

ЛЕЧЕНИЕ АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

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

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

Антипсихотик-индуцированная поздняя (тардивная) дискинезия (ТД) — неврологическая нежелательная реакция (НР) со стороны экстрапирамидной системы (ЭПС), сопровождающаяся аномальными произвольными неритмичными хореоформными или атетоидными движениями (гиперкинезами), возникающими во время приема антипсихотика (АП) или в течение 4 недель после их отмены и которые сохраняются в течение, по крайней мере, 4 недель от дебюта ТД. Гиперкинезы при ТД вовлекают мышцы языка (подергивания, скручивания, волнообразные движения), губ (сжимание), лица (grimасы), ротоглотки (храпящие звуки при дыхании), шеи (кривошея), пальцев кистей (хореоформные движения, сжатие), туловища (толкающие движения тазом, скручивание туловища) [13]. Частота распространенности АП-индуцированной ТД варьирует от 0,89% до 50% [1].

Цель данного исследования состояла в анализе результатов лечения АП-индуцированной ТД и уровня их доказательности.

Материалы и методы

Используя ключевые слова «тардивная дискинезия», «лекарственно-индуцированная тардивная дискинезия», «антипсихотики», «нейролептики», «типичные антипсихотики», «атипичные антипсихотики», «лечение» и их сочетания, был проведен поиск опубликованных за последнее десятилетие полнотекстовых статей на русском и английском языках в базах данных E-Library, PubMed, Web of Science, Springer,. Кроме того, в анализ включались более ранние публикации, имеющие исторический интерес.

Результаты

В таблице приведены данные о препаратах, изученных в отношении возможности купировать тардивную дискинезию.

Препараты, используемые для лечения антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии

Группа препаратов/метод	Препарат	Уровень доказательности	Публикация
Ингибиторы VMAT2	Вальбеназин	A	[29, 33, 37]
	Дейтретрабеназин	A	[29, 33, 37]
	Тетрабеназин	C	[29, 33, 37]
Бензодиазепины	Клоназепам	B	[11, 33, 46]
Антиоксиданты	Гинко билоба	B	[33, 51, 52]
	Витамин B6	U	[9, 37]
	Витамин E	U	[37]
	Мелатонин	U	[24, 40]
	И-ган сан	U	[28, 32]
	Emblicaofficinalis	U	[12, 24]
Непсихотические катехоламинергические препараты	Амантадин	C	[33, 37]
Блокаторы кальциевых каналов	Дилтиазем	U	[15, 18, 44]
Агонисты ГАМК	Баклофен	U	[21, 28, 47, 48]
	Пирацетам	U	[28]
	Леветирацетам	U	[28, 49]
Холиномиметики	Галантамина гидробромид	U	[14 28, 45]
	Варениклин	U	[34, 35]
Антихолинергические препараты	Бензтропина мезилат	U	[16, 20, 22, 26, 34]
	Проциклидин	U	
	Бипериден	U	
	Тригексифенидил	U	
Другие препараты	Оксибат натрия	U	[17, 25]
	ВСАА	U	[18, 38]
	Пропранолол	U	[23, 28]
	Резерпин	U	[37]
	Альфа-метилдофа	U	[37]
Ботулинотерапия		U	[28, 30, 36, 41]
Электросудорожная терапия		U	[30, 50]
Глубокой стимуляция мозга		U	[37]

Коррекция антипсихотика для лечения тардивной дискинезии

Одной из стратегий лечения АП-индуцированной ТД является снижение дозы АП, переход на терапию другим АП или использование более высоких доз АП для коррекции ТД (уровень доказательности В).

Первым решением в отношении коррекции симптомов АП-индуцированной ТД является уменьшение дозы АП или его отмена. Отменять АП надо с осторожностью, так как при резком прекращении блокирования дофаминовых рецепторов возможно усугубление симптомов ТД. Кроме того, возможен риск обострения шизофрении [37]. Таким образом, скорость отмены АП зависит от степени выраженности ТД и оценки врачом психического состояния пациента [30].

В некоторых исследованиях описан положительный эффект использования высоких доз галоперидола и других АП, как метод коррекции АП-индуцированной ТД [19], но на практике данная тактика используется редко, так как положительный эффект непродолжителен и у большинства пациентов симптомы ТД возвращаются. Кроме того, более высокие дозы АП могут привести к ухудшению симптомов паркинсонизма и акатизии [37].

