

Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия как серьезная нежелательная реакция при психофармакотерапии шизофрении

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Шизофрения — социально значимое расстройство с высокой распространенностью среди лиц молодого и среднего возраста. Нарушения движения, или экстрапирамидный синдром, относятся к потенциально обратимым антипсихотик-индуцированным нежелательным реакциям (НР), которые стигматизируют больных и ухудшают качество жизни. Поздняя (тардивная) дискинезия (ТД) — неврологическая НР со стороны экстрапирамидной системы, сопровождающаяся аномальными непроизвольными неритмичными хореоформными или атетоидными движениями (гиперкинезами), возникающими во время длительного приема антипсихотиков. Выделяют обратимую и персистирующую формы ТД.

В статье анализируются распространенность и предикторы ТД, а также вопросы ее диагностики.

Ключевые слова: антипсихотики; шизофрения; нежелательная реакция; экстрапирамидный синдром; тардивная дискинезия; предикторы; распространенность; диагностика.

Контакты: Елена Эдуардовна Вайман; vaimanelenadoc@gmail.com

Для ссылки: Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия как серьезная нежелательная реакция при психофармакотерапии шизофрении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):4–13.

Antipsychotic-induced tardive dyskinesia as a serious adverse effect in the psychopharmacotherapy of schizophrenia

Vaiman E.E., Shnayder N.A., Neznanov N.G., Nasyrova R.F.

*V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019*

Schizophrenia is a socially significant disorder with a high prevalence among young and middle-aged people. Movement disorders, or extrapyramidal syndrome, are potentially reversible antipsychotic-induced adverse effects (AEs) that stigmatize patients and worsen quality of life. Tardive dyskinesia (TD) is a neurological AE in the extrapyramidal system, which is accompanied by abnormal involuntary non-rhythmic choreiform or athetoid movements (hyperkineses) that occur during the long-term use of antipsychotics. The reversible and persistent forms of TD are identified.

The article analyzes the prevalence and predictors of TD, as well as the issues of its diagnosis.

Keywords: antipsychotics, schizophrenia; adverse effect; extrapyramidal syndrome; tardive dyskinesia; predictors, prevalence, diagnosis.

Contact: Elena Eduardovna Vaiman; vaimanelenadoc@gmail.com

For reference: Vaiman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. 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

Шизофрения — социально значимое расстройство с высокой распространенностью среди лиц молодого и среднего возраста, сопровождающееся стигматизацией и низкой приверженностью пациентов фармакотерапии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается около 500 млн больных с психическими расстройствами, из которых около 50 млн страдают шизофренией [1]. Шизофрения занимает лидирующее место по распространенности, прогрессивности и тяжести социальных последствий среди психических расстройств [2]. По данным В.Э. Пашковского и соавт. [3], наиболее высока частота параноидной шизофрении. Несмотря на расширение спектра

лекарственных средств (ЛС) для лечения шизофрении, в реальной клинической практике основными ЛС являются антипсихотики (АП), которые эффективны в отношении позитивных и негативных симптомов расстройства, улучшают долгосрочный прогноз. Эти ЛС подразделяются на АП первой генерации (АП I, типичные): галоперидол, аминазин, алимемазин и т. д. и АП второй генерации (АП II, атипичные): клозапин, рисперидон, амисульприд, ziprasidon, оланзапин и т. д.

Первым АП был хлорпромазин (аминазин), синтезированный в 1950 г., который использовался как антигистаминное средство при лечении шизофрении. Начиная с 1958 г.

Таблица 1. Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи «лекарство — НР»

Вопрос	Да	Нет	Неизвестно
1. Были ли ранее достоверные сообщения об этой НР?	+1	0	0
2. НР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3. Улучшилось ли состояние больного (проявления НР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4. Возобновились ли НР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5. Есть ли еще причины (кроме подозреваемого ЛС), которые могли вызвать НР?	-1	+2	0
6. Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в токсических концентрациях?	+1	0	0
7. Была ли НР более тяжелой после увеличения дозы ЛС и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8. Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное ЛС во время предыдущих его приемов?	+1	0	0
9. Была ли НР подтверждена объективно?	+1	0	0
10. Отмечалось ли повторение НР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Примечание. Степень достоверности взаимосвязи «лекарство — НР» при ответах на 10 вопросов: определенная — 9 баллов и более; вероятная — 5–8 баллов; возможная — 1–4 балла; сомнительная — 0 баллов.

синтезированы АП 1-го поколения: галоперидол, тиопроперазин, трифлуоперазин и др. Поскольку АП не только обладали антипсихотическим эффектом, но и вызывали нежелательные реакции (НР), в частности неврологические (экстрапирамидные) расстройства, эту группу ЛС называли «нейролептики». Считалось, что выраженность и частота развития экстрапирамидных НР прямо пропорциональны терапевтическому действию АП. Однако при появлении АП II (клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол, амисульприд, zipрасидон и др.), которые являлись причиной неврологических НР значительно реже, прежние понимание термина «нейролептик» было поставлено под сомнение. В настоящее время для указанных ЛС как 1-го, так и 2-го поколения наиболее уместен термин «антипсихотики» [4]. Тем не менее низкая приверженность больных шизофренией регулярному и длительному (не менее 3 мес) применению АП на ранних стадиях заболевания в большинстве случаев объясняется развитием НР, а отказ от продолжения лечения из-за НР провоцирует обострение психического расстройства [4]. Антипсихотическое действие рассматриваемых ЛС обусловлено блокадой D₂-дофаминовых рецепторов в мезолимбической, мезокортикальной и тубероинфундибулярной областях мозга, отвечающих за неврологические и нейроэндокринные эффекты [5].

Нарушения движения, или экстрапирамидный синдром (ЭПС), — потенциально обратимая АП-индуцированная НР, которая стигматизирует больных и ухудшает качество их жизни [6]. ЭПС встречается более чем в 60% случаев при терапии АП I [5]. Результаты метаанализа клинических исследований показывают, что общая частота ЭПС при назначении всех АП II на 30–50% ниже, чем при использовании АП I [7].

Дефиниция АП-индуцированных негативных эффектов

«Нежелательная побочная реакция» — это любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция,

возникающая при использовании ЛС в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики. «Нежелательные лекарственные явления» (НЯ) — любые неблагоприятные с медицинской точки зрения проявления, которые возникают во время приема ЛС, но которые не обязательно имеют причинно-следственную связь с этим лечением. НЯ могут совпадать по времени с приемом ЛС [8].

