

Specjalnie dla Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii

Only for Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology

MAŁGORZATA RZEWUSKA

Postępowanie w późnych dyskinezach poneuroleptycznych

Management strategies in neuroleptic induced tardive dyskinesia

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Późne dyskinezy (TD) są występującym w późnym okresie leczenia powikłaniem leków przeciwpsychotycznych (LPP) i cechują się zaburzeniami postawy ciała lub mimowolnymi ruchami w obrębie twarzy i kończyn. Autorka zreferowała hipotezy patofizjologiczne i dane kliniczne dotyczące ryzyka TD przy stosowaniu klasycznych i atypowych LPP. Dane z poprawnie przeprowadzonych badań wskazują na brak skutecznych metod leczenia TD. Omówiono strategie postępowania (zmiana leku przeciwpsychotycznego, dołączenie leków o celowym działaniu na neuroprzebieżność, zwalczających wolne rodniki). Badania wskazują, że klozapina i prawdopodobnie leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji tłumią uprzednio istniejące TD, toteż leki z tej grupy powinny być stosowane z wyboru u pacjentów, którzy podczas stosowania neuroleptyków klasycznych reagowali TD.

SUMMARY

Tardive dyskinesia (TD) is a late-appearing and sometimes persistent complication of longterm treatment with antipsychotics (AP) characterised by abnormal postures and involuntary movements of the face or tongue, trunk and extremities. We referred the pathophysiological hypotheses proposed to explain TD and clinical data about risk of TD in patients under treatment with classical neuroleptics and novel antipsychotics (SGA). Very few evidence-based treatment options for TD have been established as effective. The strategies which has been used to help manage TD, are discussed (switch on different AP, supplementary drugs with target activity in neurotransmission and antioxidants).

The results of studies suggest, that clozapine and probably SGAS suppress pre-existing TD therefore atypical antipsychotics should be the first antipsychotics used in patients who have experienced TD as a result of treatment with conventional neuroleptics.

Słowa kluczowe: późne dyskinezy, leczenie

Key words: tardive dyskinesia, pharmacotherapy

Późne dyskinezy (*Tardive dyskinesia – TD*) są to zaburzenia ruchowe pozapiramidowe w postaci ruchów mimowolnych (mioklonicznych, płasawicznych, atetotycznych, dystonicznych).

Najczęściej dotyczą one mięśni twarzy, jamy ustnej, języka, kończyn, rzadziej szyi i tułowia. W przypadku znacznego nasilenia prowadzą do zaburzeń postawy, chodu, artykulacji mowy, połykania. Mogą się przyczynić do powstania owrzodzeń śluzówek jamy ustnej i utraty masy ciała.

Mogą występować w przebiegu miażdżycy, samostnie u osób w sędziwym wieku (u ponad 20% osób), ale też jako następstwo długotrwałego zażywania leków o działaniu antydopaminergicznym, przede wszystkim neuroleptyków.

Późne dyskinezy opisano po raz pierwszy w 1957 r., ale ich związek z neuroleptykami przez wiele lat był kwestionowany. W 1964 r. Faurbye wprowadził termin „późne dyskinezy” dla określenia ruchów mimowolnych, które rozwijają się zwykle po 6 miesiącach

stosowania neuroleptyków. Obecnie za kryterium rozpoznawania TD przyjmuje się pojawienie się ich po co najmniej trzymiesięcznym zażywaniu leku i utrzymywanie przez okres nie krótszy niż 4 tygodnie.

Zazwyczaj TD przebiegają z okresami nasilenia i popraw, ale z tendencją do narastania objawów w czasie. Nasilenie ruchów zwiększa się pod wpływem stresu, znosi je sen.

Remisja objawów TD po odstawieniu neuroleptyku występuje u 60% pacjentów (Kane 2006) TD u ok. 80% chorych nie upośledzają funkcji życiowych (Tenback i wsp. 2005). Niestety, u pozostałych chorych mogą skutkować poważnym utrudnieniem wykonywania codziennych czynności.

Odsetek osób z późnymi dyskinezami wśród chorych na schizofrenię, leczonych neuroleptykami, zależy od przyjętych kryteriów rozpoznawania (nasilenia objawów w skalach ocen), od charakterystyki badanych, zwłaszcza wieku pacjentów, rodzaju i dawek oraz długości okresu leczenia farmakologicznego.

Badanie katamnesticzne 261 chorych, przeprowadzone po 5 latach od pierwszej oceny, wykazało pojawienie się TD u 35% chorych (w ciągu roku zapadało na nie 2,9% pacjentów). Wykazało także, że w badanej grupie u niektórych pacjentów pojawiły się objawy, u innych ustąpiły (Chouinard 2004).

U chorych leczonych przy użyciu leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (LPP II) późne dyskinezy pojawiają się rzadziej. Jednak tylko u chorych leczonych klasycznymi neuroleptykami późnym dyskinezom częściej towarzyszą tendencje samobójcze (Chouinard 2004).

CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA TD

W dużym obserwacyjnym badaniu CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness) wśród 1460 chorych obserwowano TD u 15% pacjentów (Miller i wsp. 2005). Występowały one 5-7 razy częściej u osób w starszym wieku (po 60 r.ż), ich obecność korelowała z nasileniem objawów psychopatologicznych i zależała od długości stosowania leków przeciwpsychotycznych; częściej u chorych z TD notowano używki (alkohol, środki psychostymulujące) oraz przebyte wcześniej ostre dyskinezy lub akatyzje (Miller i wsp. 2005).

W dużym badaniu ambulatoryjnym u 9298 chorych (SOHO) (Tenback i wsp. 2005), po roku stosowania neuroleptyków, TD pojawiły się u połowy chorych z wczesnymi (stwierdzanymi w pierwszych 3 miesiącach leczenia) objawami pozapiramidowymi.

Inne analizy wskazywały, że czynnikami ryzyka TD są także związane z leczeniem:

- stosowanie dużych dawek „silnych” klasycznych neuroleptyków (Correll i wsp. 2004; Halliday i wsp. 2002)
 - przerwy w farmakoterapii (Tenback i wsp. 2005; van Harten i wsp. 1998)
 - stosowanie klasycznych neuroleptyków w postaci depot (Miller i wsp. 2005)
 - równoczesne zażywanie soli litu (Gardos i wsp. 1983).
- lub związane z pacjentem:
- brak wglądu w chorobę
 - narastanie objawów negatywnych (van Os i wsp. 1997)
 - pogorszenie stanu psychicznego (Tenback i wsp. 2007)
 - palenie papierosów (Yassa i wsp. 1987)
 - organiczne uszkodzenie oun (Waddington i wsp. 1987).

Znaczenie innych czynników, wiązanych uprzednio z TD, jest nierozstrzygnięte (płeć, obecność zaburzeń afektywnych, nadciśnienie, cukrzyca) lub oceniono je jako nieistotne (używanie marihuany lub opiatów, obecność i nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych) (Miller i wsp. 2005).

Z metaanalizy 4 badań u 1707 pacjentów oraz badania obserwacyjnego u 1571 chorych wynika, że leczenie przez rok nowymi lekami przeciwpsychotycznymi (amisulpridem, kwetiapiną i ziprazidonem) znacznie rzadziej (u 0,8% pacjentów) niż haloperidolem (5,4%) powoduje TD (Correll i wsp. 2004).

Podatność na powstanie dyskinez jest wiązana z obecnością czynnika genetycznego, psychozą i ze spadkiem rezerw czynnościowych (Waddington i wsp. 1987).

Za predyspozycją genetyczną przemawiają częstsze dyskinezy u nieleczonych bliskich krewnych chorych na schizofrenię (Mac Ciardi 1998), i duża częstość wczesnych objawów pozapiramidowych u chorych z późniejszymi TD. Badano zależność pomiędzy występowaniem TD a genami receptora dopaminowego D₃ i serotoninowego 5HT_{2A} u 91 chorych (Mac Ciardi 1998). Wykazano asocjację ruchów mimowolnych mięśni twarzy z polimorfizmem genu DRD3, oraz genu 5HT2A z dyskinezami w obrębie kończyn oraz interakcję obu polimorfizmów u osób z zaburzeniami ruchowymi w obrębie twarzy i kończyn.

O znaczeniu schizofrenii jako choroby, związanej z zaburzeniami funkcji układu dopaminergicznego, świadczy zależność pomiędzy TD i nasilaniem się w przebiegu psychozy objawów negatywnych i pogorszeniem stanu psychicznego (Miller i wsp. 2005; Ten-

back i wsp. 2005) oraz występowanie (znane już od opisu Kraepelina w 1917 r.) dyskinez u nieleczonych farmakologicznie chorych na schizofrenię. O spadku rezerw czynnościowych świadczy redukcja liczby i plastyczności neuronów u chorych z TD (Waddington 1987).

PRZYCZYNY PÓŹNYCH DYSKINEZ

Przyczyny wystąpienia polekowych TD upatruje się we wroście obrotu i metabolizmu katecholamin, w następstwie neurotoksycznego wpływu leków na struktury zwojów postawy (Casey 1995) poprzez działanie ekscytotoksyczne wolnych rodników. Istotną rolę przypisuje się powstaniu nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych D2.

Długotrwałe blokowanie receptorów dopaminergicznych może stymulować wzrost ich liczby (Sachdev 2000), powodować nadwrażliwość na endogenną dopaminę (Margolese i wsp. 2005), zmieniać interakcje receptorów D1 i D2 (Waddington i wsp. 1987).

