающиеся после длительной, не менее 3 мес, терапии нейролептиками и существенно снижающие качество жизни пациентов. Тардивная дискинезия — экстрапирамидное расстройство, преимущественно проявляющееся непроизвольными гиперкинезами мышц лица, языка. Данные движения негативно влияют на повседневную активность и качество жизни пациента. В статье рассмотрены доступные на сегодняшний день стратегии лечения данного вида расстройств. Одним из перспективных методов является терапия Нормокинезтином (тетрабеназин), который за счет снижения дофаминергической стимуляции нейронов головного мозга существенно уменьшает выраженность гиперкинезов.

Ключевые слова: *поздняя (тардивная) дискинезия, нейролептик-индуцированная дистония, тетрабеназин, Нормокинезтин.*

Информация об авторах:
Захаров Д.В. — https://orcid.org/0000-0003-2266-9197
Буряк Ю.В. — https://orcid.org/0000-0003-1722-3000
Михайлов В.А. — https://orcid.org/0000-0002-7700-2704
Автор, ответственный за переписку: Буряк Ю.В. — e-mail: buryak-yulya@mail.ru

Как цитировать:
Захаров Д.В., Буряк Ю.В., Михайлов В.А. Поздние (тардивные) нейролептик-индуцированные дискинезии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):31–35. https://doi.org/10.17116/jnevro202212201131

Tardive neuroleptic-induced dyskinesias

© D.V. ZAKHAROV, IU.V. BURIAK, V.A. MIHAILOV

Bekhterev National Medical Research Centerfor Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Abstract

Drugs that block dopaminergic transmission are currently widely used in the treatment of psychiatric diseases. One of the significant, common complications of therapy are tardive dyskinesias, which develop after prolonged, at least 3 months, therapy with antipsychotics and significantly reduce the quality of life of patients. Tardive dyskinesia is an extrapyramidal disorder, mainly manifested by involuntary hyperkinesis of the muscles of the face and tongue. These movements negatively affect the patient's daily activities and quality of life. This article reviews the currently available treatment strategies for this type of disorder. One of the promising methods is therapy with Normokinesin (tetrabenazine), which, by reducing dopaminergic stimulation of brain neurons, significantly reduces hyperkinesis.

Keywords: *tardive dyskinesia, tardive dyskinesia, neuroleptics, tetrabenazine, Normokineztine.*

Information about the authors:
Zakharov D.V. — https://orcid.org/0000-0003-2266-9197
Buriak Iu.V. — https://orcid.org/0000-0003-1722-3000
Mikhailov V.A. — https://orcid.org/0000-0002-7700-2704
Corresponding author: Buriak Iu.V. — e-mail: buryak-yulya@mail.ru

To cite this article:
Zakharov DV, Buriak IuV, Mihailov VA. Tardive neuroleptic-induced dyskinesias. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):31–35. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212201131

Лекарственно-индуцированные экстрапирамидные расстройства — это комплекс двигательных нарушений, связанных с применением препаратов, преимущественно влияющих на дофаминергическую активность головного мозга [1]. Все экстрапирамидные синдромы (ЭПС), вызываемые психотропными препаратами, подразделяются по времени возникновения на ранние и поздние (тардивные). Ранние ЭПС появляются в течение первых дней или недель после начала приема препарата или увеличения его дозы, хорошо поддаются коррекции холинолитиками и/или проходят вскоре после отмены нейролептика [2]. Поздние ЭПС в соответствии с классификацией DSM-V возникают вследствие приема препарата >3 мес (или 1 мес у пациентов старше 60 лет), могут дебютировать после его отмены, часто имеют стойкий или необратимый характер и чаще всего не исчезают даже после отмены лекарственного агента, их вызвавшего [3].