В отличие от АП-индуцированного паркинсонизма, у пациентов, нуждающихся в применении АП, их отмена или переход от типичного к атипичному АП не имеют четких доказательств преимуществ подобной тактики. Однако в «старых» алгоритмах лечения рекомендуется замена АП на клозапин [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 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 частности дофамина, в пресинаптической щели [33]. Снижение этих активных нейротрансмиттеров приводит к уменьшению гиперкинезов конечностей, туловища, лица и шеи, которые типичны для пациентов с дегенеративными неврологическими состояниями, такими как болезнь Гентингтона, АП-индуцированная ТД [29]. VMAT2 также необходим для везикулярного высвобождения нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в нейростриатальном и мезолимбическом путях [33].

VMAT2 присутствует только в центральной нервной системе (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 НР, соответственно они лучше переносятся. Дейтетрабеназин и валбеназин одобрены FDA (Food and Drug Administration) для лечения АП-индуцированной ТД и в настоящее время имеют уровень доказательности А в отношении коррекции АП-индуцированных ЭПС, в эффективных дозах 24–36 мг/сут для дейтетрабеназина и 40–80 мг/сут для валбеназина. При АП-индуцированных ЭПС дейтетрабеназин и валбеназин безопасны, по крайней мере, в отношении повышенного риска развития депрессии и суицидальной активности. Эффективность применения тетрабеназина имеет более низкий уровень доказательности и безопасности у пациентов с ТД, и в лучшем случае его следует рассматривать как препарат для лечения АП-индуцированной ТД третьей линии [42].

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 болезни Гентингтона. На данный момент препарат используется off-label для лечения гиперкинезов, в частности АП-индуцированной ТД. Тетрабеназин не предотвращает прогрессирование заболевания [37]. Не менее 75% препарата всасывается после приема внутрь и быстро метаболизируется до а- и b-дигидротетрабеназина (ДНТБЗ), которые достигают своей максимальной концентрации в плазме (C_{max}) в течение 1–1,5 часов после приема [33]. Тетрабеназин подвергается печеночному метаболизму в основном благодаря CYP2D6 и чувствителен к лекарственным взаимодействиям с агентами, которые индуцируют или ингибируют этот фермент. Форма выпуска: таблетки по 12,5 и 25 мг. Способ применения и дозировки: внутрь, рекомендуемая начальная доза 12,5 мг один раз в день с последующим осторожным увеличением до 50 мг, три раза в день. Из-за переменного метаболизма тетрабеназина (по CYP2D6) поддерживающая доза варьируется в зависимости от индивидуума, и следует избегать индукторов или ингибиторов CYP2D6. Для быстрых метаболизаторов CYP2D6 могут потребоваться еще более высокие дозы. НР: усталость, седативный эффект, сонливость, бессонница, депрессия, акатизия, возбуждение, тошнота, суицидальность, симптоматическая гипотензия, удлинение интервала QTc, злокачественный нейролептический синдром (ЗНС). Уровень вероятности гепатотоксичности – Е (маловероятная причина клинически очевидного повреждения печени) [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 вальбеназин и дейтеретрабеназин. Таким образом, предпочтительнее использование вальбеназина и дейтетрабеназина, чем тетрабеназина [37].

Дейтретрабеназин (аустедо) является изотопным изомером тетрабеназина, в котором 6 атомов водорода заменены на атомы дейтерия, что создает более прочную связь с углеродом и более высокую молекулярную массу. Включение дейтерия замедляет метаболизм препарата, в связи с чем требуется менее частый его прием [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. Дейтретрабеназин подвергается печеночному метаболизму в основном благодаря 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 карбонилредуктазы до дейтерированного а- и b-DHTBZ, которые достигают C_{max} в течение 3–4 часов после приема препарата. Более 75% каждой дозы выводится почками. Период полураспада активных метаболитов 9–10 часов [33]. Форма выпуска: таблетки по 6, 9 и 12 мг. Способ применения и дозировки: внутрь, рекомендуемая начальная доза составляет 6 мг один раз в день, с последующим осторожным увеличением до максимальной суточной дозы 48 мг (24 мг два раза в день). НР: усталость, седативный эффект, сонливость, бессонница, депрессия, акатизия, возбуждение, тошнота, суицидальность, симптоматическая гипотензия, удлинение интервала QTc и ЗНС. Оценка вероятности гепатотоксичности – E (маловероятная причина клинически очевидного повреждения печени) [29]. Ввиду благоприятного соотношения риска и пользы дейтретрабеназина в лечении АП-индуцированной ТД, следует рассматривать данный препарат в качестве первой линии [37].

