



**Ш**изофрения является тяжелым психическим расстройством, которым во всем мире страдает около 1% населения [1]. Одним из самых больших достижений в области лечения шизофрении является использование антипсихотических лекарственных средств (далее – АП), с помощью которых нередко удается не только купировать психотические, но и положительно влиять на негативные симптомы этого заболевания [2]. В связи с тем, что в клинической практике АП используются с 50-х годов прошлого века, накопился большой клинический материал по их эффективности, разработаны и написаны клинические протоколы, в которых подробно описаны тактические приемы терапии шизофрении (в Республике Беларусь – Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами; Приказ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 1387 от 31.10.2010).

Основной проблемой, осложняющей медикаментозное лечение шизофрении, является возникновение нежелательных лекарственных реакций, патогенетически связанных с экстрапирамидной системой головного мозга [3]. Все лекарственно индуцированные экстрапирамидные расстройства (далее – ЭПР) разделяются на ранние, хронические и поздние. Ранние ЭПР, к которым относятся дистония, дискинезия, нейролептический синдром, паркинсонизм и акатизия, возникают в течение первых часов или нескольких дней после начала приема АП и регрессируют после отмены данных лекарственных средств, или при переводе пациента на АП другой химической группы. Среди ранних лекарственно индуцированных ЭПР наиболее часто встречаются паркинсонизм и акатизия [4, 5]. Хронические ЭПР возникают через несколько недель и после отмены АП также обнаруживают обратное развитие, что является одним из главных диагностических критериев, отличающих хронические и поздние лекарственно индуцированные ЭПР. Поздние ЭПР, к которым относятся поздняя дискинезия и поздняя акатизия, возникают вследствие длительного приема АП, и имеют стойкий необратимый характер и продолжают существовать после отмены АП. Развитие ранних ЭПР является фактором риска возникновения в дальнейшем поздних ЭПР [6].

Долгое время основное внимание специалистов было приковано к хроническим и поздним ЭПР. Но оказалось, что ранние ЭПР также важны для клинической практики. По данным ряда исследований, ранние ЭПР часто принимаются за симптомы болезни, могут усугублять психотические и аффективные симптомы основного заболевания [7, 8, 9], способствовать низкому комплаенсу [10], ухудшать качество жизни пациентов [11], а также негативно влиять на трудовую и социальную активность [12]. Острые ЭПР также могут приводить к когнитивным нарушениям [13] и к дополнительной социальной стигматизации пациентов [11].

Острый лекарственно индуцированный паркинсонизм – клинический синдром, возникающий на фоне

приема АП, который характеризуется снижением спонтанной двигательной активности, мышечной ригидностью с пластическим повышением мышечного тонуса и симптомом «зубчатого колеса», иногда – тремором и постуральными расстройствами (трудностями удерживания равновесия) [14]. Акатизия (от греч. ἄ – «не», и καθίσειν – «сидеть») – клинический синдром, который характеризуется внутренней потребностью двигаться или менять позу, и проявляется в неспособности спокойно сидеть в одной позе или долго оставаться без движения. При этом у пациента часто возникает чувство внутреннего беспокойства, необъяснимой тревоги и напряжения. Моторно-мышечные проявления паркинсонизма проявляются преимущественно в верхней, а акатизии в нижней части тела пациентов [15]. Термин «акатизия» впервые был введен в 1901 г. чешским психиатром Владиславом Гасковцем, который относил ее к расстройствам двигательных функций (например, как симптом, акатизия может являться частью клинической картины болезни Паркинсона), но, тем не менее, отмечал, что она является более психическим, чем неврологическим феноменом и нередко встречается при психических заболеваниях, например, при истерических и конверсионных расстройствах [16, 17, 18]. Вскоре после появления АП первого поколения термин «акатизия» стал чаще всего обозначать акатизию, вызванную приемом АП [19]. В ее клинической структуре были описаны не только двигательные, но и сенсорные, и психические феномены [20]. При этом она нередко может проявляться только субъективными жалобами на необъяснимую тревогу [21, 22].