Благодаря механизму блокирования дофаминовых рецепторов, антипсихотические препараты являются незаменимыми средствами для контроля психотических симптомов [3—6]. Вместе с тем дофамин является ключевым нейромедиатором во многих нейрохимических процессах, в том числе в осуществлении двигательной активности [4, 7]. Блокада дофаминергической трансмиссии в экстрапирамидной системе приводит к дизрегуляции и гиперчувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов, что в свою очередь ведет к усилению дофаминергической передачи и возникновению позных нарушений и аномальных движений, связанных с тардивной дискинезией (ТД) [6, 8]. До недавнего времени ограниченное понимание нейробиологии ТД и неудачные попытки их лечения приводили к относительному игнорированию данной проблемы. Однако ТД остается актуальной клинической проблемой по ряду причин, в том числе из-за распространенности, достигающей 20—30% среди всех пациентов, получающих нейролептики, а в случаях пожилых пациентов — и более высоких цифр [9].

Нейролептики способны потенцировать развитие различных ЭПС (паркинсонизм, хорея, акатизия и пр.), а наиболее инвалидизирующими и труднокупируемыми на сегодняшний день считаются дистонии и дискинезии. Под дистонией понимается преимущественно изменение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу и связанное с ним изменение движений, а непроизвольные гиперкинезы составляют клиническое ядро дискинезии. Оба термина неразрывно связаны и представляют собой лишь разные фенотипы поражения экстрапирамидной системы. Таким образом, нейролептик-индуцированная ТД — это ятрогенное гиперкинетическое двигательное расстройство, возникающее в результате длительного воздействия антагонистов дофаминовых рецепторов — нейролептиков [10].

Для ТД в целом характерна стереотипность полиморфных движений. Вместе с тем возможны колебания выраженности двигательных симптомов с усилением их в эмоционально значимых ситуациях, при возрастании тревоги и ослабление после сна и отдыха [3]. Больные с ТД испытывают трудности в виде нарушений речи, жевания, глотания при оромандибулярной дискинезии, общения и выполнения профессиональных обязанностей при цервикальной форме и синдроме Пизанской башни, а также затруднения при продолжительном стоянии и ходьбе на длительные дистанции при дискинезиях ног [1]. Современные исследования, включающие обследование амбулаторных пациентов с ТД, показали, что только 20% респондентов не придают им значения, а 50—60% опрошенных сообщают об эмоциональном дискомфорте и беспокойстве, обусловленных этими непроизвольными движениями [11]. Кроме того, больные с насильственными движениями, видимыми окружающими, подвержены стигматизации обществом и подвергаются выраженной социальной дискриминации и жестким социально-трудовым ограничениям, противоречащим их истинным возможностям [12]. Нередко пытаясь скрыть или подавить двигательный феномен, пациент испытывает возрастающее эмоциональное напряжение, что в свою очередь еще больше увеличивает частоту и амплитуду дискинезии. В конечном счете все сказанное приводит к формированию ограничительного поведения, социальной изоляции и маргинализации хронического больного [12].

Коррекция поздних нейролептических осложнений является одной из приоритетных задач в современной психоневрологии и вместе с тем одной из самых нерешенных в настоящее время. Первоначальной стратегией коррекции ТД является оценка целесообразности продолжения приема нейролептика, коррекция дозировки, отмена или замена данного фармакологического препарата. Так как в большинстве случаев ТД не прогрессирует даже при продолжении нейролептической терапии, в случаях тяжелого психического заболевания с хорошим ответом на проводимую терапию и высоким риском опасного рецидива у пациентов с легкими фокальными гиперкинезами и минимальными субъективными переживаниями продолжение проводимого лечения может быть оправдано. С другой стороны, у пациентов без психотических расстройств при депрессии или иных заболеваниях, когда прием нейролептиков не очень целесообразен, возможно его прекращение [13, 14]. В настоящее время потенциальная обратимость лекарственно-индуцированной ТД вызывает споры. Несмотря на обнадеживающие результаты ранних работ [15—18], сообщающих, что у стабильных в течение 10 лет пациентов с ТД возможно спонтанное улучшение или даже прекращение (у 15—20% больных), современные исследования позволяют прогнозировать самостоятельное разрешение клинической ТД после отмены нейролептической терапии только у 2% больных и через несколько лет [18].

