

# Лекарственная тардивная дискинезия

Остроумова Т.М.<sup>1</sup>, Толмачева В.А.<sup>1</sup>, Остроумова О.Д.<sup>2,3</sup>, Парфенов В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>1</sup>119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; <sup>2</sup>125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>3</sup>129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Дискинезия, вызванная приемом различных лекарственных средств (ЛС), расценивается как тардивная (ТД). Патогенез ТД связан с блокадой дофаминовых рецепторов, деpleцией гамма-аминомасляной кислоты, холинергическим дефицитом, оксидативным стрессом, нарушением синаптической пластичности и нейротоксичностью. Наиболее часто ТД возникает после приема метоклопрамида, антипсихотиков, антидепрессантов, блокаторов кальциевых каналов и других ЛС.

В обзоре рассматриваются адекватная оценка потенциального риска развития ТД на фоне назначенных пациенту препаратов, мониторинг и коррекция факторов риска ТД, отмена или замена ЛС, потенциально вызывающих ТД, а также ее лечение.

**Ключевые слова:** тардивная дискинезия; нежелательные побочные реакции; лекарственная дискинезия.

**Контакты:** Татьяна Михайловна Остроумова; [t.ostroumova3@gmail.com](mailto:t.ostroumova3@gmail.com)

**Для ссылки:** Остроумова ТМ, Толмачева ВА, Остроумова ОД, Парфенов ВА. Лекарственная тардивная дискинезия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):81–86.

## Drug-induced tardive dyskinesia

Ostroumova T.M.<sup>1</sup>, Tolmacheva V.A.<sup>1</sup>, Ostroumova O.D.<sup>2,3</sup>, Parfenov V.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Medical Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>1</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; <sup>3</sup>16, First Leonov St., Moscow 129226

Tardive dyskinesia (TD) is a type caused by the use of different medications. The pathogenesis of TD is associated with dopamine receptor blockade, gamma-aminobutyric acid depletion, cholinergic deficiency, oxidative stress, impaired synaptic plasticity, and neurotoxicity. TD most often occurs after taking metoclopramide, antipsychotics, antidepressants, calcium channel blockers, and other drugs.

The review considers an adequate assessment of the potential risk of TD when the patient uses prescribed drugs, as well as the monitoring and correction of risk factors for TD, discontinuation or replacement of drugs that potentially cause TD, as well as its treatment.

**Keywords:** tardive dyskinesia; adverse reactions; drug-induced dyskinesia.

**Contact:** Tatiana Mikhailovna Ostroumova; [t.ostroumova3@gmail.com](mailto:t.ostroumova3@gmail.com)

**For reference:** Ostroumova TM, Tolmacheva VA, Ostroumova OD, Parfenov VA. Drug-induced tardive dyskinesia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):81–86.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2020-1-81-86

### Определение и факторы риска

Термин «дискинезия» отражает любое ненормальное произвольное движение. Дискинезия как побочный эффект медикаментозной терапии изначально была описана у пациентов, получавших антипсихотики, соответственно, сам термин «тардивная дискинезия» (ТД) означал насильственные произвольные движения, которые возникли после приема препаратов, оказывающих влияние на дофаминовые рецепторы (отсроченная, или поздняя, дискинезия) [1]. ТД представлена группой двигательных заболеваний, включающих стереотипию, дистонию, хорею, акатизию, миоклонию, тремор, тики, а также множество других двигательных расстройств, таких как паркинсонизм, нарушение ходьбы, глазные девиации,

дыхательные дискинезии и различные сенсорные симптомы [2].

Согласно определению, ТД — произвольные насильственные движения (продолжающиеся в течение нескольких недель) в языке, нижней половине лица и челюсти, а также в конечностях (иногда с вовлечением фарингеальной, дыхательной и туловищной мускулатуры), развивающиеся при использовании антипсихотических препаратов в течение нескольких месяцев [3]. В соответствии с DSM-5 для установления диагноза ТД двигательное расстройство должно сохраняться как минимум 1 мес после прекращения приема вызвавшего его препарата [4]. Иногда ТД может возникать уже после окончания длительного приема блокаторов дофаминовых рецепторов. Такие состояния чаще описаны у детей [5].

## ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ТД

Группа ЛС	Распространенность, %	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности
<b>Противорвотные средства:</b>			
метоклопрамид	0,1–15	Блокада D <sub>2</sub> -рецепторов	A
прохлорперазин	Неизвестна	Неизвестен	C
<b>Атипичные антипсихотики:</b>			
амисульпирид	1,5	Блокада D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> -дофаминовых рецепторов	A
арипипразол	0,9	Частичная блокада D <sub>2</sub> -рецепторов	B
азенапин	0,4	Блокада D <sub>2</sub> -рецепторов	A
брекспипразол	Неизвестна	Частичная блокада D <sub>2</sub> -рецепторов	A
карипразин	Неизвестна	Частичная блокада D <sub>2</sub> -рецепторов	A
илоперидон	Неизвестна	Частичная блокада D <sub>2</sub> -рецепторов	A
оланзапин	2,7	Частичная блокада D <sub>2</sub> -рецепторов	A
палиперидон	Неизвестна	Частичная блокада D <sub>2</sub> -рецепторов	A
кветиапин	2,8	Частичная блокада D <sub>2</sub> -рецепторов	A
рисперидон	4,2	Частичная блокада D <sub>2</sub> -рецепторов	A
сертиндол	Неизвестна	Частичная блокада D <sub>2</sub> -рецепторов	A
зипрасидон	3,5	Частичная блокада D <sub>2</sub> -рецепторов	A
луразидон	2,6	Частичная блокада D <sub>2</sub> -рецепторов	A
<b>Антипсихотики первого поколения:</b>			
хлорпромазин	21,3	Блокада D <sub>2</sub> -рецепторов	A
флуфеназин	3,6		A
галоперидол	6,6		A
<b>Антидепрессанты:</b>			
тразодон	Неизвестен		C
доксепин	Неизвестен		C
кломипрамин	Неизвестен		C
амитриптилин	Неизвестен		C
флуоксетин	Неизвестен		C
сертралин	Неизвестен		C
<b>Ингибиторы MAO:</b>			
селегилин	Неизвестна	Ингибирование MAO-B	B
разагилин	Неизвестна		A
<b>Антиконвульсанты:</b>			
карбамазепин	Неизвестна	Неизвестен	C
ламотриджин			C
окскарбазепин			C
<b>Антигистаминные препараты:</b>			
гидроксизин	Неизвестна	Неизвестен	C
<b>Нормотимики:</b>			
препараты лития	Неизвестна	Неизвестен	C
<b>Блокаторы кальциевых каналов:</b>			
флунаризин	Неизвестна	Блокада дофаминовых D <sub>2</sub> -рецепторов в полосатом теле	B
циннаризин	Неизвестна	Блокада дофаминовых D <sub>2</sub> -рецепторов в полосатом теле	B

**Примечание.** MAO-B – моноаминоксидаза B-типа. Уровень доказательности: A – одно или более рандомизированное, контролируемое клиническое исследование; B – нерандомизированные клинические исследования, проспективные наблюдательные исследования, когортные исследования, ретроспективные исследования, исследования случай-контроль, метаанализы и/или постмаркетинговое наблюдение; C – один или более опубликованный случай или серия случаев.

В одном из исследований обнаружено, что у 34% взрослых пациентов признаки ТД появились через 3 нед после прекращения приема антипсихотических препаратов [6, 7]. Также латентная ТД может проявиться при снижении дозы антипсихотика или переходе на нетипичный антипсихотик.

К факторам риска развития ТД относятся: пожилой возраст, женский пол, наличие сахарного диабета, почечной недостаточности, цирроза печени, шизофрении, заболевания ЦНС, а также алкоголизм и курение [8].