Лекарственно индуцированный паркинсонизм, по мнению многих авторов, связан с нарушениями в когнитивной сфере и имеет феноменологическое сходство с негативными симптомами. На практике бывает сложно отличить паркинсоническую акинезию от снижения психознергетического потенциала при шизофрении [23]. Акатизия, по мнению некоторых авторов, способна имитировать и негативную симптоматику, и симптомы психоза [24, 25]. Имеет место мнение о том, что акатизия в большей степени связана с аффективными симптомами, возникает при наличии у пациента депрессии, способна усугублять ее проявления, быть причиной суицидальных мыслей и даже в некоторых случаях приводить к суициду [8].

Данные о сравнительной клинической феноменологии, причинности и профилактике острых лекарственно индуцированных ЭПР при шизофрении ЭПР имеют противоречивый характер, еще больше усугубившийся при широком применении атипичных АП. По мнению некоторых авторов последствия острых паркинсонизма и акатизии различны, однако данный вопрос остается изученным в недостаточной степени, что предопределяет актуальность настоящего исследования [24, 26].

**Целью** настоящего исследования является выяснение взаимосвязи клинических симптомов шизоф-

рении с острыми лекарственно индуцированными экстрапирамидными нарушениями: острыми паркинсонизмом и акатизией. Задачами исследования явилось изучение связи острых ЭПР (паркинсонизма и акатизии) с длительностью болезни, возрастом начала заболевания, наследственной отягощенностью психическими заболеваниями.

### Материалы и методы

Предметом исследования явились лекарственно индуцированный паркинсонизм и акатизия у пациентов с шизофренией. Объектом исследования явились 180 пациентов с параноидной шизофренией, проходивших стационарное лечение в РНПЦ психического здоровья. Все пациенты на момент исследования принимали лекарственную терапию АП в соответствии с Протоколом диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. Со всеми участниками исследования подписано информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в рамках задания «Исследовать клинико-нейропсихологический и психофизиологический статус пациентов с шизофренией с выраженным экстрапирамидным синдромом» в рамках государственной программы научных исследований «Биотехнологии» подпрограммы 2.13 «Структурная и функциональная геномика».

Дизайн исследования: открытое, наблюдательное, поперечное исследование в контрольных группах с направленным формированием групп сравнения. Все исследуемые пациенты были разделены на 3 группы сравнения в зависимости от отсутствия или наличия у них на момент исследования ЭПР по шкале ESRS-A (Extrapyramidal Symptom Rating Scale; 2 балла и более) [27]. 1-я группа сравнения ( $n = 59$ ) включала пациентов с шизофренией, у которых на момент исследования имела место лекарственной акатизия, 2-я группа сравнения ( $n = 68$ ) состояла из пациентов с острым лекарственно индуцированным паркинсонизмом, 3-я группа контрольная ( $n = 53$ ) состояла из пациентов с шизофренией без ЭПР. Группы сравнения были сформированы на основании общих критериев диагноза (F20.09, F20.01, F20.00, F20.02, F20.03 по МКБ-10), без острых психотических симптомов (по шкале PANSS сумма позитивных симптомов < 30 баллов), без выраженных проявлений дефекта личности (по шкале PANSS сумма негативных симптомов < 35 баллов), принадлежности к белорусской популяции. Группы сравнения были конгруэнтными по полу ( $F = 2,215$ ;  $p = 0,112$ ), возрасту ( $F = 2,635$ ;  $p = 0,083$ ), социальному ( $F = 2,725$ ;  $p = 0,072$ ) и семейному статусу ( $F = 1,869$ ;  $p = 0,157$ ), а также по уровню образования ( $F = 0,480$ ;  $p = 0,620$ ). Критериями исключения явилось наличие в клинической картине острых ЭПР с принципиально иной клинической картиной: острые дистонии, злокачественный нейролептический синдром, а также хронические и поздние дискинезии, акатизии и дистонии.