Эффективность снижения дозы нейролептика не имеет убедительных доказательств в отношении уменьшения дискинезий, а при сохраняющемся риске рецидива психотических симптомов исключает данную стратегию как адекватный вариант лечения ТД [20]. В случаях необходимости продолжения поддерживающей терапии возможна смена антипсихотического препарата [19, 21—23]. Учитывая, что описываемый положительный эффект от смены атипичного нейролептика на типичный был нередко временным, целесообразность данного фармакологического маневра остается сомнительной [13, 24—27]. Напротив, исследования, посвященные изучению перевода больного на препараты второго поколения, показывают более стабильный положительный эффект, однако эффективность этой смены составляет порядка 3—4 баллов по шкале AIMS [13, 26], что, вероятно, значимо в отдельных случаях, однако из-за продолжающейся дофаминергической блокады ограничивает перспективы возможной ремиссии.

В качестве возможного шага модуляции дофаминергической трансмиссии было высказано предположение о применении агонистов дофаминовых рецепторов. Их теоретическая эффективность основана на стабилизации до-

фаминовых D2-рецепторов. Однако в клинической практике не удалось реализовать долгосрочный модулирующий эффект из-за более быстро развивающихся психотических нарушений и связанного с этим усиления гиперкинезов. Проведенные в этом направлении исследования продемонстрировали преимущественно отрицательные результаты [25, 28—30]. Имеются данные о возможной эффективности арипипразола вследствие частичного агонистического эффекта в отношении дофаминовых рецепторов, однако его возможный модулирующий эффект в виде предотвращения или уменьшения ТД требует дальнейшего изучения [31].

В случае терапии антихолинергическими (АХЕ) препаратами необходимо также оценить целесообразность их дальнейшего приема или постепенного снижения дозы. Согласно современным представлениям, АХЕ препараты с большой долей вероятности ухудшают ТД в целом. Сам патогенез ТД отражает относительный дефицит ацетилхолина (Ацх), а отмена центральных холинолитиков, по данным литературы, приводит к улучшению оценок выраженности тардивных гиперкинезов в 60% случаев [21, 23, 32—34]. Вместе с тем необходимо соблюдать осторожность в принятии решений о снижении дозы или отмене АХЕ препаратов в случае острых лекарственно-индуцированных расстройств движений (например, паркинсонизма). Разумной альтернативой приему АХЕ препаратов в качестве корректора ранних экстрапирамидных расстройств могут служить амантадины (преимущественно амантадина сульфат), также показывшие некоторую эффективность в коррекции поздних (тардивных) расстройств движений [34—37].

Продолжая идею восполнения уровня Ацх, ряд авторов предлагали использовать предшественники Ацх и ингибиторы холинэстеразы. Однако значимых результатов получено не было [25, 38, 39]. В качестве антидискинетических средств нередко рекомендуются агонисты гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), в том числе бензодиазепиновые транквилизаторы [40]. В одном метаанализе не было выявлено значимых различий между бензодиазепинами и плацебо при лечении больных с ТД [23]. Клоназепам показал первоначальное улучшение клинической картины, которое впоследствии было утрачено, что, по-видимому, свидетельствует о развитии толерантности. Лечение небензодиазепиновыми агонистами ГАМК-рецепторов (баклофен, вальпроат натрия) также не показало значительного купирования ТД по сравнению с плацебо, а в проведенном метаанализе отмечены побочные эффекты в виде ухудшения психического статуса и седативного эффекта [41].