Различают *серьезные* НР, вызванные применением ЛС, приведшие к смерти, врожденным аномалиям или врожденным порокам развития (ВПР) либо представляющие угрозу жизни, требующие госпитализации или приведшие к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности [9], и *несерьезные* НР (все остальные). Согласно приказу Минздрава России от 26 августа 2010 г. №757н¹, все сообщения о НР (серьезных и непредвиденных НР) направляются в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития не позднее чем через 10 календарных дней с момента, когда стала известна соответствующая информация. Однако до настоящего времени поверхностное отношение практикующих врачей к несерьезным, как они считают, НР и их несвоевременная диагностика и регистрация приводят к росту заболеваемости и ухудшению качества жизни пациентов. Подавляющее большинство врачей оценивают частоту развития НР как «редко» и «очень редко» (59,6 и 19,6%). Среди причин, по которым врачи не сообщают о развитии НР по установленному в Российской Федерации регламенту, наиболее частой является «нехватка времени» (35,9%) и «незнание, куда и как отправить информацию» (23,7%) [10].

Определение степени достоверности причинно-следственной связи НР с ЛС является чрезвычайно важным этапом оценки сообщений о НР, которая проводится с 80-х годов прошлого столетия в национальных и региональных центрах по контролю безопасности лекарств во многих странах мира [8, 11, 12] и предполагает осуществление дифференциальной диагностики с целью получения доказа-

¹Редакция Федерального закона от 28 декабря 2017 г. №425-ФЗ. Собрание законодательства Российской Федерации. 2018. №1, Ст. 9.

Таблица 2. Системные НР при приеме АП

Система органов	НР	Источник
ЦНС	Острая (ранняя) дистония, ТД	T.S. Stroup и N. Gray, 2018 [13], T.R. Barnes и M.A. McPhillips, 1998 [14]
	Акатизия	T.R. Barnes и M.A. McPhillips, 1998 [14]
	Злокачественный нейролептический синдром	T. Korchia и соавт., 2018 [15]
	Когнитивные нарушения	J. John и соавт., 2016 [16]
	Сонливость	T.S. Stroup и N. Gray, 2018 [13]
	Спутанность сознания; судороги	S. Alabed и соавт., 2018 [17]
	Сексуальная дисфункция	T.S. Stroup и N. Gray, 2018 [13]
	Нейролептическая депрессия	И.М. Рыженко, 2003 [18]
ССС	Нарушение сердечной проводимости	И.М. Рыженко, 2003 [18], C.U. Correll и соавт., 2018 [19]
	Фибрилляция предсердий	G. D'Urso и соавт., 2018 [20]
	Артериальная гипотензия/гипертензия	K.A. Parks и соавт., 2018 [21]
	Миокардит	T.S. Stroup и N. Gray, 2018 [13]
ЖКТ	Сухость во рту	T.S. Stroup и N. Gray, 2018 [13]
	Диспептические расстройства, запор, токсический гепатит	И.М. Рыженко, 2003 [18]
Орган зрения	Пигментная ретинопатия, катаракта	И.М. Рыженко, 2003 [18]
Система кроветворения	Лейкопения/нейтропения	И.М. Рыженко, 2003 [18], J.M. Alvir и соавт., 1993 [22]
	Тромбоцитопения, анемия, склонность к тромбозам (тромбофилия)	И.М. Рыженко, 2003 [18]
Эндокринные	Гипергликемия	S. Mohapatra, 2016 [23]
	Гиперпролактинемия	G. Guler и соавт., 2018 [24]
	Снижение уровня тестостерона у мужчин	И.М. Рыженко, 2003 [18]
	Аменорея, олигоменорея, галакторея, гинекомастия, бесплодие	G. Guler и соавт., 2018 [24]
	Увеличение массы тела	T.S. Stroup и N. Gray, 2018 [13]
	Гипотермия/гипертермия	И.М. Рыженко, 2003 [18]
	Остеопороз	M. Raffin и соавт., 2018 [25]
Мочевыделительная система	Затрудненное мочеиспускание, недержание мочи	И.М. Рыженко, 2003 [18]
Водно-солевой баланс	Периферические отеки	И.М. Рыженко, 2003 [18]
Кожа и ее дериваты	Фотосенсибилизация, буллезный дерматит, пигментация	И.М. Рыженко, 2003 [18]

тельств причастности конкретного ЛС к возникшим у больного осложнениям [8].

Для выявления причинно-следственной связи между приемом ЛС, включая АП, и развитием НР в большинстве лечебных учреждений используется шкала Наранжо (табл. 1). Эта система критериев, состоящая из 10 вопросов, разработана в 70-е годы XX в. Результаты классифицируются как «определенные», «вероятные», «возможные» и «сомнительные».

Оценка степени достоверности причинно-следственной связи «лекарство — НР» чрезвычайно важна при подготовке предложений для принятия административных решений: внесение дополнительной информации в инструкции по применению, рекомендации по ограничению применения, доз, показаний или запрещение применения ЛС [8]. Таким образом, при принятии решений в первую очередь учитываются категории «определенные» (что бывает относительно редко) и «вероятные» НР, а категории «возможные» и «сомнительные» исключаются. В случае рассмотрения новых ЛС может применяться и категория «возможные» НР, поскольку в этой ситуации на первый план выходит то, что наблюдаемая НР является новой [8].

Характеристика АП-индуцированных НР

На фоне приема АП (как в первые недели терапии, так и длительного) возможно развитие НР со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органа зрения, систем кроветворения, эндокринной, мочевыделительной, водно-солевого баланса и кожи и др. (табл. 2).

Особую тревогу вызывают НР со стороны ЦНС, среди которых наиболее частым и трудноуправляемым является ЭПС. Американская психиатрическая ассоциация рекомендует контролировать появление первых признаков АП-индуцированного ЭПС, в частности tardive dyskinesia (ТД), у пациентов с шизофренией каждые 3–12 мес в зависимости от индивидуальных (персональных) факторов риска самого пациента и типа назначенного АП. Стандарты включают терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) каждые 6 мес при применении АП I и каждые 12 мес при применении АП II. Частота ТЛМ в рамках скрининга ТД увеличивается в 2 раза у пожилых пациентов и пациентов с ранней дискинезией (непроизвольными движениями при приеме стартовых доз АП). Эти рекомендации, вероят-

Таблица 3. Симптомы антипсихотик-индуцированной ТД ([5] в модификации Е.Э. Вайман и соавт.)