Вальбеназин (ингриза) избирательно ингибирует VMAT2, медленно метаболизируется и имеет период полураспада около 20 часов, что позволяет принимать препарат 1 раз в день [37]. Было показано, что вальбеназин снижает частоту непроизвольных движений у пациентов с АП-индуцированной ТД и был одобрен для ее лечения в 2017 году. В отличие от дейтетрабеназина, вальбеназин не был одобрен для применения при болезни Гентингтона. Вальбеназин является пролекарством, метаболизирующимся CYP3A4 в печени до его активного метаболита (альфа-дигидротетрабеназина), который впоследствии метаболизируется CYP2D6. По этим причинам следует избегать его использования с сильными ингибиторами CYP3A4 или 2D6 или, соответственно, уменьшать дозу. Примерно 49% валь-

беназина всасывается после перорального приема. Около 60% метаболитов вальбеназина подвергаются почечной экскреции.

Форма выпуска: таблетки по 40 мг. Способ применения и дозировки: внутрь, рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг один раз в день с последующим увеличением до максимальной суточной дозы 80 мг в день. НР: усталость, седативный эффект, сонливость, бессонница, депрессия, акатизия, возбуждение, тошнота, суицидальность, симптоматическая гипотензия, удлинение интервала QTc и ЗНС. Оценка вероятности гепатотоксичности – E (маловероятная причина клинически очевидного повреждения печени) [29]. Ввиду благоприятного соотношения риска и пользы вальбеназина в лечении АП-индуцированной ТД, следует рассматривать данный препарат в качестве первой линии [37].

Бензодиазепины

После открытия Лео Штернбахом в конце 1950-х годов хлордiazепоксид, 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 для лечения АП-индуцированной ТД в нескольких практических руководствах [37]. Рассматриваемая группа препаратов является наиболее широко используемым агонистом ГАМК [11]. По данным кохрановского обзора нет клинически значимого улучшения симптомов ТД, имеются только свидетельства очень низкого качества из нескольких небольших и плохо описанных исследований, посвященных влиянию бензодиазепинов как вспомогательного средства для лечения АП-индуцированной ТД. Поскольку бензодиазепины вызывают привыкание, другие методы или ЛС должны быть адекватно оценены до того, как бензодиазепины войдут в клиническую практику для лечения данного заболевания [11].

Клоназепам является агонистом ГАМК – рецепторов, под действием которых происходит усиление тормозного влияния ГАМК и торможение нейрональной передачи в соответствующих отделах ЦНС. Препарат полностью и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после перорального приема. C_{\max} достигается в течение 1–2 часов после приема, у некоторых пациентов может достигаться в течение 4–8 часов. Биодоступность составляет 90%. Клоназепам проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), плаценту, грудное молоко. Метаболизируется в печени с участием CYP3A с образованием нескольких фармакологически неактивных производных. Выводится с почками и с фекалиями.

G.K.Thaker и соавт. 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

Гинкгобилоба. Применение экстракта гинкго билобы (EGb-761) было признано в лечении АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией. W.F.Zhang и соавт. провели исследование, по результатам которого показатели шкалы AIMS (шкала аномальных произвольных движений) у пациентов с АП-индуцированной ТД снизились более чем на 30% по сравнению с контрольной группой через 12 недель по фоне терапии EGb-761 [51]. Интересно, что носительство однонуклеотидного варианта (SNV) Val66Val гена BDNF, 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-фосфат, доставляемого в виде витамина В6 в лечении АП-индуцированной ТД у пациентов с психотическими расстройствами. Из-за небольшого числа участников испытаний витамина В6 для лечения АП-индуцированной ТД и ограниченной продолжительности терапии долгосрочную безопасность и полезность этого вмешательства трудно калибровать. Длительное применение (более 12 мес.) витамина В6 в количестве, превышающем 1 000 мг в день, может вызывать тяжелую и прогрессирующую сенсорную невропатию. У пациентов, не отвечающих на такие методы лечения, как переход с терапии типичными

АП на атипичные АП или назначение ингибиторов VMAT2, можно рассмотреть краткосрочное лечение витамином В6. Тем не менее, доза и продолжительность для оптимальной пользы терапии витамином В6 и безопасности не была установлена [37].