По аналогии с первичными дискинезиями в качестве альтернативного метода лечения применяется ботулинический токсин типа А (БТА). При инъекции данного периферического миорелаксанта пациентам с ТД удается устранить статичные симптомы дистонии, тогда как такие сложные гиперкинезы, как хореоатеоидные движения языка, гиперкинезы губ, гримасничанье и др., составляющие ядро клинической картины ТД, поддаются коррекции в меньшей степени [42].

В качестве корректора гиперкинетических расстройств в ряде стран успешно применяется тетрабеназин (ТБЗ), представленный еще в 1957 г. первоначально как антипсихотическое средство [43], а в настоящее время одобренный для лечения умеренной и тяжелой ТД [44]. В России ТБЗ (торговое наименование Нормокинезтин), зарегистрирован только для лечения гиперкинетических нарушений при болезни Гентингтона. Механизм действия основан на селективном ингибировании везикулярных белков-переносчиков моноаминов 2-го типа (VMAT-2), расположенных в пресинаптической части терминалей нейронов головного мозга, играющих важную роль в хранении и высвобождении дофамина и других моноаминов [45]. В результате действия препарата происходит истощение запасов дофамина с последующим снижением его выброса в синаптическую щель [46]. Данный механизм действует антагонистично в отношении усиленной дофаминергической активности и проявляется в уменьшении гиперкинезов, связанных с ТД [47]. ТБЗ заменил резерпин, первоначально применяемый с той же целью, однако за счет необратимого и неселективного действия на VMAT-2 и периферические VMAT-1 обладает рядом побочных эффектов в виде выраженных колебаний артериального давления, нарушения перистальтики желудка, импотенции, заложенности носа и экстрапирамидных нарушений [48]. Кроме того, резерпин показал лишь умеренное улучшение клинической картины ТД [25]. Нормокинезтин представлен в таблетированной форме в дозировке 25 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 12,5 мг/сут с последующим повышением дозы каждые 3—4 дня на 12,5 мг до получения желаемого клинического эффекта или развития класс-специфичных нежелательных явлений, максимальная доза — 200 мг/сут в 1—3 приема.

Нам удалось обнаружить в доступной литературе 8 исследований, в том числе двойное слепое перекрестное [47, 49, 50], посвященных лечению ТД с применением ТБЗ. Применяемые дозы ТБЗ в исследованиях варьировали от 6,25 до 300 мг/сут. В качестве эффективной чаще указывается доза 100—175 мг/сут в три приема. Умеренное улучшение было зарегистрировано, по крайней мере, у 41—93% пациентов, при этом среднее улучшение по общему баллу AIMS составило 54% [47]. Долгосрочные обсервационные исследования длительностью до 35 мес [51] подтверждают устойчивую эффективность ТБЗ. В качестве класс-специфичных нежелательных явлений указываются ночная бессонница и дневная сонливость, а также депрессия, в некоторых случаях сообщалось о развитии явлений паркинсонизма [51]. Нежелательные явления зависят от принимаемой дозы и обратимы при ее снижении [52]. Согласно рекомендациям, все возможные нежелательные явления требуют предварительного обсуждения с пациентом и/или ухаживающими лицами с целью их своевременной коррекции [47].

Помимо изучения эффективности ТБЗ при ТД в ходе ретроспективных исследований, имеются сообщения о последствиях прекращения лечения [52, 53]. Так, оба исследования показали, что с прекращением приема ТБЗ по каким-либо причинам у части пациентов тяжесть двигательного расстройства восстанавливается. Сделан однозначный вывод, что ТБЗ эффективен при ТД, вместе с тем сообщается о необходимости проведения дополнительных исследований [25, 47, 54].

Заключение

Нейролептик-индуцированная ТД, несмотря на растущую актуальность и увеличивающуюся частоту, связанную прежде всего, с увеличением назначений антипсихотиков, по-прежнему остается малоизученной проблемой. ТД, вероятно, еще долгое время будет оставаться одним из важнейших аспектов в клинической практике психиатров и неврологов, оказывая существенное негативное влияние как на выбор препарата, так и на благополучие пациента.