**Распространенность**

Распространенность ТД изучалась в основном в когортах пациентов, получавших антипсихотики первого поколения. Считается, что этот показатель составляет около 20% [8]. Данные о частоте развития ТД на фоне лечения атипичными антипсихотиками довольно противоречивы. Так, в одном систематическом обзоре распространенность ТД при приеме атипичных антипсихотиков составляла 13,1%, а антипсихотиков первого поколения – 32,4% [9]. В то же

время в крупных проспективных исследованиях CULASS-1 (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study) [10] и CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) [11] не выявлено статистически значимого снижения частоты возникновения ТД на фоне терапии атипичными антипсихотиками. Лекарственные средства (ЛС), вызывающие развитие ТД, распространенность и патогенетические механизмы ТД на фоне их приема представлены в таблице.

### Патогенез

Патогенез ТД до конца не изучен. Существует несколько гипотез, включающих длительную блокаду постсинаптических дофаминовых рецепторов, деплецию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), холинергический дефицит, оксидативный стресс, нарушение синаптической пластичности и нейротоксичность [12]. Наиболее вероятной причиной считают гиперчувствительность дофаминовых рецепторов и/или дисбаланс между влиянием на дофаминовые D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторы в базальных ганглиях [13]. Поскольку препараты, обладающие антихолинергической активностью, также ассоциированы с развитием ТД, предполагается, что появление ТД вызвано дисбалансом между дофамином и ацетилхолином [12]. ТД на фоне применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина может быть связана с ингибированием дофаминергических нейронов нигростриарной системы вследствие увеличения концентрации серотонина в ядре шва [12]. Кроме того, ряд препаратов, ассоциированных с развитием ТД, влияет на ГАМК в полосатом теле, что также может являться одним из звеньев патогенеза [12].

Возможно, существует генетическая предрасположенность к развитию ТД [12]. О.У. Fedorenko и соавт. [14] обнаружили у пациентов с ТД мутацию гена *PIP5K2A*. В некоторых работах ТД была вызвана полиморфизмом генов дофаминовых D<sub>3</sub>- и серотониновых 2A- и 2C-рецепторов [15, 16].

### Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Лекарственно-индуцированная ТД начинается исподволь, симптомы выражены слабо, и пациенты их не замечают. Характерна комбинация произвольных хореоформных (быстрых, отрывистых, неповторяющихся), атеоидных (медленных, волнообразных, скрючивающих) и стереотипных (ритмичных, повторяющихся) движений. Наиболее часто вовлекаются мышцы лица и области рта (перiorальная мускулатура, щечные, жевательные мышцы и мышцы языка), далее могут присоединяться мышцы верхних и нижних конечностей. Гиперкинез в области рта обычно описывают как оро-букко-лингвальную или мастикаторную дискинезию, которая часто ассоциирована с причмокиванием и высовыванием языка. Ряд авторов предлагает использовать термин «классическая тардивная дискинезия» для оро-букко-лингвальной стереотипии, если она манифестирует как изолированный или доминирующий синдром [17, 18].

Диагноз лекарственно-индуцированной ТД в большинстве случаев очевиден. Национальным институтом психического здоровья США разработана шкала оценки патологических произвольных движений [19]. С ее помощью определяют наличие дискинезов в семи регионах тела,

общую тяжесть состояния, нарушение функции и осведомленность пациента о наличии симптомов.

В области лица выявляются произвольное зажмуривание, жевание и другие движения нижней челюстью, гримасничанье, вытягивание губ и причмокивание, высовывание и скручивание языка, различные тикоподобные движения. У многих пациентов наблюдаются сопутствующие хореоатетодные или стереотипные движения в ногах, руках, туловище, шее и голове. Движения пальцев рук иногда напоминают игру на музыкальном инструменте. В некоторых случаях пациенты выпячивают таз и раскачивают бедра (так называемая «копулятивная дискинезия»), издают мычащие и стонущие звуки вследствие респираторной и фарингеальной дискинезии [20]. Обострение ТД может вызвать назначение симпатомиметиков и антихолинергических препаратов, а также эмоциональное расстройство. Симптомы ТД иногда прекращаются на короткое время. Скрыто протекающие дискинезии можно выявить при отвлечении внимания на выполнение каких-либо произвольных движений в непораженной части тела (например, тест постукивания пальцем) или решение умственных задач (например, математических). Как и при большинстве дискинезий, симптомы исчезают во время сна.

