

О. В. Горгун

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ШИЗОФРЕНИИ С ОСТРЫМИ ЛЕКАРСТВЕННО ИНДУЦИРОВАННЫМИ ЭКСТРАПИРАМИДНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Исследования посвящены клинико-биологической феноменологии острых лекарственно индуцированных экстрапирамидных расстройств при шизофрении. В статье приводятся результаты исследований связи клинической симптоматики шизофрении с острыми паркинсонизмом и акатизией, возникшими в результате назначения пациентам стандартизированной антипсихотической терапии. Было обнаружено, что лекарственно индуцированная акатизия достоверно чаще связана с такими общими психопатологическими симптомами, как тревога, депрессия, аффективная лабильность, ослабление контроля импульсивности и активная социальная устранимость. Лекарственно индуцированный паркинсонизм обнаружил связь с негативной симптоматикой, а также с моторной заторможенностью и волевыми нарушениями.

Ключевые слова: шизофрения, лекарственно индуцированная акатизия, нейролептический паркинсонизм.

O. V. Gorgun

THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA AND ACUTE DRUG-INDUCED EXTRAPYRAMIDAL DISORDERS

Studies are devoted to the clinical and biological phenomenology of acute drug-induced extrapyramidal disorders in schizophrenia. The article presents the results of studies of the association of clinical symptoms of schizophrenia with acute parkinsonism and akathisia, which resulted from the administration of standardized antipsychotic therapy to patients. It has been found that drug-induced akathisia is more reliably associated with such common psychopathological symptoms as anxiety, depression, affective lability, impaired control impairment, and active social exclusion. Drug-induced Parkinsonism revealed a relationship with negative symptoms, as well as motor retardation and violent impairment.

Key words: schizophrenia, drug induced akathisia, neuroleptic parkinsonism

Шизофрения 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. $\acute{\alpha}$ – «не», и $\kappa\alpha\theta\acute{\iota}\zeta\epsilon\iota\nu$ – «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 Гасковецом, 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 психоэнергетического 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.

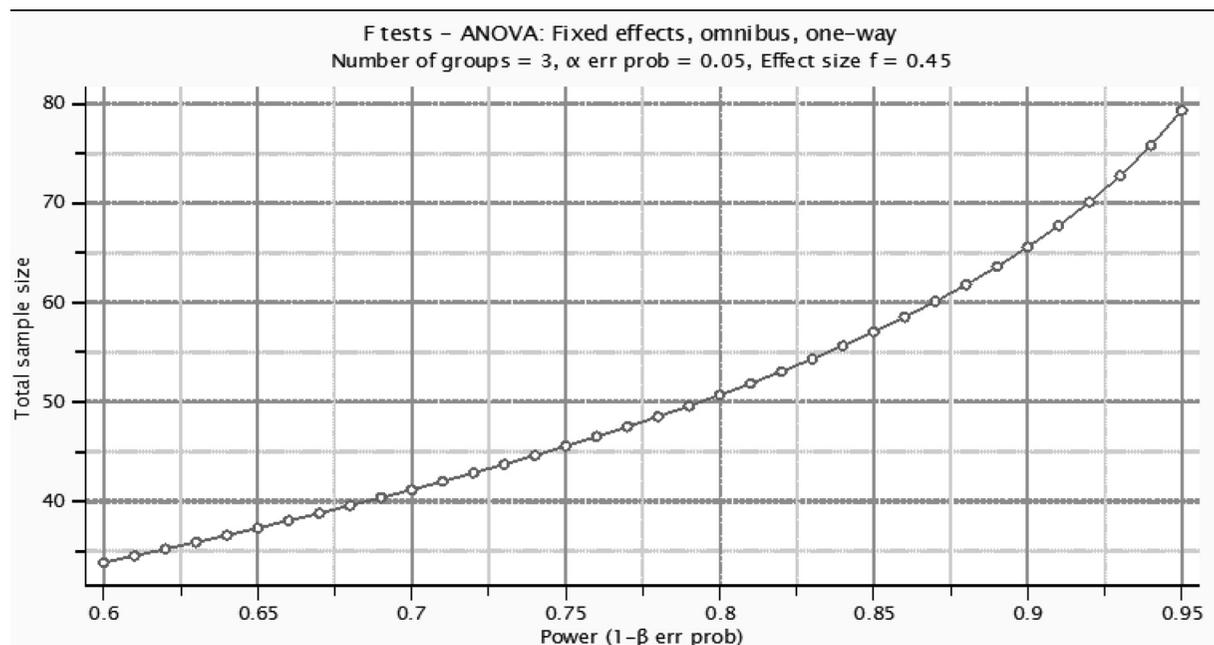
Результаты и обсуждение

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.

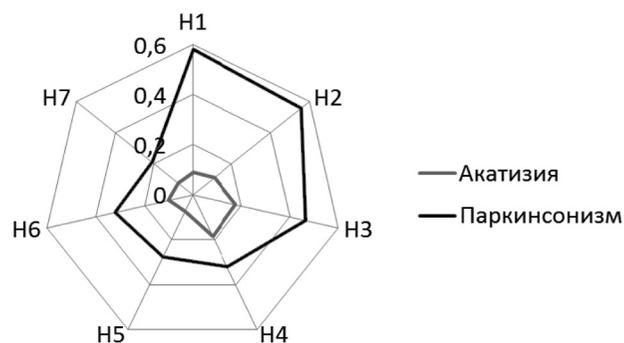
Рис. 1. Объем выборки в зависимости от статистических показателей

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.

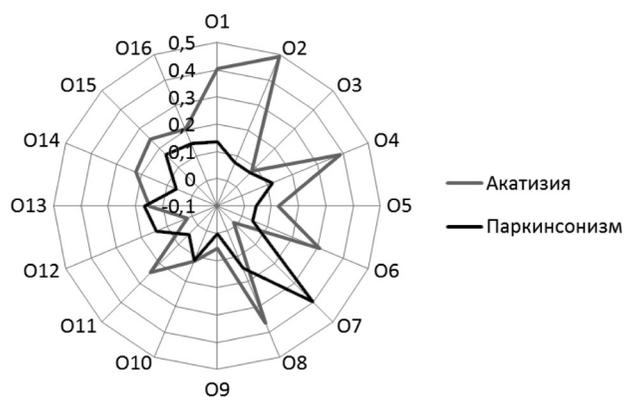
При сравнении выраженности лекарственно индуцированных паркинсонизма и акатизии с общей психопатологической симптоматикой при шизофрении в результате однофакторного анализа (ANOVA) было установлено, что суммарный показатель об-

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

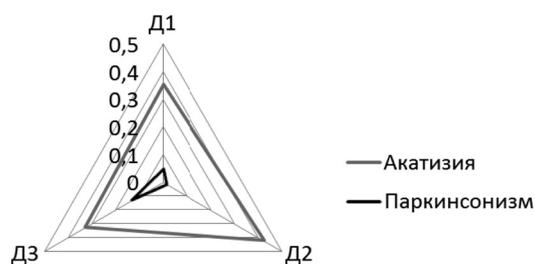


Примечание: O1 – соматическая озабоченность, O2 – тревога, O3 – чувство вины, O4 – напряженность, O5 – манерность и поза, O6 – депрессия, O7 – моторная заторможенность, O8 – отказ от сотрудничества, O9 – необычное содержание мыслей, O10 – дезориентация, O11 – нарушения внимания, O12 – снижение критичности 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. *Clin Neuropharmacol*. 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. *Clin Neuropharmacol*. 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>.