Диагностика клинических симптомов шизофрении проводилась с применением шкалы PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale) [28]. Для анализа клинической картины пользовались 5-факторной моделью шизофрении, которую предложил J. P. Lindenmayer в 1995 году, в которой выделяются не только негативные и позитивные симптомы, но также кластеры тревоги-депрессии, возбуждения-враждебности и дезорганизации мышления [29]. Для вычисления необходимого объема выборки в группах сравнения использовалась программа G\*Power3.1. Для сравнения контрольных групп друг с другом применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. При сравнении в двух группах для качественных переменных применяли таблицы сопряженности. Для статистической обработки данных использовалась компьютерная программа SPSS 20.

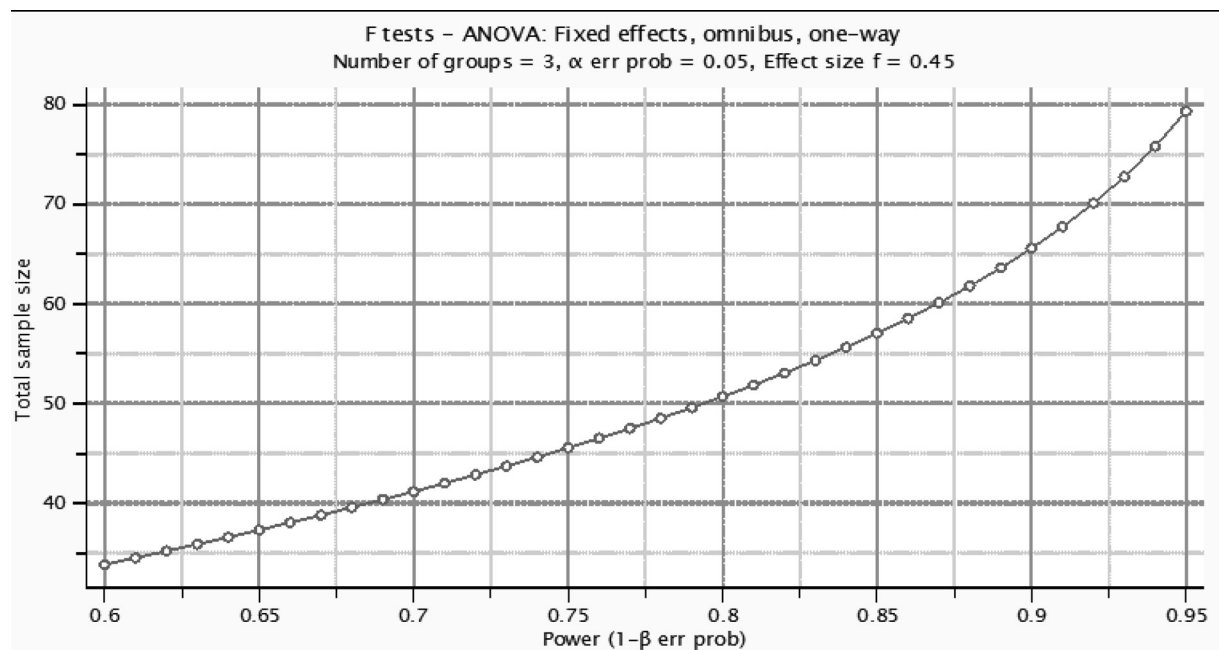
### Результаты и обсуждение

Расчет необходимого объема выборки показал, что для получения статистически достоверных результатов объем сравниваемых выборок достаточен (Рисунок 1).

В результате однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) было установлено, что лекарственно индуцированные акатизия и паркинсонизм достоверно чаще ( $F = 8,295$ ;  $p = 0,001$ ) возникают у пациентов более старшего возраста, при начале заболевания после 20-ти лет ( $F = 3,410$ ;  $p = 0,035$ ). Отличий в группах сравнения по длительности болезни ( $F = 3,038$ ;  $p = 0,51$ ) и наследственной отягощенности ( $F = 0,953$ ;  $p = 0,388$ ) не обнаружено.