Часть тела	Симптом
Язык	Волнообразные (червеобразные) движения (ранний признак); скручивание, 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
Лицо	Гримасничание, блефароклонус, блефароспазм, нерегулярное поднятие бровей, нахмуривание
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	Перекалывание ноги на ногу, притоптывание, атетоз больших пальцев, ротация в колене, выворачивание стопы наружу/вовнутрь, топающие движения ногами

но, разумны для большинства пациентов, получающих АП, независимо от диагноза [6].

Дефиниция и факторы риска ТД

У лиц, принимающих АП, может развиться как острая, так и поздняя дискинезия (ТД) [26]. *Поздняя ТД* — неврологическая НР со стороны экстрапирамидной системы, сопровождающаяся аномальными непроизвольными неритмичными хореоформными или атетодными движениями (гиперкинезами), возникающими во время приема АП или в течение 4 нед после их отмены и сохраняющимися как минимум 4 нед после дебюта ТД. В гиперкинезы при ТД вовлекаются мышцы языка, губ, лица, ротоглотки, шеи, пальцев кистей, туловища (табл. 3) [26].

Термин «*поздняя дискинезия*» первое время использовался наряду с термином «*ротолицевая дискинезия*», пока не было установлено, что проявления поздних дискинезий ограничиваются не только мимической мускулатурой, хотя чаще регистрируются именно в области лица [5]. В настоящее время *под ТД понимают любой гиперкинез, если он удовлетворяет двум основным критериям: 1) возникает вследствие длительного приема АП; 2) стойко сохраняется после отмены АП* [27]. Диагноз АП-индуцированной ТД обычно требует использования АП не менее 3 мес, а у пациентов старше 60 лет — не менее 1 мес [26].

Выделяют обратимую и персистирующую формы ТД. Обратимая форма ТД характеризуется полным регрессом гиперкинеза в течение нескольких месяцев или лет, персистирующая форма имеет более стойкое течение [28].

Особенно часто ТД развивается у пациентов с шизофренией, шизоаффективным или биполярным расстройствами, длительно принимающих АП. Но иногда ТД диаг-

ностируется и у других пациентов, например с фетальным алкогольным синдромом, нарушениями психомоторного развития и ВПР головного мозга, которые подвержены ТД даже на фоне монотерапии АП [26]. Как правило, ТД дебютирует через 2 мес после приема АП и сохраняется на протяжении 4–6 мес после их отмены [29], однако ТД может возникать и через несколько месяцев — несколько лет после начала приема АП [6].

Факторами риска ТД являются: пожилой возраст (пик заболеваемости приходится на 6–7-е десятилетие жизни) [28]; женский пол (в 25 раз чаще, чем у мужчин); раса и этнос (чаще у афроамериканцев) [6]; генетические факторы [30–32]; длительный прием АП; использование АП с дозированным высвобождением (депо) [31]; эмоциональные расстройства; когнитивные нарушения; алкогольная зависимость; зависимость от психоактивных веществ; курение; использование литиевых или противопаркинсонических ЛС; раннее появление АП-индуцированного ЭПС; сопутствующие заболевания (сахарный диабет и инфекции, вызванные ВИЧ) [6, 26].

ТД может развиваться у любого человека в любом возрасте при приеме АП [26]. Так, предполагается, что у молодых людей и подростков мужского пола чаще возникают острые дистонические реакции, в то время как пожилой возраст и женский пол в большей степени ассоциированы с поздней дискинезией и ригидной формой синдрома лекарственно-индуцированного паркинсонизма. Существенную роль в развитии ТД играют наследственная отягощенность по экстрапирамидным и психическим заболеваниям [31], а также предыдущая история низкой переносимости терапии АП [5] и неблагоприятный фармакогенетический профиль («медленный метаболизатор») для АП с печеночным и преимущественно печеночным путем метаболизма [32].

Таблица 4. Частота АП-индуцированной ТД в мире

Регион	Страна	Год	Частота, %	Выборка, n	Источник
Европа	Российская Федерация	2015	Мужчины – 62,0; женщины – 38,0	180 (128 мужчин и 52 женщины)	Е.Г. Корнетова и соавт., 2015 [1]
		2013	13,0	70	L.K. Hansen и соавт., 2013 [41]
		1997	51,0	100	O.A. Andreassen и соавт., 1997 [42]
		1998	20,0	Нет данных	C. Kelly и соавт., 1998 [43]
	Великобритания	2000	41,5	53	L. Krabbendam и соавт., 2000 [44]
		2009	52,0	87	C.L. Mentzel и соавт., 2017 [45]
		2017	3,7	821	T.Q. Mentzel и соавт., 2017 [46]
	Нидерланды	2016	24,0 (АП I – 32,0; АП II – 13,0)	Нет данных	A.S. Seigneurie и соавт., 2016 [47]
		2006	11,8	93	S. Gebhardt и соавт., 2006 [48]
		1995	12,7	270	C.H. Miller и соавт., 1995 [49]
	Германия	2005	19,0	1745	R. Tomasi и соавт., 2005 [50]
		2015	5,8	265	M. Garcia-Amador и соавт., 2015 [51]
		2016	44,4	72	M. Parksepp и соавт., 2016 [52]
	Испания	2014	16,4	573	T. Szafranski, 2014 [53]
		1994	Начало терапии – 30,2; через 5 лет – 36,5; через 10 лет – 31,7	63	G. Gardos и соавт., 1994 [54]
		2008	Через 6 мес – 6,12; через 1 год – 15,3	98	K. Latalova, 2008 [55]
Азия	Китай	2002	40,6	Нет данных	S.A. Chong и соавт., 2002 [56]
		2014	44,5	584	M. Ye и соавт., 2014 [57]
		2014	4,1	413	C.R. Li и соавт., 2009 [58]
	Гонконг	2014	18,7	75	Y.T. Xiang и соавт., 2014 [59]
		2014	8,6	1046	Y.T. Xiang и соавт., 2014 [59]
	Япония	2009	3,69	101	C.R. Li и соавт., 2009 [58]
		2014	7,1	238	Y.T. Xiang и соавт., 2014 [59]
		2002	29,0	Нет данных	S.A. Chong и соавт., 2002 [56]
	Малайзия	2009	20,3	227	C.L. Go и соавт., 2009 [60]
		2004	28,7	334	T. Bhatia и соавт., 2004 [61]
		2014	26,4	160	R.M. Achalia и соавт., 2014 [62]
	Филиппины	2017	10,6	170	T.M. Rajan и соавт., 2018 [63]
		2018	0,57	Нет данных	N. Desai и соавт., 2018 [64]
		1991	27,6	514	C.H. Tan и L.K. Tay, 1991 [65]
	Сингапур	2014	4,0	150	Y.T. Xiang и соавт., 2014 [59]
		2018	Мужчины – 1,21; женщины – 0,57	180	U. Asif и соавт., 2018 [66]
		2004	40,4	151	T. Bhatia и соавт., 2004 [61]
	Пакистан	2007	Мужчины – 11,1; женщины – 18,2	Мужчины – 63; женщины – 44	V. Lerner и соавт., 2007 [67]
		2007	5,9	151	A. Osman и соавт., 2007 [68]
		1996	20,0	61	M.H. El-DeFrawi и соавт., 1996 [69]
Северная Америка	США	2011	Рисперидон: через 1 год – 5,3; через 2 года – 7,2; оланзапин: через 1 год – 6,7; через 2 года – 11,1	207	M.G. Woerner и соавт., 2011 [70]
		2010	19,7	401	S.W. Woods и соавт., 2010 [71]
		2013	3,2	158	Y. Lee и соавт., 2013 [72]
	Канада	2013	5,9	268	J. Coplan и соавт., 2013 [73]
		2014	44,5	584	M. Ye и соавт., 2014 [57]
		2013	1,2–8,9	259	D.M. Blumberg и соавт., 2013 [74]