Витамин Е (альфа-токоферол) на 50% медленно всасывается из ЖКТ. C_{\max} в крови достигается через 4 часа. Витамин поступает в лимфу, затем – в общий кровоток, где связывается с альфа1- и бета-липопротеидами, являющимися внутриклеточными переносчиками витамина Е, и частично связывается с сывороточным альбумином. Метаболизируется и выделяется из организма с желчью (>90%) в неизменном виде и в виде метаболитов и мочой (6%) [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 является эндогенным пептидом, который играет роль в поддержании циркадных ритмов и является сильным антиоксидантом. E.Shamir и соавт. 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) представляет собой сбор трав, используемый в традиционной японской медицине, и действует как модулятор ГАМК-ергической и серотониновой систем. Один из компонентов – *Uncaria sinensis*, защищает нейрон от гибели, индуцируемой глутаматом, путем ингибирования притока Ca^{2+} . Активный компонент YGS40 также снижает вероятность апоптоза нейрона, вызванного перекисью водорода [28]. В исследовании T.Miyaoaka и соавт. 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 эти ЛС в качестве лечения различных заболеваний от малярии до рака. *Emblica officinalis*, род *Phyllanthus* (Euphorbiaceae), также называемый как *Phyllanthusemblica* или индийский крыжовник, широко распространен в тропических и субтропических частях таких стран, как Индия, Китай, Индонезия. В Индии это растение называют «амла», 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 используются как ЛС или питательный тоник [24]. А. Bhattacharya и соавт. в своем исследовании показали, что использование *E. officinalis* при галоперидол-индуцированной ТД у грызунов имело положительный клинический эффект. Таким образом, установлена профилактическая эффективность фитоконпонентов *E. officinalis* в отношении АП-индуцированной ТД [12].

Не антипсихотические катехоламинергические препараты

Амантадин представляет собой неконкурентный N-метил-D-аспартат (NMDA) антагонист с антиглутаматергическими свойствами часто используется в лечении леводопа-индуцированной ТД [33]. Хорошо всасывается из ЖКТ после перорального приема. C_{\max} в крови достигается через 4 часа после приема. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер, грудное молоко. Период полураспада 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 поверхностно описанных НР и отсутствия доказательств в поддержку использования данного препарата, применение амантадина крайне ограничено. Требуется больше исследований, чтобы определить противопоказания 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 зависимости от формы выпуска

препарата достигается от 2 до 14 часов. Период полувыведения в зависимости от формы выпуска составляет от 1 до 14,7 часов. Препарат метаболизируется в печени путем деацетилирования, деметилирования при участии цитохрома P450. При приеме внутрь в крови обнаруживаются два основных метаболита – деацетилдилтиазем и дезметилдилтиазем. Выводится дилтиазем ЖКТ (65%) и почками (35%) [4]. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) (дилтиазем, нифедипин, нимодипин, верапамил) имеют важные показания при сердечно-сосудистых заболеваниях. В обзоре литературы приведены данные, которые свидетельствуют о клинической эффективности БКК в отношении лечения АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [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 обзора, 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 S. Alabed и соавт. [10], положительные эффекты баклофена, прогабида, вальпроата натрия или ТНПР (тетрагидроизооксазолпиридинола) являются недостаточно убедительными. Любые возможные преимущества препаратов могут быть нивелированы их НР, такими как атаксия, седация. Данные ЛС рекомендуется использовать в крайних случаях, а ТНПР вообще не рекомендуется. Основываясь на слабых и бесперспективных данных о положительных эффектах и известных НР агонистов ГАМК, авторы полагают, что обозреваемые ЛС не являются перспективными кандидатами для будущих исследований [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 рефлексы, что приводит к снижению мышечного напряжения и обезболивающему эффекту. Почти полностью всасывается из ЖКТ. На 30% связывается с белками. 15% препарата биотрансформируется в печени путем дезаминирования. Преимущественно выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов [5]. По результатам исследования Nair N.P. Vasavan и соавт.