При обследовании пациентов с лекарственно-индуцированной ТД необходимо помнить, что мягкие формы орофациальных дискинезий могут быть признаком других заболеваний, например болезни Гентингтона, гипертиреозидизма, леводопа-индуцированных дискинезий, нейроаканцитоза, хореи Сиденгама, гепатолентикулярной дегенерации. Кроме того, можно наблюдать похожие на орофациальные дискинезии движения у людей с отсутствием зубов, а также у пациентов с шизофренией, которые не принимают ЛС, блокирующие дофаминовые рецепторы [21, 22]. При обследовании более 2000 пациентов спонтанные дискинезии были отмечены у 1,3% лиц пожилого возраста, у 4,8% пациентов гериатрических стационаров и у 2% пациентов, имеющих психиатрический диагноз, но не получающих нейролептиков [6].

Отдельно выделяют «синдром кролика» – редкое двигательное расстройство, которое проявляется быстрыми ритмичными движениями в перiorальной и жевательной мускулатуре вдоль вертикальной оси (вертикально-ориентированный тремор нижней челюсти), что напоминает жевательные движения у кролика. В отличие от ТД, при синдроме кролика язык не вовлекается в насильственное движение. Преимущественной причиной возникновения синдрома является прием антипсихотиков, его частота колеблется от 2,3 до 4,4% [23]. Ряд специалистов относит синдром кролика к варианту лекарственно-индуцированного паркинсонизма.

### Группы ЛС, ассоциированных с развитием ТД

**Противоротные средства.** Наиболее часто ТД возникает на фоне применения метоклопрамида [24]. Поэтому Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) не рекомендует применять данный препарат более 12 нед [25]. В клинических рекомендациях по лечению гастропареза отмечено, что риск развития ТД на фоне применения метоклопрамида составляет 1–15% [26, 27]. Все же в тем в двух си-

стематических обзорах [28, 29] риск ТД составлял лишь 0,1% (на 1000 пациенто-лет). Авторы отмечают, что пожилые люди, пациенты, страдающие сахарным диабетом, болезнями печени и/или почек, а также одновременно с лечением основного заболевания получающие антипсихотики, относятся к группе высокого риска развития ТД. Прием метоклопрамида также приводит к возникновению респираторной дискинезии [28]. Описаны случаи развития ТД и на фоне применения прохлорперазина [30].

**Атипичные антипсихотики.** Распространенность ТД на фоне приема атипичных антипсихотиков колеблется от 16 до 50% [31, 32]. Однако в ретроспективном исследовании [33] базы данных Optum EHR, в котором участвовали 164 417 пациентов, получавших антипсихотики (при этом ТД отмечалась в 1314 случаях), было выявлено, что ежегодная средняя распространенность ТД в данной популяции составляет лишь 0,8%. В ряде работ ТД реже встречалась при приеме атипичных антипсихотиков, чем антипсихотиков первого поколения [34]. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) 2018 г., который включал 57 исследований по прямому сравнению разных антипсихотиков между собой [34], ТД статистически значимо реже наблюдалась при приеме оланзапина и арипипразола по сравнению с неклозапиноподобными атипичными антипсихотиками ( $p=0,003$ ).

ТД также может быть связана со сменой препарата. В исследовании А.М. Loughlin и соавт. [33] более чем у половины пациентов (57,5%) исходное ЛС было заменено на другое, а у 1,5% доза исходного ЛС была снижена.

**Антидепрессанты.** ТД возникает под влиянием тразодона, амитриптилина, доксемина и кломипрамина, в том числе у пациентов, не получавших ранее антипсихотики [12]. ТД также отмечалась через год после прекращения приема флуоксетина [35]. Опубликованы случаи развития ТД у пациентов, получавших сертралин [36, 37].