Регион	Страна	Год	Частота, %	Выборка, n	Источник
Южная Америка	Бразилия Кюрасао	2004	16,7	91	J. de Jesus Mari и соавт., 2004 [75]
		2006	10,2	Нет данных	P.N. van Harten и соавт., 2006 [76]
Океания	Австралия Новая Зеландия	2004	11,5	78	P. Sachdev, 2004 [77]
		2016	АП I – 38,0; АП II – 3,0	Нет данных	A. O'Brien, 2016 [38]
Африка	Эфиопия Тунис Кения Нигерия	2014	4,2	361	T. Shibre и соавт., 2015 [78]
		2013	35,0	157	I. Sejl и соавт., 2013 [79]
		2002	11,9	202	N. Gate и соавт., 2002 [80]
		1987	37	70	O. Gureje, 1987 [81]
	Марокко Страны Южной Африки	1989	27	137	O. Gureje, 1989 [82]
		1988	20,5	200	D. Moussaoui и соавт., 1988 [83]
		1984 1987	17 31	278 Нет данных	T.J. Holden и соавт., 1984 [84] T.J. Holden, 1987 [85]

Частота ТД

По данным L.J. Cloud и соавт. [33], в последние годы возросло число пациентов, принимающих АП. В 2013 г. их было около 5 млн, и у 700 тыс. из них зарегистрирована ТД. В настоящее время невозможно предсказать, у кого из больных шизофренией возникнет дискинезия и в какой форме – ранняя или поздняя, легкая или тяжелая. Тем не менее частота ТД составляет 4–7% случаев в год в первые 5 лет применения АП I, этот показатель повышается у пациентов старше 55 лет и у больных с аффективными расстройствами [34].

D.F. Connog и соавт. [35] обнаружили, что у 5,9% детей и лиц молодого возраста (7 лет – 21 год), которые получали АП в течение 3 мес, возникла ТД. У пожилых пациентов, леченных АП на протяжении 3 мес, частота ТД оказалась выше – 29%, а у пациентов, длительно принимавших АП, она равнялась 26–67% [26]. D. Tarsy и соавт. [30] также показали, что у пожилых пациентов АП-индуцированная ТД встречалась чаще, чем у детей (32% против 7,6%).

D.E. Tenback и соавт. [36] продемонстрировали, что у больных шизофренией первого эпизода частота АП-индуцированной ТД составляет около 4% и нарастает по мере увеличения длительности расстройства и возраста, достигая 12% у больных моложе 30 лет на протяжении нескольких лет после дебюта шизофрении; 25% у пациентов 30–50 лет; 40% у пациентов 60 лет и старше. Эти данные отчасти сопоставимы с результатами, полученными в других исследованиях, в которых встречаемость ТД у больных шизофренией составляла около 5% через 1 год, 27% через 5 лет, 43% через 10 лет и 52% через 15 лет приема АП I [27, 37, 30]. Ряд авторов считает, что ТД наблюдается реже – у 15–30% больных шизофренией, получающих длительное лечение АП [26]. Это согласуется с данными о том, что риск развития ТД выше и составляет 7 и 23% через год приема АП II и АП I соответственно [27, 38]. В исследованиях S. Japno и соавт. [39] и A. O'Brien [38] встречаемость АП-индуцированной ТД у больных шизофренией достигала 32 и 53% соответственно. В России проблема ТД также имеет высокую социальную значимость в связи с тем, что около 70–80% больных шизофренией получают терапию АП I, которые вызывают ЭПС в 50–70% наблюдений (табл. 4) [4, 27, 31, 40].

Патогенез и особенности клинического течения ТД

Предположительно ТД возникает в результате усиления активности дофаминовых D₂-подобных рецепторов, расположенных на мембране нейронов мезокортиколимбической системы, в частности в экстрапирамидной или нигростриатной области (базальные ганглии и их проводящие пути) [27]. Однако до настоящего времени патогенез АП-индуцированной ТД неясен, хотя в фармакогенетических исследованиях показано, что особая роль здесь принадлежит генетическим факторам, которые могут быть основой предрасположенности к развитию ТД у многих пациентов с шизофренией [27, 32, 86].

Гиперкинезы при ТД обычно характеризуются как хореоатетодические, но обычно они являются комплексными, повторяющимися и достаточно скоординированными в отличие от типичных хореоформных гиперкинезов. Часто сам больной шизофренией игнорирует подобные нарушения, и первыми обращают на это внимание другие люди (члены семьи, коллеги) [5]. Гиперкинезы при ТД могут частично подавляться усилием пациента на короткое время [87]. У большинства пациентов с ТД после отмены АП наступает некоторое улучшение, но возможно временное усиление симптомов, после чего их выраженность уменьшается [87].