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 J.Gerlach и соавт. 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 R.M.Stewart и соавт. [43] 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 является производным ГАМК, но может влиять на несколько аспектов нейротрансмиттерных систем. По-видимому, он влияет на холинергическую, серотонинергическую, норадренергическую и глутаматергическую системы. В некоторых отчетах было отмечено улучшение симптомов ТД на фоне приема пирацетама [28]. В исследовании I.Libov и соавт. у 40 пациентов с АП-индуцированной ТД на терапии пирацетамом в дозе 4 800 мг/сут в течение 4 недель в сравнении с группой плацебо отмечалось улучшение результатов по шкале ESRS (шкала экстрапирамидных симптомов) [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 является противосудорожным препаратом. Один из предполагаемых механизмов основан на связывании с гликопротеином синаптических везикул SV2A, ингибирующий его высвобождение. S.W.Woods и соавт. исследовали влияние леветирацетама в дозе 500–3 000 мг/сут у 50 пациентов с АП-индуцированной ТД в течение 12 недель по сравнению с группой плацебо. По результатам оценки выраженности ЭПС, проведенной с использованием шкалы AIMS, была отмечена редукция баллов на 39,1% в группе пациентов, принимавших леветирацетам, от исходных показателей. Однако следует отметить, что 9 пациентов в группе, получавшей леветирацетам, и 5 пациентов, получавших плацебо, выбыли из-за ухудшения психического состояния в виде дезориентации и других НР [49]. По-видимому, леветирацетам оказывает значимое влияние на проявления 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 галоперидолом. Есть также свидетельства того, что стриатальная функция головного мозга координируется, как холинергической, так и

дофаминергической системами [28]. Также существует мнение, что длительная АП-терапия может также вызвать повышение образования высокоактивных атомов и химических групп (цитотоксических свободных радикалов), которые могут повредить определенные клетки в мозге, что в свою очередь, может способствовать развитию ТД [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 Aho.I.Tammenmaa и соавт. [45] недостаточно данных об эффективности холинергических препаратов для лечения АП-индуцированной ТД, чтобы рекомендовать их применение [37, 45].

Галантамин является неселективным холиномиетиком. По результатам исследования S.N.Caroff и соавт. в группе пациентов, принимавших галантамин для лечения АП-индуцированной ТД, показатели по шкале AIMS были ниже, чем в группе плацебо, но не статистически значимыми. При оценке динамики выраженности ЭПС по шкале Симпсона-Агнуса у пациентов, принимавших галантамин, были выявлены статистически значимые изменения [14]. Руководство Ассоциации американских неврологов (AAN) считает, что галантамин вряд ли будет эффективным при лечении АП-индуцированной ТД [28].

Препараты, действующие на никотиновые рецепторы

Было отмечено, что длительное применение никотина мышами или крысами на терапии галоперидолом, уменьшало выраженность АП-индуцированной ТД [34].

Варениклин. По результатам исследования M.Quik и соавт. [35] общий агонист ацетилхолиновых никотиновых рецепторов варениклин уменьшал выраженность симптомов АП-индуцированной ТД в большей степени (90%), чем никотин (50%), возможно, из-за взаимодействия с 5-НТЗ рецепторами [34, 35].

Препараты, действующие на мускариновые рецепторы

Из-за тесной взаимосвязи между дофаминергической и холинергической системой в базальных ганглиях были проведены исследования, изучающие препараты, действующие на мускариновые рецепторы. Эти препараты не были эффективны в отношении лечения АП-индуцированной ТД, и, кроме того, приводили к НР, включая когнитивный дефицит, сухость во рту, нарушения мочеиспускания, запоры и другие. Некоторые исследования также показали, что блокаторы мускариновых рецепторов вызывают ухудшение ТД и, следовательно, не будут полезны [34].

Пилокарпин и атропин. В исследовании N.M.Rupniak и соавт. установлено ухудшение

симптомов галоперидол-индуцированной ТД на фоне терапии пилокарпином у крыс, в то же время на фоне терапии атропином, симптомы уменьшались [39].

Антихолинергические препараты

Для лечения и профилактики ЭПС назначают антихолинергические препараты, такие как бензтропин, проциклидин, бипериден и тригексифенидил. Имеются данные об их эффективности при лечении АП-индуцированного паркинсонизма и острой дискинезии [22]. В отношении лечения акатизии доказательства более ограничены [31]. Некоторые исследования предполагают, что антихолинергические препараты могут усиливать симптомы ТД [16, 20, 26]. Одним из первых шагов в лечении АП-индуцированной ТД должно быть постепенное прекращение приема любых антихолинергических препаратов, так как они могут ухудшить текущие симптомы [34]. Было отмечено, что симптомы улучшаются у 60% людей с ТД после прекращения приема антихолинергических препаратов [48].