**Ингибиторы МАО.** Прием некоторых ингибиторов МАО может вызывать развитие ТД, особенно при их одновременном назначении с препаратами леводопы [12]. Так, ТД отмечается на фоне лечения селегилином и разагилином [38]. В рандомизированном клиническом исследовании TEMPO (Rasagiline in Early Monotherapy for Parkinson's Disease Outpatients) [39] ТД при приеме разагилина развилась у пациентов, которые ранее получали препараты леводопы. Также у большинства из них имела место сопутствующая терапия агонистами дофаминовых рецепторов.

**Антиконвульсанты.** ТД — редкий побочный эффект противоэпилептических препаратов, который отмечается в основном у детей при лечении ЛС в высокой дозе [40]. Описаны случаи развития тиков и ТД у детей с эпилепсией на фоне применения карбамазепина и ламотриджина [41]. Также имеется сообщение о возникновении ТД у пациента, принимавшего ламотриджин и сульпирид [42]. Наконец, опубликован случай развития ТД у восьмилетней девочки с эпилепсией и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, получавшей терапию окскарбазепином [43].

**Антигистаминные препараты.** Возможно появление ТД при длительном использовании антигистаминных препаратов [44], а также при их передозировке [45]. Описаны случаи ТД на фоне применения блокатора H1-гистаминовых рецепторов первого поколения гидроксизина [46].

**Нормотимики.** Имеются сообщения о случаях развития ТД при лечении препаратами лития, однако данные па-

циенты ранее получали антипсихотики, что могло привести к возникновению ТД [47, 48].

**Блокаторы кальциевых каналов.** ТД ассоциирована с применением флунаризина и циннаризина [49]. К.М. Jhang и соавт. [49] провели ретроспективный анализ баз данных Longitudinal Health Insurance Databases (LHIDs). В исследование было включено 26 133 пациента, получавших флунаризин, 7186 пациентов, использовавших циннаризин, и 66 638 лиц, не принимавших данные препараты (группа контроля). По сравнению с контрольной группой пациенты, леченные флунаризином и циннаризином, имели более высокий риск развития различных лекарственно-индуцированных экстрапирамидных нарушений (паркинсонизм, ТД, дистония) после корректировки по полу, возрасту, коморбидным заболеваниям и приему антипсихотиков (отношение рисков, ОР 8,03; 95% доверительный интервал, ДИ 6,55–9,84 и ОР 3,41; 95% ДИ: 2,50–4,63 соответственно). У пациентов, леченных флунаризином, частота развития экстрапирамидных нарушений была выше на втором году приема препарата по сравнению с первым годом (45,59 и 21,03 на 10 000 пациенто-месяцев соответственно).

## Лечение

Вероятность ремиссии при лечении ТД имеет обратную корреляцию с длительностью и тяжестью симптомов, соответственно, особое значение приобретает максимально раннее выявление гиперкинетических нарушений [5, 50]. У пациентов, которые принимали препараты, не относящиеся к блокаторам дофаминовых рецепторов (противоэпилептические средства, препараты лития, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), как правило, симптомы проходят или заметно уменьшаются после прекращения лечения этими ЛС. В случае дискинезии, индуцированной антипсихотиками, их отмена приводит к улучшению состояния лишь у половины пациентов. Поэтому рутинная оценка состояния пациентов рекомендована каждые 3–6 мес. У более молодых пациентов с легкой степенью нарушений вероятность уменьшения или исчезновения гиперкинезов выше [51].

Согласно рекомендациям Американской академии неврологии, недостаточно доказательств в отношении тактики дальнейшего применения препарата, вызвавшего гиперкинез. Однако на основании клинических наблюдений при ТД рекомендовано прерывание приема антипсихотиков, что, в свою очередь, может привести к появлению или усилению дискинезии (так называемая дискинезия прерывания лечения), подобные симптомы обычно самостоятельно проходят через 3 мес [52].