В результате однофакторного анализа (ANOVA) было установлено, что в группах сравнения нет отличий по выраженности позитивной симптоматики ( $F = 1,091$ ;  $p = 0,338$ ).

В результате однофакторного анализа (ANOVA) было установлено, что лекарственно индуцированный паркинсонизм имеет достоверную связь с показателем общей негативной симптоматики ( $F = 105,085$ ;  $p = 0,001$ ). Результаты корреляционного анализа показали существование корреляционной связи лекарственно индуцированного паркинсонизма со всеми негативными симптомами. Наиболее сильная корреляционная связь была обнаружена между выраженностью симптомов лекарственного паркинсонизма и притупленным аффектом ( $R$  Спирмана = 0,582;  $p < 0,05$ ), эмоциональной отгороженностью ( $R$  Спирмана = 0,556;  $p < 0,05$ ), трудностью в общении ( $R$  Спирмана = 0,446;  $p < 0,05$ ), пассивно-апатической социальной отгороженностью ( $R$  Спирмана = 0,321;  $p < 0,05$ ) и нарушением спонтанности и плавности общения ( $R$  Спирмана = 0,320;  $p < 0,05$ ). С нарушением абстрактного мышления ( $R$  Спирмана = 0,278;  $p < 0,05$ ) и стереотипиями ( $R$  Спирмана = 0,209;  $p = 0,05$ ) лекарственно индуцированный паркинсонизм связан в меньшей степени. Лекарственно индуцированная акати-



П р и м е ч а н и е : Для условий среднего значения величины эффекта ( $f = 0,45$ ), уровня значимости  $p = 0,05$  и высокой мощности ( $1-\beta = 0,7-0,9$ ) результатов достаточный объем выборок соответствует 40–65 случаям.

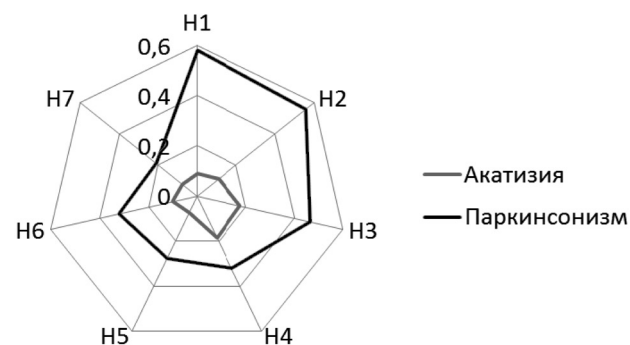
Рис. 1. Объем выборки в зависимости от статистических показателей

зия обнаружила только небольшую связь с пассивно-апатической социальной отгороженностью ( $R$  Спирмана = 0,186;  $p < 0,05$ ) и трудностью в общении ( $R$  Спирмана = 0,178;  $p < 0,05$ ). Связь лекарственной акатизии с другими негативными симптомами отсутствовала (Рисунок 2).

Полученные результаты позволяют утверждать, что лекарственно индуцированный паркинсонизм способен усиливать негативные симптомы при шизофрении, что может быть связано с тем, что сами симптомы паркинсонизма иногда трудно отличить от негативных симптомов при шизофрении. Например, бывает сложно различить эмоциональное уплощение при шизофрении и психическую индифферентности и амимию при паркинсонизме, или снижение психоэнергетического потенциала при шизофрении отличить от трудности сосредоточения внимания, брадипсихизма и затруднения речевой продукции при паркинсонизме [25]. На основании того, что снижение активности дофаминергической мезокортикальной системы связано с негативными симптомами [31] при шизофрении, можно предположить, что лекарственно индуцированный паркинсонизм и негативная симптоматика при шизофрении имеют сопряженные механизмы патогенеза и связаны с дефицитом дофамина в мезокортикальном тракте.