Диагностика ТД

Диагностика ТД основывается на оценке клинической картины; наличии длительного приема АП в анамнезе и на момент осмот-

ра пациента; результатах дополнительных методов диагностики, включая диагностические шкалы, лабораторные данные, в том числе ТЛМ и фармакогенетическое тестирование и, по показаниям в трудных или сомнительных клинических случаях или в исследовательских целях, компьютерную (КТ), магнитно-резонансную (МРТ), позитронно-эмиссионную (ПЭТ) томографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) головного мозга, а также протонную магнитно-резонансную спектроскопию (П-МРС) подкорковых ядер головного мозга.

Критерии Schooler–Kane обычно используются для выявления вероятной АП-индуцированной ТД и требуют соблюдения трех условий: 1) возникновение симптомов ТД при приеме АП не менее 3 мес; 2) наличие гиперкинезов в двух или более частях тела, если они легкой степени тяжести, или в одной области, если они умеренной — тяжелой степени и выявлены с помощью рейтинговой шкалы (например, Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS); 3) отсутствие других причин, которые могут провоцировать ТД [6].

Лабораторные исследования включают [26, 32, 88, 89]:

- клинический анализ крови (для исключения полицитемии);

- исследование уровня меди, цинка, церулоплазмينا в сыворотке крови и уровня меди в моче (с целью исключения дефицита сывороточного церулоплазмينا вследствие мутации гена *ATP7B*, ответственного за развитие болезни Вильсона—Коновалова);

- исследование уровня гормонов щитовидной железы в сыворотке крови (для исключения патологии щитовидной железы);

- исследование антител к *Treponema pallidum* в сыворотке крови (для дифференциальной диагностики с нейросифилисом);

- исследование ДНК и антител к ВИЧ (с целью исключения нейроСПИДа);

- ТЛМ АП в крови;

- фармакогенетическое исследование (носительство однонуклеотидных полиморфных аллельных вариантов генов, ответственных за фармакодинамику и фармакокинетику АП).

КТ и МРТ головного мозга выполняют при АП-индуцированной ТД без патологических структурных изменений для исключения другой патологии (нейродегенеративные заболевания, нейроинфекции, объемные образования) [26].

ПЭТ и ОФЭКТ головного мозга позволяют выявить у пациентов с ТД повышенный метаболизм глюкозы в бледном шаре и прецентральной извилине [26].

П-МРС подкорковых ядер головного мозга демонстрирует нейронные метаболические повреждения в левом линзовидном ядре (скорлупа и бледный шар) у пациентов с ТД [26].

Генетическое тестирование необходимо для исключения болезни Гентингтона, болезни Вильсона—Коновалова, наследственных дискинезий [87].

ТЛМ проводится для оценки уровня АП в крови и исключения их кумуляции до токсического уровня [88].

Фармакогенетическое исследование позволяет уточнить носительство мутаций генов *HSPG2*, *PPP6*, *MTNRI*, *SLC18A2*, *PIP5K2A* и *CNR1*, а также полиморфизмов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *PgP*, *CYP2D6* и др. и подтвердить генетическую предрасположенность к развитию АП-индуцированной ТД [32, 89–92].

Дифференциальная диагностика

АП-индуцированной ТД

В дифференциальной диагностике АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией важно участие не только психиатра, но и невролога, в задачи которого входит исключение альтернативных, фоновых или сопутствующих неврологических заболеваний, в том числе болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, болезни Вильсона—Коновалова, наследственных дискинезий, сенильной хорей, ревматической хорей (хорей Синденгама), коркобазальной дегенерации, эпилепсии Кожевникова, эпилепсии у взрослых с умственной отсталостью, эпилепсии у детей с умственной отсталостью, эссенциального тремора, лобной эпилепсии, ВИЧ-ассоциированной деменции, нейросифилиса, синдрома Туретта, антифосфолипидного синдрома, нейролупуса, расстройств пищевого поведения [26, 87].

Заключение

Несмотря на высокую частоту АП-индуцированной ТД у больных шизофренией как наиболее частого неврологического осложнения АП, остаются нерешенными вопросы: кто и каким образом должен проводить скрининг больных шизофренией на ТД (психиатр и/или невролог, клинический фармаколог), а также дифференциальную диагностику и терапию таких состояний? Современное развитие медицины диктует необходимость междисциплинарного подхода к профилактике, диагностике и коррекции ТД с участием смежных специалистов (неврологов, психиатров, клинических фармакологов, врачей клинической лабораторной диагностики, генетиков, радиологов) и более широкого использования достижений персонализированной медицины (в частности, фармакогенетики).

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнетова ЕГ, Семке АВ, Дмитриева ЕГ и др. Клинические и социальные факторы риска tardive dyskinesia у пациентов с шизофренией в процессе лечения антипсихотиками. Бюллетень сибирской медицины. 2015;14(1):32–9. [Kornetova EG, Semke AV, Dmitrieva EG, et al. Clinical and social risk factors of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2015;14(1):32–9. (In Russ.)].

2. Семке АВ, Федоренко ОЮ, Лобачева ОА и др. Клинические, эпидемиологические и биологические предпосылки адаптации больных шизофренией как основа персонализированного подхода к антипсихотической терапии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2015;(3):19–25. [Semke AV, Fedorenko OYu, Lobacheva OA, et al. Clinical, epidemiological and biological preconditions of adaptation of patients with schizophrenia as a basis for personified approach to antipsychotic

- therapy. *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii*. 2015;(3):19–25. (In Russ.)].
3. Пашковский ВЭ, Софронов АГ, Федоровский ИД и др. Взаимосвязь между психосоциальными показателями и показателями госпитализаций в психиатрический стационар больных параноидной шизофренией. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2017;(2): 48–53. [Pashkovskiy VE, Sofronov AG, Fedorovskiy ID, et al. The correlation between