Движение является результатом сложного взаимодействия большого количества нейротрансмиттеров и множества рецепторов, организованных в единую систему, абсолютного понимания которой еще не достигнуто. В то время как блокада дофаминовых D2-рецепторов является триггером, а дофаминергическая гиперактивность — неизбежным следствием лечения антипсихотиками, ТД с ее потенциальной необратимостью, по-видимому, связана с мультимодальным вовлечением в патологический процесс разных нейромедиаторов. Целью будущих исследований должно быть устранение ТД как феномена, как закономерного следствия нейролептической терапии, а также разработка методов и стратегий, направленных на обратное развитие ТД. Вместе с тем мишенью сегодняшних исследований может стать дальнейшее изучение ингибиторов VMAT-2 и получение одобрения использования ТБЗ для коррекции поздних дискинезий в нашей стране как средства с наиболее перспективным механизмом действия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caroff SN, Campbell EC. Drug-Induced Extrapyramidal Syndromes. *Psychiatric Clinics of North America*. 2016;39(3):391-411. https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.003
2. Залялова З.А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(3):85-89.
Zalyalova ZA. Modern classifications of muscular dystonia, treatment strategy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(3):85-89. (In Russ.).
3. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* (New York, NY). 2013;3:34-38. https://doi.org/10.7916/D88P5Z71
4. Boyd KN, Mailman RB. Dopamine Receptor Signaling and Current and Future Antipsychotic Drugs. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(212):53-86. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25761-2_3
5. Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced Movement Disorders. *Neurologic Clinics*. 2015;33(1):153-174. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.011
6. Sethi KD. Movement Disorders Induced by Dopamine Blocking Agents. *Seminars in Neurology*. 2001;21(01):059-068. https://doi.org/10.1055/s-2001-13120
7. Witter DP, Holbert RC, Suryadevara U. Pharmacotherapy for the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017;18(10):965-972. https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1323874
8. Aosaki T, Miura M, Suzuki T, et al. Acetylcholine-dopamine balance hypothesis in the striatum: An update. *Geriatrics & Gerontology International*. 2010;10:148-157. https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2010.00588.x
9. Carbon M, Hsieh CH, Kane JM, Correll CU. Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2017;78(3):264-278. https://doi.org/10.4088/JCP.16r10832
10. Jankovic J. Dopamine depleters in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016;17(18):2461-2470. https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1258063
11. Caroff SN, Yeomans K, Lenderking WR, et al. RE-KINECT: A Prospective Study of the Presence and Healthcare Burden of Tardive Dyskinesia in Clinical Practice Settings. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2020;40(3):259-268. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001201
12. Ma HI, Saint-Hilaire M, Thomas CA, et al. Stigma as a key determinant of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Quality of Life Research*. 2016;25(12):3037-3045. https://doi.org/10.1007/s11136-016-1329-z
13. Caroff SN, Davis VG, Miller DD, et al. Treatment Outcomes of Patients With Tardive Dyskinesia and Chronic Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;72(03):295-303. https://doi.org/10.4088/JCP.09m05793yel
14. Margolius A, Fernandez HH. Current treatment of tardive dyskinesia. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019;59:155-160. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.022
15. Yassa R, Nair NP. A 10-year follow-up study of tardive dyskinesia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1992;86(4):262-266. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1992.tb03264.x
16. Gardos G, Casey D, Cole J, Perenyi A. Ten-year outcome of tardive dyskinesia. *American Journal of Psychiatry*. 1994;151(6):836-841. https://doi.org/10.1176/ajp.151.6.836
17. Quitkin F, Rifkin A, Gochfeld L. Tardive dyskinesia: are first signs reversible? *American Journal of Psychiatry*. 1977;134(1):84-87. https://doi.org/10.1176/ajp.134.1.84
18. Jeste D, Potkin S, Sinha S, et al. Tardive Dyskinesia—Reversible and Persistent. *Archives of General Psychiatry*. 1979;36(5):585-590. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01780050095012
19. Zutshi D, Cloud LJ, Factor SA. Tardive Syndromes are Rarely Reversible after Discontinuing Dopamine Receptor Blocking Agents: Experience from a University-based Movement Disorder Clinic. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* (New York, NY). 2014;4:266-270. https://doi.org/10.7916/D8MS3R8C
20. Caroff SN, Mu F, Ayyagari R, et al. Hospital utilization rates following antipsychotic dose reductions: implications for tardive dyskinesia. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):306-310. https://doi.org/10.1186/s12888-018-1889-2
21. Egan MF, Apud J, Wyatt RJ. Treatment of Tardive Dyskinesia. *Schizophrenia Bulletin*. 1997;23(4):583-609. https://doi.org/10.1093/schbul/23.4.583
22. Mentzel CL, Bakker PR, van Os J, et al. Effect of Antipsychotic Type and Dose Changes on Tardive Dyskinesia and Parkinsonism Severity in Patients With a Serious Mental Illness. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2017;78(3):279-285. https://doi.org/10.4088/JCP.16m11049
23. Soares-Weiser K, Fernandez H. Tardive Dyskinesia. *Seminars in Neurology*. 2007;27(2):159-169. https://doi.org/10.1055/s-2007-971169
24. Kazamatsuri H, Chien CP, Cole JO. Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. *The American Journal of Psychiatry*. 1973;130(4):479-483.
25. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al. Evidence-based guideline: Treatment of tardive syndromes: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;81(5):463-469. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829d86b6
26. Mentzel TQ, van der Snoek R, Lieverse R, et al. Clozapine Monotherapy as a Treatment for Antipsychotic-Induced Tardive Dyskinesia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2018;79(6):45-59. https://doi.org/10.4088/JCP.17r11852
27. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of Newer Antipsychotics on Extrapyramidal Function. *CNS Drugs*. 2002;16(1):23-45. https://doi.org/10.2165/00023210-200216010-00003
28. Hyde T, Apud J, Fisher W, Egan M. *Drug Induced Movement Disorders*. 2nd ed. (Factor S, Lang A, Weiner W, eds.). Malden: Blackwell Publishing; 2005.
29. Bhidayasiri R, Jitkritsadakul O, Friedman JH, Fahn S. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: A systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *Journal of the Neurological Sciences*. 2018;389:67-75. https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.010