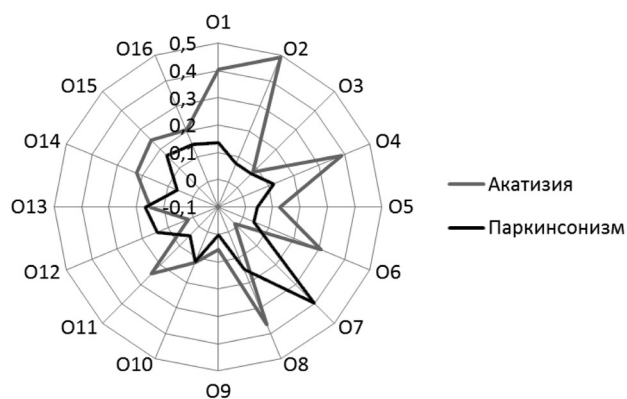
При сравнении выраженности лекарственно индуцированного паркинсонизма и акатизии с общей психопатологической симптоматикой при шизофрении в результате однофакторного анализа (ANOVA) было установлено, что суммарный показатель об-

щей психопатологической симптоматики преимущественно связан с лекарственно индуцированной акатизией ( $F = 54,852$ ;  $p = 0,001$ ). Результаты корреляционного анализа показали существование корреляционной связи лекарственно индуцированной акатизии почти со всеми показателями общей психопатологической симптоматики. Наиболее сильная корреляционная связь была обнаружена между выраженностью симптомов лекарственной акатизии и соматической озабоченностью ( $R$  Спирмана = 0,405;  $p < 0,05$ ), тревогой ( $R$  Спирмана = 0,493;  $p < 0,05$ ),



П р и м е ч а н и е : H1 – притупленный аффект, H2 – эмоциональная отгороженность, H3 – трудности в общении, H4 – пассивно-апатическая социальная отгороженность, H5 – нарушения абстрактного мышления, H6 – нарушения спонтанности и плавности мышления, H7 – стереотипное мышление; от 0 до 0,6 – коэффициент корреляции Спирмана.

Рис. 2. Связь лекарственно индуцированных акатизии и паркинсонизма с негативными симптомами шизофрении

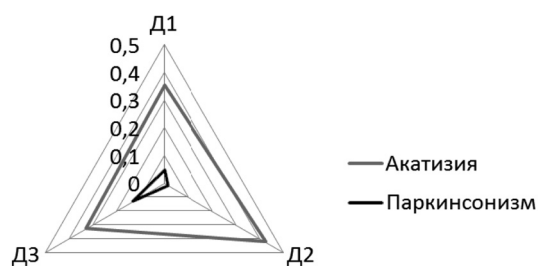


Примечание: O1 – соматическая озабоченность, O2 – тревога, O3 – чувство вины, O4 – напряженность, O5 – манерность и поза, O6 – депрессия, O7 – моторная заторможенность, O8 – отказ от сотрудничества, O9 – необычное содержание мыслей, O10 – дезориентация, O11 – нарушения внимания, O12 – снижение критичности и осознания болезни, O13 – нарушения воли, O14 – ослабление контроля импульсивности, O15 – загруженность психическими переживаниями, O16 – активная социальная устранимость; от 0 до 0,5 – коэффициент корреляции Спирмана.

Рис. 3. Связь лекарственно индуцированных акатизии и паркинсонизма с общими психопатологическими симптомами шизофрении