Другие препараты

Оксибат натрия (alcover) представляет собой натриевую соль γ -гидрокси-масляной 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, ацетилхолин и эндорфин. ГНВ обладает низкой аффинностью с рецепторами ГАМК подтипа В (GABA_B) и высокой с ГНВ-специфичными рецепторами. Оба типа рецепторов связаны с G-белком [25]. А.М.Д'Ариго и соавт. 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 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].

ВСАА. Аминокислоты с разветвленной цепью (ВСАА) представляют собой комплекс лейцина, изолейцина и валина, которые входят в число девяти незаменимых аминокислот организма человека. ВСАА снижают плазменную концентрацию ароматических аминокислот, включая тирозин, предшественника дофамина [28]. По результатам исследования М.А.Ричардсона и соавт. на фоне лечения ВСАА 3 раза в день, через 2 недели наблюдалось улучшение симптомов ТД от 40% до 65% у 5 из 6 подростков [38]. Данные ограничены одной группой исследователей, а также размеры выборки были небольшими; следовательно, нет достаточных доказательств поддерживать использование ВСАА в лечении АП-индуцированной ТД [28].

Пропранолол является антагонистом β_1 и β_2 рецепторов и оказывает мембраностабилизирующее действие. Препарат накапливается в головном мозге, легочной ткани, сердце, почках, проникает через плацентарный барьер, грудное молоко. На 99% подвергается глюкуронированию в печени. Выводится с желчью в кишечник, где деглюкуронируется и реабсорбируется. Экскретируется почками в виде метаболитов [7]. J.M.Hatcher-Martin и соавт. провели исследование, по результатам которого у 47 пациентов (63%) наблюдалось улучшение симптомов ТД на фоне лечения пропранололом в дозе 69 мг. Таким образом, отмечается, что низкие дозы пропранолола, по-видимому, имеют благоприятный клинический эффект у пациентов с легкой степенью тяжести АП-индуцированной ТД [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, вальбеназин и дейтетрабеназин [37].

Ботулинотерапия

Ботулинический нейротоксин получают из бактерий *Clostridium*. Он действует на пресинаптические везикулы, чтобы уменьшить синаптическую передачу, в том числе нервно-мышечную передачу ацетилхолина, таким образом, происходит очаговое ослабление мышц [28]. В исследовании С.В.Слотема и соавт. у пациентов с АП-индуцированной ТД на фоне терапии ботулотоксином типа А в течение 3 месяцев наблюдалось статистически значимое снижение показателей шкалы AIMS [41]. А.Рарпорт и соавт. [36] в своем исследовании продемонстрировали значительное улучшение симптомов 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 плацебо-контролируемых рандомизированных исследований [30]. По результатам исследования Л.А.Хубларовой и соавт. на фоне терапии ботулотоксином у пациентов с АП-индуцированной ТД отмечалось улучшение качества жизни пациентов, проявляющееся в снижении выраженности симптомов ТД, оцениваемых по шкале AIMS, шкале Симпсона-Агнуса [3].

Электросудорожная терапия

N.Yasui-Furukori и соавт. [50] в своем исследовании показали, что у более 50% пациентов с АП-индуцированной ТД на фоне ЭСТ (электросудорожной терапии) отмечено улучшение по шкале AIMS в сравнении с исходным уровнем до вмешательства [30, 50]. На данный момент мало доказательств, подтверждающих использование ЭСТ в виду

отсутствия плацебо-контролируемых рандомизированных исследований [30].

Глубокая стимуляция мозга

Существует ограниченное количество доказательств использования глубокой стимуляции мозга (DBS) 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 является ТД, при которой малоэффективна фармакологическая терапия, а также инвалидизация вследствие гиперкинезов при недостаточной эффективности ботулинотерапии адекватными дозами. У большинства пациентов электростимуляция GPi-DBS обеспечивает снижение тяжести симптомов ТД более чем на 50%. При этом клинический эффект часто разви-

вается постепенно, в течение нескольких недель, месяцев [2].