- psychosocial characteristics and psychiatric hospital admission rates of patients with paranoid schizophrenia. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2017; (2):48–53. (In Russ.).
4. Мосолов СН. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. Русский медицинский журнал. 2004;12(10): 646–52. [Mosolov SN. Modern antipsychotic pharmacotherapy for schizophrenia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;12(10):646–52. (In Russ.).]
5. Ястребов ДВ. Экстрапирамидные расстройства, осложняющие проведение терапии антипсихотическими препаратами (современное понимание вопросов клиники, патогенеза и коррекции). Исследователь — практика. 2013;(1):36–44. [Yastrebov DV. Extrapyramidal disorders that complicate antipsychotic therapy (current understanding of clinical issues, pathogenesis and correction). *Issledovatel' — praktike*. 2013;(1):36–44. (In Russ.).]
6. Ward KM, 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.
7. Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict. *Psychol Med*. 2009 Oct; 39(10):1591–602. doi: 10.1017/S0033291709005455. Epub 2009 Apr 1.
8. Методические рекомендации по определению степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция—лекарство». Москва; 2008. [Methodical recommendations for determining the degree of reliability of the causal link «Adverse reaction—drug». Moscow; 2008.]
9. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». <http://docs.cntd.ru/document/902209774>. [Federal Law of 12 April 2010 №61-FL «On Circulation of Medicines». <http://docs.cntd.ru/document/902209774>.]
10. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Зырянов СК и др. Оценка знаний врачей о системе фармаконадзора. Уральский медицинский журнал. 2016;(4):142–4. [Bochanova EN, Shneider NA, Zyryanov SK, et al. Assessment of knowledge of physicians about pharmacovigilance system. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2016;(4):142–4. (In Russ.).]
11. Inmann WHW. Monitoring for drug safety. 2nd ed. Lancaster: MTP Press; 1986.
12. Karch FE, Lasagna L. Towards the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977 Mar;21(3):247–54.
13. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018 Oct;17(3): 341–356. doi: 10.1002/wps.20567.
14. Barnes TR, McPhillips MA. Novel antipsychotics, extrapyramidal side effects and tardive dyskinesia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998 Mar;13 Suppl 3:S49–57.
15. Korchia T, Blackman G, Cermolacce M, Richieri R. Neuroleptic malignant syndrome following reintroduction of an antipsychotic after overdose. *BMJ Case Rep*. 2018 Aug 3;2018. pii: bcr-2017-223922. doi: 10.1136/bcr-2017-223922.
16. John J, Bhatia T, Kukshal P, et al. Association study of MiRSNPs with schizophrenia, tardive dyskinesia and cognition. *Schizophr Res*. 2016 Jul;174(1-3):29–34. doi: 10.1016/j.schres.2016.03.031. Epub 2016 Apr 19.
17. Alabed S, Latifeh Y, Mohammad HA, Bergman H. Gamma-aminobutyric acid agonists for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 17;4: CD000203. doi: 10.1002/14651858.CD000203. pub4.
18. Рыженко ИМ. Побочные эффекты, связанные с особенностями применения антипсихотических средств. Провизор. 2003;(15). [Ryzhenko IM. Side effects associated with the use of antipsychotics. *Provizor*. 2003;(15). (In Russ.).] http://provisor.com.ua/archive/2003/N15/art_28.php?part_code=1&art_code=3771
19. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry*. 2018 Jun;17(2):149–160. doi: 10.1002/wps.20516.
20. D'Urso G, Anastasia A, Toscano E, et al. Aripiprazole-induced atrial fibrillation in a patient with concomitant risk factors. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2018 Oct;26(5):509–513. doi: 10.1037/pha0000219. Epub 2018 Jul 23.
21. Parks KA, Parks CG, Yost JP, et al. Acute blood pressure changes associated with antipsychotic administration to psychiatric inpatients. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018 Jul 19; 20(4). pii: 18m02299. doi: 10.4088/PCC.18m02299.
22. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*. 1993 Jul 15;329(3):162–7.
23. Mohapatra S. Successful management of tardive dyskinesia with tiapine and clonazepam in a patient of schizophrenia with type 2 diabetes mellitus. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016 May 31;14(2):218–20. doi: 10.9758/cpn.2016.14.2.218.
24. Guler G, Kutuk MO, Kara H. Amenorrhea as a Side Effect of Low Dose Aripiprazole: An Adolescent Case. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018 Aug 31;16(3):343–345. doi: 10.9758/cpn.2018.16.3.343.
25. Raffin M, Bonnot O, Giannitelli M, et al. Hormonal risk factors for osteoporosis: different profile among antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018 Nov 13. doi: 10.1089/cap.2017.0158. [Epub ahead of print]
26. Brasic JR. Tardive Dyskinesia. *Medscape*. <http://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview>
27. Федоренко ОЮ, Иванова СА, Семке АВ, Бохан НА. Тардивная дискинезия: успехи современной фармакогенетики. Современная терапия психических расстройств. 2017;(1):22–8. [Fedorenko OYu, Ivanova SA, Semke AV, Bokhan NA. Torsional dyskinesia: advances in modern pharmacogenetics. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistvo*. 2017;(1):22–8. (In Russ.).]
28. Левин ОС. Лекарственные дискинезии. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2014;(3):4–13. [Levin OS. Drug dyskinesia. *Sovremennaya terapiya v psikhiiatrii i nevrologii*. 2014;(3):4–13. (In Russ.).]
29. Salem H, Pigott T, Zhang XY, et al. Antipsychotic-induced Tardive dyskinesia: from biological basis to clinical management. *Expert Rev Neurother*. 2017 Sep;17(9):883–894. doi: 10.1080/14737175.2017.1361322. Epub 2017 Aug 3.
30. Tarsy D, Lungu C, Baldessarini RJ. 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.
31. Хубларова ЛА, Захаров ДВ, Михайлов ВА. Стратификация риска развития поздних лекарственных-индуцированных осложнений. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2017;(4):111–4. [Khublarova LA, Zakharov DV, Mikhailov VA. Stratification of the risk of developing tardive drug-induced complications. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2017;(4):111–4. (In Russ.).]
32. Насырова РФ, Шнайдер НА, Миронов КО и др. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(10(4)):88–93. [Nasyrova RF, Schnaider NA, Mironov KO, et al. Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;(10(4)): 88–93. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-88-93.
33. Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA. Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics*. 2014 Jan;11(1):166–76. doi: 10.1007/s13311-013-0222-5.
34. Шацберг А, Де Баттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. 248 с. [Shatsberg A, De Battista Ch. *Rukovodstvo po klinicheskoi psikhofarmakologii* [Guidelines in clinical psychopharmacology]. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 248 p.]
35. Connor DF, Fletcher KE, Wood JS. Neuroleptic-related dyskinesias in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2001 Dec;62(12): 967–74.
36. Tenback DE, van Harten PN. Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia. *Int Rev Neurobiol*. 2011;98:211–30. doi: 10.1016/B978-0-12-381328-2.00009-2.
37. Loonen AJ, Ivanova SA. New insights into the mechanism of drug induced dyskinesia.