30. El-Sayeh HG, Rathbone J, Soares-Weiser K, Bergman H. Non-antipsychotic catecholaminergic drugs for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;12(1):12-19. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000458.pub3

31. Chan CH, Chan HY, Chen YC. Switching antipsychotic treatment to aripiprazole in psychotic patients with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *International Clinical Psychopharmacology.* 2018;33(3):155-162. https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000208

32. Caroff SN, Campbell EC, Carroll B. Pharmacological treatment of tardive dyskinesia: recent developments. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2017;17(9):871-881. https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1358616

33. Greil W, Haag H, Rossnagl G, Rüther E. Effect of Anticholinergics on Tardive Dyskinesia. *British Journal of Psychiatry.* 1984;145(3):304-310. https://doi.org/10.1192/bjp.145.3.304

34. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-Related Movement Disorders: Drug-Induced Parkinsonism vs. Tardive Dyskinesia—Key Differences in Pathophysiology and Clinical Management. *Neurology and Therapy.* 2018;7(2):233-248. https://doi.org/10.1007/s40120-018-0105-0

35. Pappa S, Tsouli S, Apostolou G, et al. Effects of Amantadine on Tardive Dyskinesia. *Clinical Neuropharmacology.* 2010;33(6):271-275. https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181ffde32

36. Elkurd MT, Bahroo LB, Pahwa R. The role of extended-release amantadine for the treatment of dyskinesia in Parkinson's disease patients. *Neurodegenerative Disease Management.* 2018;8(2):73-80. https://doi.org/10.2217/nmt-2018-0001

37. Федорова Н.В., Ветохина В.Н. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов. *Психические расстройства в общей медицине.* 2009;3:18-24.
Fedorova NV, Vetokhina VN. Diagnosis And Treatment Of Neuroleptic Extrapyramidal Syndromes. *Mental Disorders in General Medicine.* 2009;3:18-24. (In Russ.).