Заключение

АП-индуцированная ТД является наиболее часто встречающейся НР при приеме АП, которая влечет за собой существенное снижение качества жизни пациентов. Учитывая достаточно высокую частоту ее возникновения, подбор рациональной персонализированной терапии чрезвычайно актуален. Несмотря на наличие проведенных исследований по всему миру, список препаратов для лечения АП-индуцированной ТД с доказанной эффективностью критически мал. Более того, учитывая такое ограниченное количество препаратов, не все из них зарегистрированы на территории РФ, либо они применяются off-label.

Комментарий авторов: не все указанные препараты зарегистрированы на территории РФ.

ЛИТЕРАТУРА

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. Т. 11, № 4. С. 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., Bhoopali 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, N 9. P. 877–880
13. Brasic J.R. Tardive Dyskinesia // Medscape. 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, N 3. P. 410–415.
15. Cates M., Lusk K., Wells B.G. Are calcium-channel blockers effective in the treatment of tardive dyskinesia? // Ann Pharmacother. 1993. Vol. 27, N 2. P. 191–196.
16. Chouinard G., De Montigny C., Annable L. Tardive dyskinesia and antiparkinsonian medication // Am. J. Psychiatry. 1979. Vol. 136. N 2. P. 228–229.
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. N 5. P.194–196
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. N 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. N 1. P. 1–7.
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.
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
24. Husain I., Zameer S., Madaan T., Minhaj A., Ahmad W., Iqubal A., Ali A., Najmi A.K. Exploring the multifaceted neuroprotective actions of Emblica officinalis (Amla): a review // Metab. Brain Dis. 2019. Vol. 34. N 4. P. 957–965.
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. N 1. P. 63–80.
26. Klawans H.L., Rubovits R. Effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. 1974. Vol. 37. N 8. P. 941–947.
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. N 389. P. 48–54.
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.
31. Miller C.H., Fleischhacker W.W. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia // Drug Saf. 2000. Vol. 22. N 1. P. 73–81.
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-Psychophar-

- macol. *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.
 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, N 3. P. 357–369.
 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, N 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)15:23.0.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, N 6. P. 388–399
 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, N 1. P. 92–96.
 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, N 2-3. P. 226–230.
 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.
 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, N 3. P. 743–745.
 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 GABAmimetic 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, N 2. P. 233–248.
 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: A retrospective 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

ЛЕЧЕНИЕ АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

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

Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных E-Library, PubMed, Web of Science, Springer, используя ключевые слова и комбинированные поиски слов, за последнее десятилетие. Рассмотрены препараты из групп ингибиторов VMAT2, бензодиазепинов, антиоксидантов, непсихотических катехоламинергических препаратов, блокаторов кальциевых каналов, агонистов ГАМК, холиномиметиков, антихолинергических препаратов, а также

применение таких методик как ботулинотерапия, электросудорожная терапия, глубокая стимуляция мозга. Для лечения антипсихотик-индуцированной ТД имеется лишь небольшое количество препаратов с доказанной эффективностью, и не все из них зарегистрированы на территории РФ, либо они применяются off-label.

Ключевые слова: тардивная дискинезия, антипсихотики, психофармакотерапия.

TREATMENT OF ANTIPSYCHOTIC-INDUCED TARDIVE DISKINESIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

E.E. Vaiman, N.A. Shneider, R.F. Nasyrova

The search of full-text publications in Russian and English over the past decade was conducted in the databases E-Library, PubMed, Web of Science, Springer, using keywords and combined word searches. Drugs from the groups of VMAT2 inhibitors, benzodiazepines, antioxidants, non-psychotic catecholaminergic drugs, calcium channel blockers, GABA agonists, cholinomimetics, anticholinergic drugs, as well as the use of

such methods as botulinum therapy, electroconvulsive therapy, deep brain stimulation are considered. There are only a small number of drugs with proven effectiveness for the treatment of antipsychotic-induced TD, and not all of them are registered in the Russian Federation, or they are used off-label.

Key words: tardive dyskinesia, antipsychotics, psychopharmacotherapy

Вайман Елена Эдуардовна – невролог, младший научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева; e-mail: vaimanelenadoc@gmail.com

Шнайдер Наталья Алексеевна – невролог, д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева; e-mail: nataliashnaunder@gmail.com

Насырова Регина Фаритовна – психиатр, клинический фармаколог, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева; e-mail: nreginaf77@gmail.com