- CNS Spectr. 2013 Feb;18(1):15-20.
38. 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 Jul;31(7):683-93. doi: 10.1002/gps.4399. Epub 2015 Dec 17.
39. Janno S, Holi M, Tuisku K, Wahlbeck K. Prevalence of neuroleptic induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients. *Am J Psychiatry*. 2004 Jan;161(1):160-3.
40. Краснова ВН, Гурович ИЯ, Мосолов СН и др. Психиатрическая помощь больным шизофренией: клиническое руководство. Москва: Медпрактика-М; 2007. 260 с. [Krasnova VN, Gurovich IYa, Mosolov SN, et al. *Psikhiatricheskaya pomoshch' bol'nym shizofreniei: klinicheskoe rukovodstvo* [Psychiatric care for schizophrenia patients: a clinical guide]. Moscow: Medpraktika-M; 2007. 260 p.]
41. Hansen LK, Nausheen B, Hart D, Kingdon D. Movement disorders in patients with schizophrenia and a history of substance abuse. *Hum Psychopharmacol*. 2013 Mar;28(2):192-7. doi: 10.1002/hup.2305.
42. Andreassen OA, MacEwan T, Gulbrandsen AK, et al. Non-functional CYP2D6 alleles and risk for neuroleptic-induced movement disorders in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 May;131(2):174-9.
43. Kelly C, McCreadie RG, MacEwan T, Carey S. Nithsdale schizophrenia surveys. 17. Fifteen year review. *Br J Psychiatry*. 1998 Jun;172:513-7.
44. Krabbendam L, van Harten PN, Picus I, Jolles J. Tardive dyskinesia is associated with impaired retrieval from long-term memory: the Curacao Extrapyramidal Syndromes Study: IV. *Schizophr Res*. 2000 Mar 16;42(1):41-6.
45. 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 Curacao Extrapyramidal Syndromes Study XII. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(3):279-285. doi: 10.4088/JCP.16m11049
46. Mentzel TQ, Lieve R, Bloemen O, et al. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. High incidence and prevalence of drug-related movement disorders in young patients with psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(2):231-238. doi: 10.1097/JCP.0000000000000666
47. Seigneurie AS, Sauvanaud F, Limosin F. Prevention and treatment of tardive dyskinesia caused by antipsychotic drugs. *Encephale*. 2016;42(3):248-254. doi: 10.1016/j.encep.2015.12.021
48. Gebhardt S, Härtling F, Hanke M, et al. Prevalence of movement disorders in adolescent patients with schizophrenia and in relationship to predominantly atypical antipsychotic treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Oct;15(7):371-82. Epub 2006 Apr 28.
49. Miller CH, Simioni I, Oberbauer H, et al. Tardive dyskinesia prevalence rates during a ten-year follow-up. *J Nerv Ment Dis*. 1995 Jun;183(6):404-7.
50. Tomasi R, de Girolamo G, Santone G, et al. Gruppo PROGRES. Drug prescription in Italian Residential Facilities. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2005;14(2):77-90. P
51. Garcia-Amador M, Merchan-Naranjo J, Tapia C, et al. Neurological adverse effects of antipsychotics in children and adolescents. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(6):686-693. doi: 10.1097/JCP.0000000000000419
52. Parksepp M, Ljubajev Ü, Täht K, Janno S. Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders: an 8-year follow-up study in chronic schizophrenia inpatients. *Nord J Psychiatry*. 2016;70(7):498-502. doi: 10.3109/08039488.2016.1164245
53. Szafranski T. Tardive dyskinesia in patients with schizophrenia treated with olanzapine — results from a 20-month, prospective, open study under naturalistic conditions. *Psychiatr Pol*. 2014;48(6):1155-65. doi: 10.12740/PP/23981
54. Gardos G, Casey DE, Cole JO, et al. Ten-year outcome of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 1994;151(6):836-41.
55. Latalova K. Tardive dyskinesia: determinants of temporal dynamics of its emergence. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(6):995-8.
56. Chong SA, Mahendran R, Machin D, et al. Tardive dyskinesia among Chinese and Malay patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):26-30.
57. Ye M, Tang W, Liu L, et al. Prevalence of tardive dyskinesia in chronic male inpatients with schizophrenia on long-term clozapine versus typical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(6):318-21. doi:10.1097/YIC.0000000000000041
58. Li CR, Chung YC, Park TW, et al. Clozapine-induced tardive dyskinesia in schizophrenic patients taking clozapine as a first-line antipsychotic drug. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 3):919-24. doi: 10.1080/15622970802481895.
59. Xiang YT, Li Y, Correll CU, et al. Common use of high doses of antipsychotic medications in older Asian patients with schizophrenia (2001-2009). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(4):359-66. doi: 10.1002/gps.4011
60. Go CL, Rosales RL, Caraos RJ, Fernandez HH. The current prevalence and factors associated with tardive dyskinesia among Filipino schizophrenic patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(9):655-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.02.015
61. Bhatia T, Sabeeha MR, Shriharsh V, et al. Clinical and familial correlates of tardive dyskinesia in India and Israel. *J Postgrad Med*. 2004;50(3):167-72.
62. Achalia RM, Chaturvedi SK, Desai G, et al. Prevalence and risk factors associated with tardive dyskinesia among Indian patients with schizophrenia. *Asian J Psychiatr*. 2014 Jun;9:31-5. doi: 10.1016/j.ajp.2013.12.010. Epub 2014 Jan 4.
63. Rajan TM, Bharadwaj B, Rajkumar RP, Adole PS. Frequency and correlates of tardive dyskinesia in Indian patients with type I bipolar disorder. *Asian J Psychiatr*. 2018 Feb;32:92-98. doi: 10.1016/j.ajp.2017.12.001. Epub 2017 Dec 5.
64. Desai N, Patel PB, Shah S, et al. Prevalence and pattern of antipsychotic induced movement disorders in a tertiary care teaching hospital in India — a cross-sectional study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018 Jun;22(2):101-108. doi: 10.1080/13651501.2017.1381268. Epub 2017 Sep 27.
65. Tan CH, Tay LK. Tardive dyskinesia in elderly psychiatric patients in Singapore. *Aust N Z J Psychiatry*. 1991;25(1):119-22.
66. Asif U, Saleem Z, Yousaf M, et al. Genderwise clinical response of antipsychotics among schizophrenic patients: a prospective observational study from Lahore, Pakistan. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018;22(3):177-183. doi: 10.1080/13651501.2017.1395055
67. Lerner V, Libov I, Kaptsan A, et al. The prevalence of neuroleptic drug-induced tardive movement subsyndromes among schizophrenic and schizoaffective patients residing in the southern region of Israel. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2007;44(1):20-8.
68. Osman A, Marghalani M, Turkistani IY, et al. Neuroleptic-induced tardive dyskinesia among Arab psychotic patients. *East Mediterr Health J*. 2007;13(3):625-32.
69. El-DeFrawi MH, Hirsch G, Jurkiewicz A, Craig TJ. Tardive dyskinesia and pregnancy and delivery complications. *Child Psychiatry Hum Dev*. 1996;26(3):151-7.
70. Woerner MG, Correll CU, Alvir JM, et al. Incidence of tardive dyskinesia with risperidone or olanzapine in the elderly: results from a 2-year, prospective study in antipsychotic-naïve patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jul;36(8):1738-46. doi: 10.1038/npp.2011.55
71. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(4):463-74. doi: 10.4088/JCP.07m03890yel
72. Lee Y, Lin PY, Chang YY, et al. Antidepressant-induced tardive syndrome: a retrospective epidemiological study. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46(7):281-5. doi: 10.1055/s-0033-1354407
73. Coplan J, Gugger JJ, Tasleem H. Tardive dyskinesia from atypical antipsychotic agents in patients with mood disorders in a clinical setting. *J Affect Disord*. 2013;150(3):868-71. doi: 10.1016/j.jad.2013.04.053
74. Blumberg DM, Mulsant BH, Kanellopoulos D, et al. The incidence of tardive dyskinesia in the study of pharmacotherapy for psychotic depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(3):391-7. doi: 10.1097/JCP.0b013e31828bf059
75. De Jesus Mari J, Lima MS, Costa AN, et al. The prevalence of tardive dyskinesia after a nine month naturalistic randomized trial comparing olanzapine with conventional treatment for schizophrenia and related disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254(6):356-61.