напряженностью ( $R$  Спирмана = 0,388;  $p < 0,05$ ), депрессией ( $R$  Спирмана = 0,309;  $p < 0,05$ ) и отказом от сотрудничества ( $R$  Спирмана = 0,364;  $p < 0,05$ ). Несколько меньшая связь лекарственно индуцированной акатизии обнаружилась с нарушением внимания ( $R$  Спирмана = 0,246;  $p < 0,05$ ), нарушением воли ( $R$  Спирмана = 0,148;  $p < 0,05$ ), загруженностью психическими переживаниями ( $R$  Спирмана = 0,246;  $p < 0,05$ ), активной социальной устранимостью ( $R$  Спирмана = 0,205;  $p < 0,05$ ) а также с ослаблением контроля импульсивности ( $R$  Спирмана = 0,224;  $p < 0,05$ ). Лекарственно индуцированный паркинсонизм обнаружил связь с моторной заторможенностью ( $R$  Спирмана = 0,396;  $p < 0,05$ ), нарушением воли ( $R$  Спирмана = 0,168;  $p < 0,05$ ), загруженностью психическими переживаниями ( $R$  Спирмана = 0,165;  $p < 0,05$ ) и социальной устранимостью ( $R$  Спирмана = 0,147;  $p < 0,05$ ). Связь лекарственного паркинсонизма с другими общими психопатологическими симптомами отсутствовала (Рисунок 3).

Не смотря на то, что нейролептический экстрапирамидный синдром впервые был описан J. Delay в 1952 году [32], патогенез разных видов ЭПР до конца не ясен [7]. Основная идея, которая заключается в том, что ЭПР связаны с блокадой D2-рецепторов в nigrostriальной системе, угнетением дофаминергической передачи и изменением чувствительности дофаминовых рецепторов, преимущественно относится к лекарственному паркинсонизму, который чаще возникает при приеме сильнодействующих АП с высокой



Примечание: D1 – гневливость, D2 – трудности в задержке gratification (отсроченности вознаграждения), D3 – аффективная лабильность; от 0 до 0,5 – коэффициент корреляции Спирмана.

Рис. 4. Связь лекарственно индуцированных акатизии и паркинсонизма с дополнительными признаками для оценки профиля риска агрессии

афинностью к D2-рецепторам [14]. Акатизия, в отличие от других экстрапирамидных побочных эффектов, нередко появляется при приеме АА, в частности клозапина, который преимущественно действует на D4-рецепторы в коре и лимбической системе [33].

По поводу связи лекарственно индуцированной акатизии с симптомами тревоги, можно сказать, что полученные данные подтверждают предположение, что снижение дофаминергической активности ЦНС, вызываемое приемом АП, может приводить к включению компенсаторных механизмов, одним из которых является столь же генерализованное увеличение норадренергической активности в ЦНС, исходящей из голубоватого пятна. А поскольку норадренергические аксоны, исходящие из голубоватого пятна, в большей мере иннервируют скорлупу прилежащего ядра (nucleus accumbens), чем его тело, то этот дисбаланс норадренергической иннервации в прилежащем ядре и приводит, собственно, к развитию дисфорических ощущений, тревоги и характерного для акатизии двигательного беспокойства, потребности в движениях. А далее нисходящие норадренергические импульсы из ЦНС приводят к увеличению секреции адреналина мозговым слоем надпочечников и к возникновению акатизии, возбуждения и тревоги [34].

Связь лекарственно индуцированной акатизии с депрессией может подтверждать предположение о том, что в патогенезе лекарственной акатизии могут быть задействованы не только дофаминергическая система, но и другие моноаминергические системы (серотониновая, норадренергическая), а также опиоидная, ГАМК- и NMDA-системы [35].

При сравнении выраженности лекарственно индуцированных паркинсонизма и акатизии с дополнительными признаками для оценки профиля агрессии при шизофрении в результате однофакторного анализа (ANOVA) было установлено, что суммарный показатель дополнительных симптомов преимущественно связан с лекарственно индуцированной акатизией ( $F = 30,315$ ;  $p = 0,001$ ). Результаты корреляционно-

го анализа показали существование корреляционной связи лекарственно индуцированной акатизии со всеми дополнительными признаками для оценки риска агрессивности. Корреляционная связь была обнаружена между выраженностью симптомов лекарственной акатизии и гневливостью ( $R$  Спирмана = 0,335;  $p < 0,05$ ), трудностью в задержке графикации (отсроченности вознаграждения) ( $R$  Спирмана = 0,425;  $p < 0,05$ ) и аффективной лабильностью ( $R$  Спирмана = 0,328;  $p < 0,05$ ). Связь лекарственно-паркинсонизма с дополнительными симптомами для оценки риска агрессии отсутствовала (Рисунок 4).