38. 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. *Biological Psychiatry.* 1993;34(10):713-738. https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90044-E

39. Tammenmaa-Aho I, Asher R, Soares-Weiser K, Bergman H. Cholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;2018(3):CD000207 . https://doi.org/10.1002/14651858.CD000207.pub2

40. Bergman H, Bhoopathi PS, Soares-Weiser K. Benzodiazepines for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;2018(1). https://doi.org/10.1002/14651858.CD000205.pub3

41. Alabed S, Latifeh Y, Mohammad HA, Bergman H. Gamma-aminobutyric acid agonists for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;2018(4). https://doi.org/10.1002/14651858.CD000203.pub4

42. Захаров Д.В., Михайлов В.А., Хубларова Л.А., Залялова З.А. Лечение тардивных нейролептических дискинезий. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2014;3:129-131.
Zakharov DV, Mikhailov VA, Hublarova LA, Zalyalova ZA. Treatment of tardive neuroleptic dyskinesia. *Review of Psychiatry and Medical Psychology n.a. V.M. Bekhterev.* 2014;3:129-131. (In Russ.).

43. Pletscher A. Release of 5-Hydroxytryptamine by Benzoquinolizine Derivatives with Sedative Action. *Science.* 1957;126(3272):507-507. https://doi.org/10.1126/science.126.3272.507

44. Kaur N, Kumar P, Jamwal S, Deshmukh R, Gauttam V. Tetrabenazine: Spotlight on Drug Review. *Annals of Neurosciences.* 2016;23(3):176-185. https://doi.org/10.1159/000449184

45. Eiden EL. The vesicular neurotransmitter transporters: current perspectives and future prospects. *The FASEB Journal.* 2000;14(15):2396-2400. https://doi.org/10.1096/fj.00-0817rev

46. Eiden LE, Weihe E. VMAT2: a dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2011;1216(1):86-98. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05906.x

47. Caroff SN, Aggarwal S, Yonan C. Treatment of tardive dyskinesia with tetrabenazine or valbenazine: a systematic review. *Journal of Comparative Effectiveness Research.* 2018;7(2):135-148. https://doi.org/10.2217/cer-2017-0065

48. Citrome L. Tardive dyskinesia: placing vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT2) inhibitors into clinical perspective. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2018;18(4):323-332. https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1455504

49. Solmi M, Pigato G, Kane JM, Correll C. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Design, Development and Therapy.* 2018;Volume 12:1215-1238. https://doi.org/10.2147/DDDT.S133205

50. Leung JG, Breden EL. Tetrabenazine for the Treatment of Tardive Dyskinesia. *Annals of Pharmacotherapy.* 2011;45(4):525-531. https://doi.org/10.1345/aph.1P312

51. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology.* 1997;48(2):358-362. https://doi.org/10.1212/WNL.48.2.358

52. Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic disorders. *Movement Disorders.* 2007;22(2):193-197. https://doi.org/10.1002/mds.21222

53. Miguel R, Mendonça MD, Barbosa R, et al. Tetrabenazine in treatment of hyperkinetic movement disorders: an observational study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2017;10(2):81-90. https://doi.org/10.1177/1756285616677004

54. Factor S, Hauser R, Mandri D, et al. A Phase 2 Study of Valbenazine (NBI-98854) for Treatment of Tardive Dyskinesia: KINECT 2 (S27.007). *Neurology.* 2016;86(16 suppl):27.007.

Поступила 29.11.2021
Received 29.11.2021
Принята к печати 18.12.2021
Accepted 18.12.2021