76. Van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, van Os J. Incidence of tardive dyskinesia and tardive dystonia in African Caribbean patients on long-term antipsychotic treatment: the Curacao extrapyramidal syndromes study V. *J Clin Psychiatry*. 2006 Dec;67(12):1920-7.
77. Sachdev P. Early extrapyramidal side-effects as risk factors for later tardive dyskinesia: a prospective study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004;38(6):445-9.
78. Shibire T, Medhin G, Alem A, et al. Long-term clinical course and outcome of schizophrenia in rural Ethiopia: 10-year follow-up of a population-based cohort. *Schizophr Res*. 2015;161(2-3):414-20. doi: 10.1016/j.schres.2014.10.053
79. Sejl I, Oumaya A, Bouguerra C, et al. Tardive dyskinesia induced by classical antipsychotic drugs: a Tunisian sample of schizophrenics. *Encephale*. 2013;39(1):36-41. doi: 10.1016/j.encep.2012.08.004
80. Gatere N, Othieno CJ, Kathuku DM. Prevalence of tardive dyskinesia among psychiatric in-patients at Mathari Hospital, Nairobi. *East Afr Med J*. 2002;79(10):547-9.
81. Gureje O. Tardive dyskinesia in schizophrenics. Prevalence, distribution and relationship to neurological «soft» signs in Nigerian patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1987;76(5):523-8.
82. Gureje O. The significance of subtyping tardive dyskinesia: a study of prevalence and associated factors. *Psychol Med*. 1989;19(1):121-8.
83. Moussaoui D, Douki S, Bentounsi B, et al. Epidemiology of tardive dyskinesias in the Maghreb. *Encephale*. 1988 Sep;14 Spec No:203-8.
84. Holden TJ, Sandler R, Myslobodsky M. Tardive dyskinesia-prevalence and subtypes at Valkenberg Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*. 1984;28;66(4):132-4.
85. Holden TJ. Tardive dyskinesia in long-term hospitalised Zulu psychiatric patients. A prevalence study. *S Afr Med J*. 1987;71(2):88-90.
86. Lanning RK, Zai CC, Müller DJ. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics*. 2016;17(12):1339–1351.
87. Мисулис КЭ, Хед ТК. Справочник по неврологии Неттера. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. С. 207-8. [Misulis KE, Khed TK. *Spravochnik po nevrologii Nettera* [Netter's Handbook of neurology]. Moscow: MEDpress-inform; 2019. P. 207-8.]
88. Потанин СС. Использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) при лечении обострений шизофрении в рутинной клинической практике. В кн.: Трансляционная медицина — инновационный путь развития современной психиатрии. Москва; 2014. С. 164-5. [Potanin SS. The use of therapeutic drug monitoring (TDM) in the treatment of exacerbations of schizophrenia in routine clinical practice. In: *Translyatsionnaya meditsina — innovatsionnyi put' razvitiya sovremennoi psikiatrii* [Translational medicine-innovative way of development of modern psychiatry]. Moscow; 2014. P. 164-5.]
89. Балашов АМ. Перспективы генетики и фармакогенетики в психиатрии (часть II). Психиатрия и психофармакотерапия. 2007;9(1):31-6. [Balashov AM. Prospects of genetics and pharmacogenetics in psychiatry (part II). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2007;9(1):31-6. (In Russ.)].
90. Фурса ОО, Козловский ВЛ. Фармакогенетические особенности активности системы цитохромов P450 в метаболизме антипсихотических препаратов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(4):111-22. [Fursa OO, Kozlovskii VL. Pharmacogenetic aspects of the activity of cytochromes P450 in the metabolism of antipsychotics. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(4):111-22. (In Russ.)].
91. Lanning RK, Zai CC, Müller DJ. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics*. 2016;17(12):1339-51. doi: 10.2217/pgs.16.26
92. de Leon J, Susce MT, Pan RM, et al. 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.

Поступила 23.01.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.