На основании того, что с высоким риском агрессивного поведения при шизофрении связана именно лекарственно индуцированная акатизия, а не паркинсонизм, можно прийти к выводу, что в ее патогенезе играет роль не только блокада дофаминовых рецепторов в мезолимбической системе, но могут быть задействованы другие моноаминергические системы: серотониновая, норадренергическая, а также опиоидная, ГАМК- и NMDA-системы, каждая из которых имеет отношение к импульсивному поведению и психомоторному возбуждению [35]. Уже имеющийся при шизофрении дисбаланс в этих нейромедиаторных системах может усиливаться в связи с блокадой дофаминовых, серотониновых и других рецепторов при приеме АП.

### Выводы

1. Комплексы симптомов шизофрении с лекарственно индуцированными ЭПР имеют различные профили.
2. Лекарственно индуцированный паркинсонизм чаще сочетается с выраженной негативной симптоматикой, моторной заторможенностью и волевыми нарушениями.
3. Лекарственно индуцированная акатизия имеет статистически достоверную связь с тревогой, соматической озабоченностью, напряженностью, депрессией, ослаблением контроля импульсивности, аффективной лабильностью, гневливостью, трудностью задержки графикации, отказом от сотрудничества и активной социальной устранимостью.

### Литература

1. Jablensky A. (2000) Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Vol. 250, no. 6, pp. 274–285.
2. Gerlach J, Peacock L. (1995) New antipsychotics: the present status. *In Clin Psychopharmacol*. Vol. 10, pp. 39–48.
3. Steck H. (2006) Extrapyramidal and diencephalic syndrome in the course of largactil and serpasil treatments. *Ann Med Psychol (Paris)*. Vol.12, pp.737–744.
4. Poyurovsky M (2010). Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. *Br J Psychiatry*. Vol. 196, no. 2, pp. 89–91.
5. Плотникова Е. В. (2009) Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства при шизофрении. *Таврический медико-биологический вестник*. Т. 12, № 1 (45). С. 192–199.

6. Sachdev P (2004) Early extrapyramidal side-effects as risk factors for later tardive dyskinesia: a prospective study. *Aust N Z J Psychiatry*. Vol. 38, no.6, pp. 445–9.

7. Duncan E. J., Adler L. A., Stephanides M. et al. (2000) Akathisia and exacerbation of psychopathology: a preliminary report. *ClinNeuropharmacol*. Vol. 23, pp. 169–173.

8. Peitl M. V., Prološćić J., Blažević-Zelić S. (2011) Et al. Symptoms of agitated depression and/or akathisia. *Psychiatr Danub*. Vol. 23, no. 1, pp. 108–110.

9. Reid A. M., McNamara J. P, Murphy T. K. (2015) Side-effects of SSRIs disrupt multimodal treatment for pediatric OCD in a randomized-controlled trial. *J Psychiatr Res*. Vol. 71, pp. 140–147.

10. Lipinski J. F. Jr., Mallya G., Zimmerman P. et al. (1989) Fluoxetine-induced akathisia: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychiatry*. Vol. 50, no. 9, pp. 339–342.

11. Temmingh H., Stein D. J. (2015) Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. *CNS Drugs*. Vol. 29, no.10, pp. 819–832.

12. Kim JH, Byun HJ (2009). Non-motor cognitive-perceptual dysfunction associated with drug-induced parkinsonism. *Hum Psychopharmacol*. Vol. 24, no. 2, pp. 129–134.

13. Kim JH, Kim SY, Byun HJ (2008). Subjective cognitive dysfunction associated with drug-induced parkinsonism in schizophrenia. *Parkinsonism Relat. Disord*. Vol. 14, no. 3, pp. 239–242.