По данным Американской академии неврологии, кратковременная отмена препарата может ухудшать течение ТД. В клинической практике переход с типичного антипсихотика на атипичный часто приводит к улучшению и считается наиболее рациональной тактикой при необходимости лечения этой группой ЛС. Тем не менее сведений, подтверждающих или опровергающих необходимость смены антипсихотического препарата для уменьшения выраженности ТД, пока мало [52]. Препаратами первой линии для лечения ТД, по данным ряда исследований, признаны деутетрабенезин и валбенезин [53, 54]. Менее эффективны клоназепам и препараты гинкго билоба [52], самая слабая доказательная база у амантадина и тетрабенезина. В отно-

шении других ЛС, которые используются для лечения ТД (ацетазолamid, альфа-метилдофа, арипипразол, ботулинический токсин типа А, буспирон, бромокриптин, баклофен, клозапин, флуперлапин, флупентиксол, галоперидол, левитирацетам, мелатонин, нифедипин, оланзапин, кветиапин, резерпин, селегилин, сертиндол, сульпирид, тиамин, тиопропазат, витамин В<sub>6</sub>, витамин Е, зипрасидон), доказательная база недостаточна [52, 55–59].

#### Основные подходы к лечению ТД [52]:

- прекращение приема или снижение дозы препарата, вызвавшего ТД;
- отказ от приема антихолинергических препаратов;
- при необходимости использования антипсихотиков переход на атипичный антипсихотик;
- назначение деутетрабеназина или валбеназина в качестве препаратов первой линии;
- применение других препаратов (амантадин, баклофен, ботулинический токсин типа А, клоназепам, донепезил, габапентин, гинко билоба, левитирацетам, мелатонин, ондансетрон, прегабалин, тиамин, верапамил, витамин В<sub>6</sub>, витамин Е) при неэффективности перечисленных выше методов.

Симптомы ТД значительно усиливаются на фоне сопутствующих тревожных расстройств, поэтому рекомендо-

вана их коррекция. Важно отметить, что использование антихолинергических препаратов при орофациальной ТД может усиливать гиперкинез [60, 61].

#### Профилактика

ТД является ятрогенным заболеванием, в связи с этим необходимо информировать пациента о возможности ее развития, особенно при назначении антипсихотиков и метоклопрамида. Также целесообразно использовать минимально эффективные дозы ЛС и/или отдавать предпочтение ЛС с наименьшим риском развития ТД.

#### Заключение

Таким образом, ТД – побочный эффект не только антипсихотиков, но и ряда ЛС других фармакологических групп. Список препаратов, прием которых может провоцировать возникновение ТД, достаточно широк, а механизмы ее развития сложны, многообразны и в большинстве случаев недостаточно изучены. Поэтому крайне важны повышение информированности врачей различных специальностей о данной нежелательной побочной реакции для ее профилактики, своевременного выявления и коррекция.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Faurbye A, Rasch PJ, Petersen PB, et al. Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psychiatr Scand.* 1964;40(1): 10–27. doi: 10.1111/j.1600-0447.1964.tb05731.x
2. Frei K, Truong DD, Fahn S, et al. The nosology of tardive syndromes. *J Neurol Sci.* 2018 Jun 15;389:10–16. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.008. Epub 2018 Feb 6.
3. Medication-induced movement disorders and other adverse effects of medication. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. American Psychiatric Association; 2013.
4. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
5. Tisdale JE, Miller DA, editors. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 3rd edition. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1399 p.
6. Woerner MG, Kane JM, Lieberman JA, et al. The prevalence of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol.* 1991 Feb;11(1):34–42.
7. Rodnitzky RL. Drug-induced movement disorders in children and adolescents. *Expert Opin Drug Saf.* 2005 Jan;4(1):91–102. doi: 10.1517/14740338.4.1.91
8. 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
9. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008 Mar;21(2):151–6. doi: 10.1097/YCO.0b013e3282f53132
10. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR, Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry.* 2012 May;200(5):387–92. doi: 10.1192/bjp.bp.111.101485
11. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry.* 2008 Oct; 193(4):279–88. doi: 10.1192/bjp.bp.108.050088
12. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, et al. Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update. *Ochsner J.* 2017;17(2): 162–174.
13. Kulkarni SK, Naidu PS. Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: current concepts and future perspectives. *Drugs Today (Barc).* 2003 Jan;39(1):19–49. doi: 10.1358/dot.2003.39.1.799430
14. Fedorenko OY, Loonen AJM, Lang F et al. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *Int J Neuro-psychopharmacol.* 2014 Dec 28;18(6): pyu098. doi: 10.1093/jinp/pyu098
15. Basile VS, Masellis M, Badri F, et al. Association of the MscI polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1999 Jul;21(1):17–27. doi: 10.1016/S0893-133X(98)00114-6.
16. Liao DL, Yeh YC, Chen HM, et al. Association between the Ser9Gly polymorphism of the dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Neuropsychobiology.* 2001; 44(2):95–98. doi: 10.1159/000054924
17. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2013 Jul 12;3. pii: tre-03-161-4138-1. doi: 10.7916/D88P5Z71. Print 2013.
18. Катунина ЕА, Титова НВ, Шипилова НН и др. Современный взгляд на проблему лекарственных дискинезий и подходы к терапии. *Нервные болезни.* 2017;(2):10–20. [Katunina EA, Titova NV, Shipilova NN, et al. Current approaches to drug-induced dyskinesias treatment. *Journal of Nervnyye bolezni.* 2017; (2):10–20. (In Russ.)].
19. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Revised (DHEW publication number ADM 76-338). Rockville, MD, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976. P. 534–7.
20. Kruk J, Sachdev P, Singh S. Neuroleptic-induced respiratory dyskinesia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995 Spring;7(2):223–229. doi: 10.1176/jnp.7.2.223
21. McCreadie RG, Padmavati R, Thara R, Srinivasan TN. Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *Br J Psychiatry.* 2002 Aug;181:135–137.
22. Fenton WS. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 4:10–14.
23. Schwartz M, Hocherman S. Antipsychotic-induced rabbit syndrome: epidemiology, management and pathophysiology. *CNS Drugs.* 2004;18(4):213–220. doi: 10.2165/00023210-200418040-00002
24. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement—a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.*