14. Федорова Н. В., Ветохина Т. Н. (2009) Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов. *Псих. расстройства в общей медицине*. – № 3.

15. Беккер Р. А., Быков Ю. В. Акатизия: клинический анализ патологии с рекомендациями и обзором литературы. *Consilium Medicum: Публикации партнеров*.

16. Berrios G. E. (1995) Lad Haskovec and akathisia: an introduction. *Hist Psychiatry*. Vol. 6, pp. 243–251

17. Mohr P., Volavka J. (2002) Ladislav Haskovec and akathisia: 100th anniversary. *Br J Psychiatry*. Vol. 12, pp. 181–237.

18. Sachdev P. (1995) The development of the concept of akathisia: a historical overview. *Schizophr Res*. Vol. 16, no. 1, pp. 33–45.

19. Sachdev P (1995). The epidemiology of drug-induced akathisia: Part I. Acute akathisia. *Schizophr Bull*. Vol. 21, no. 3, pp. 431–449. Available: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1996-09010-001>.

20. Sachdev P. (1995) The classification of akathisia. *MovDisord*. Vol. 10, no. 2, pp. 235–237.

21. Duncan E. J., Adler L. A., Stephanides M. et al. (2000) Akathisia and exacerbation of psychopathology: a preliminary report. *ClinNeuropharmacol*. Vol. 23, pp. 169–173.

22. Peitl M. V., Prološćić J., Blažević-Zelić S. et al. Symptoms of agitated depression and/or akathisia. *Psychiatr Danub*. Vol. 23, no. 1, pp. 108–110.

23. Левин О. С., Шиндряева Н. Н., Аникина М. А. (2012) Лекарственный паркинсонизм. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. № 8. – С. 69–74.

24. Nair C. J., Josiassen R. C., Abraham G. et al. Does akathisia influence psychopathology in psychotic patients treated with clozapine? *Biol Psychiatry*. 1999; 45(10):1376–1383.

25. Peitl M. V., Prološćić J., Blažević-Zelić S. Et al. (2010) Symptoms of agitated depression and/or akathisia. *Psychiatr Danub*. Vol. 23, no. 1, pp. 108–110.

26. Hardie RJ, Lees AJ (1988). Neuroleptic-induced Parkinson's syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. Vol. 51, no. 6, pp. 850–854.

27. Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, et al.: Extrapyramidal Rating Scale. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 7:233–239, 1980.

28. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 13 (2): 261–76. PMID 3616518. doi:10.1093/schbul/13.2.261.

29. Lindenmayer, J. P. Five factor model of schizophrenia: Replication across samples / J. P. Lindenmayer, S. Grochowski, R. B. Hyman // *Schizophr. Res.* – 1995. – Vol. 14. – P. 229–234.

30. Barnes T. R. E., Liddle Evidence for the validity of negative symptoms. Schizophrenia: Positive and negative Symptoms and Syndroms. *Modern Problems in Pharmacopsychiatry.* Andreasen N. S., Kargen, Basel 1990. vol. 24. p. 43–72.

31. Минутко В. Л. (2009) Шизофрения: монография. Курск, 2009, стр. 164–168.

32. Brüne M. The incidence of akathisia in bipolar affective disorder treated with neuroleptics: a preliminary report (1999). *J Affect Disord.* Vol. 53, no. 2, pp. 175–177. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10360412>.

33. Joukamaa M., Heliovaara M., Knekt P. (2006) Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *British Journal of Psychiatry.* Vol. 188, pp. 122–127.

34. Stahl S. M., Lonnen A. J. The Mechanism of Drug-induced Akathisia. *CNS Spectr.* 2011. pii:Stahl.

35. Lohr J. B., Eidt C. A., Abdulrazzaq Alfaraj A. et al. (2015) The clinical challenges of akathisia. *CNS Spectr.* Vol. 20, pp. 15–16 Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683525>.