- 2006 Mar;3(3):138-148. doi: 10.1038/ncpgasthep0442
25. ANI Pharmaceuticals, Inc. Reglan (metoclopramide) [package insert]. U.S. Food and Drug Administration website. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/017854s058lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/017854s058lbl.pdf)
26. Abell TL, Bernstein RK, Cutts T, et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil*. 2006 Apr;18(4):263-83. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00760.x
27. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127:1592-1622. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.055
28. Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan;31(1):11-19. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04189.x
29. Al-Saffar A, Lennernäs H, Hellström PM. Gastroparesis, metoclopramide, and tardive dyskinesia: Risk revisited. *Neurogastroenterol Motil*. 2019 May;2:e13617. doi: 10.1111/nmo.13617
30. Mendhekar DN, Andrade C. Prochlorperazine-induced tardive dystonia and its worsening with clozapine in a non-mentally ill patient with migraine. *Ann Pharmacother*. 2011 Apr;45(4):545-546. doi: 10.1345/aph.1-194
31. Tarsy D, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: Is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord*. 2006; 21:589-598. doi: 10.1002/mds.20823
32. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical and conventional antipsychotic medications: prospective cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2010 Apr;71(4):463-74. doi: 10.4088/JCP.07m03890yel. Epub 2010 Feb 9.
33. Loughlin AM, Lin N, Abler V, Carroll B. Tardive dyskinesia among patients using antipsychotic medications in customary clinical care in the United States. *PLoS One*. 2019 Jun 4;14(6):e0216044. doi: 10.1371/journal.pone.0216044
34. Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2018 Oct; 17(3): 330-340. doi: 10.1002/wps.20579
35. Dubovsky SL, Thomas M. Tardive dyskinesia associated with fluoxetine. *Psychiatr Serv*. 1996 Sep;47(9):991-993. doi: 10.1176/ps.47.9.991
36. Roy D. A rare instance of tardive dyskinesia with SSRI use: A case study. *European Psychiatry*. 2017;41:S759. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.01.1424
37. Raveendranathan D, Rao SG. Sertraline induced acute mandibular dystonia. *J Neurosci Rural Pract*. 2015;6(4):586-587. doi:10.4103/0976-3147.169804
38. Volz HP, Gleiter CH. Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly. *Drugs Aging*. 1998 Nov;13(5):341-355. doi: 10.2165/00002512-199813050-00002
39. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO study. *Arch Neurol*. 2002 Dec;59(12):1937-43. doi: 10.1001/archneur.59.12.1937
40. Zaatreh MM. Anticonvulsant-induced dyskinesia. *Expert Opin Drug Saf*. 2003 Jul;2(4):385-393. doi:10.1517/14740338.2.4.385
41. Madruga-Garrido M, Mir P. Tics and other stereotyped movements as side effects of pharmacological treatment. *Int Rev Neurobiol*. 2013; 112:481-494. doi: 10.1016/B978-0-12-411546-0.00016-0
42. Mendhekar DN, Gupta N. Combination therapy of levosulpiride and lamotrigine associated with tardive dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009 Feb;43(2):178-179
43. Hergüner MÖ, Incecik F, Altunbasak S. Oxcarbazepine-induced tardive dyskinesia: A rare adverse reaction. *J Pediatr Neurosci*. 2010 Jan;5(1):85-86. doi: 10.4103/1817-1745.66664
44. Granacher RP Jr. Facial dyskinesia after antihistamines. *N Engl J Med*. 1977 Mar 3; 296(9):516. doi: 10.1056/NEJM197703032960917
45. Barone DA, Raniolo J. Facial dyskinesia from overdose of an antihistamine. *N Engl J Med*. 1980 Jul;303(2):107. doi: 10.1056/NEJM198007103030211
46. Clark BG, Araki M, Brown HW. Hydroxyzine-associated tardive dyskinesia. *Ann Neurol*. 1982 Apr;11(4):435. doi: 10.1002/ana.410110423
47. Fountoulakis KN, Tegos T, Kimiskidis V. Lithium monotherapy-induced tardive dyskinesia. *J Affect Disord*. 2019 Feb;244:78-79. doi: 10.1016/j.jad.2018.10.094
48. Chakrabarti S, Chand PK. Lithium - induced tardive dystonia. *Neurol India* 2002; 50:473-5
49. Jhang KM, Huang JY, Nfor ON, et al. Extrapramidal symptoms after exposure to calcium channel blocker-flunarizine or cinnarizine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Jul;73(7):911-916. doi: 10.1007/s00228-017-2247-x
50. 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. [Vaiman EE, Shnyder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia as a serious adverse effect in the psychopharmacotherapy of schizophrenia. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):4-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13
51. Glazer WM, Morgenstern H, Schooler N, et al. Predictors of improvement in tardive dyskinesia following discontinuation of neuroleptic medication. *Br J Psychiatry*. 1990 Oct;157:585-592. doi: 10.1192/bjp.157.4.585
52. Summary of the American Academy of Neurology (AAN) guideline regarding management of tardive syndromes. <https://www.aan.com/Guidelines/Home/GetGuidelineContent/613>
53. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA, et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. *Neurology*. 2017 May 23;88(21):2003-2010. doi: 10.1212/WNL.0000000000003960
54. Hauser RA, Factor SA, Marder SR, et al. KINECT 3: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valbenazine for tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 2017 May; 174(5):476-484. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16091037
55. Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2: CD000209.
56. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013 Jul 30; 81(5):463-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829d86b6.
57. El-Sayeh HG, Lyra da Silva JP, Rathbone J, et al. Non-neuroleptic catecholaminergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD000458.
58. Essali A, Deirawan H, Soares-Weiser K, et al. Calcium channel blockers for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD000206.
59. Adelufosi AO, Abayomi O, Ojo TM. Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD010501.
60. Klawans HL, Rubovits R. Effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974 Aug;37(8):941-947. doi: 10.1136/jnnp.37.8.941
61. Fernandez HH, Friedman JH. Classification and treatment of tardive syndromes. *Neurologist*. 2003 Jan;9(1):16-27. doi: 10.1097/01.nrl.0000038585.58012.97

Поступила 18.12.2019

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.