Z wynikami badań genetycznych, dotyczących poliformizmu genu dla receptora D3, zgodne są obserwacje kliniczne o rzadszym występowaniu TD przy stosowaniu leków antydopaminergicznych, wykazujących znaczne powinowactwo do receptora D3 (sulpiryd, amisulprid, tioridazyne).

Jednak mechanizm dopaminergiczny nie jest definitywnie wyjaśniony. Gdyby TD były tylko efektem nadwrażliwości receptorowej, powinna istnieć korelacja z innymi zaburzeniami, np. endokrynnymi (hiperprolaktynemią, zwiększeniem wydzielania hormonu wzrostu), ale te zaburzenia występują u chorych z TD podobnie często, jak u osób leczonych neuroleptykami i niecierpiących na dyskinezy.

Dlatego też w powstawaniu TD rozważa się znaczenie innych mechanizmów, jak np. niedoczynności GABA-ergicznej, cholinergicznej i noradrenergicznej (powstałych wskutek uszkodzenia interneuronów w prążkowie), zaburzeń metabolizmu żelaza, interakcji z insuliną, roli neuropeptydów.

POSTĘPOWANIE W TD

Ryzyko wystąpienia nieodwracalnych i nasilonych TD, poważnie inwalidyzujących pacjentów, nakazuje monitorowanie stanu neurologicznego w całym okresie stosowania leków przeciwpsychotycznych. Polega ono na badaniu neurologicznym pod kątem istnienia objawów, które mogą nie być zauważone w czasie kontroli stanu psychicznego. Historia choro-

by powinna zawierać wyniki badania neurologicznego, które należy przeprowadzać co 3 miesiące u chorych leczonych klasycznymi neuroleptykami, co pół roku u osób zażywających leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (LPP II) i co 9 miesięcy u leczonych kłozapiną (Casey 1995).

Do oceny nasilenia TD zaleca się stosowanie Skali Objawów Pozapiramidowych Chouinarda (ESRS) lub skali ruchów mimowolnych Guy'a AIMS (Sachdev 2000).

Badanie należy przeprowadzić w następujący sposób:

- obserwować chód
- sprawdzić jamę ustną (jeśli chory ma źle dopasowaną protezę, polecić by ją wyjął)
- zapytać pacjenta, czy nie zauważył ruchów mimowolnych
- polecić, aby usiadł na tapczanie, położył dłonie na kolanach, stopy nieznacznie rozsunął i płasko oparł o podłogę (górne kończyny powinny luźno zwisać) i poprosić o dwukrotne otwarcie ust, obserwować język, poprosić o dwukrotne wyciągnięcie języka
- poprosić pacjenta, aby kciukami dotknął każdego z pozostałych palców ręki w czasie 15 sek; w tym czasie obserwować twarz i kończyny
- polecić, aby pacjent stanął z rękami wyciągniętymi do przodu.

Nasilenie objawów ocenia się od 0 do 4:

0 – brak objawu

1 – nieznaczne nasilenie, pogranicze normy

2 – łagodne nasilenie

3 – umiarkowane

4 – ciężkie

Ruchy ujawniające się spontanicznie powinny być oceniane o punkt wyżej niż te, które towarzyszą wykonywaniu poleceń.

Badanie pozwala na rejestrację objawów u znacznie większej liczby chorych. I tak np. w SOHO stwierdzono je u połowy przewlekle chorych na schizofrenię, podczas gdy były one obserwowane bez badania neurologicznego u mniej niż 10% pacjentów (Tenback 2005).

Pacjenta i jego najbliższe osoby należy – w ramach psychoedukacji – uprzedzić o ryzyku późnych dyskinez.

Pojawienie się nawet nieznacznie nasilonych dyskinez wymaga rewizji leczenia. Należy spróbować zredukować dawkę leku do najniższej skutecznej, a jeśli to nie przyniesie poprawy, zmienić lek na słabiej wiążący receptory dopaminergiczne (Margolese i wsp. 2005).

Całkowite odstawienie LPP, zalecane dawniej w przypadku TD, jest obecnie uznawane za postępo-

wanie ryzykowne. Zagroza nie tylko nawrotem psychozy (Gilbert i wsp. 1995), ale może spowodować dalsze nasilenie się, po upływie kilku tygodni, dyskinez (Glazer i wsp. 1990), poprawa występuje tylko u 20-50% pacjentów (Tarsy i wsp. 2002) i to niekiedy dopiero po wielu latach od odstawienia leku.

U chorych, u których należy liczyć się z nawrotem psychozy, okresy nieleczenia mogą zwiększyć ryzyko nieodwracalnych dyskinez w przypadku ponownego podjęcia farmakoterapii (Jeste i wsp. 1979).

Metaanaliza nielicznych prac (ogółem 107 publikacji, w tym tylko 5 przeprowadzonych poprawnie) wykazała rozbieżne wyniki, nasuwające wątpliwości, co do skuteczności odstawienia leku (Jankovic i wsp. 1997).

STRATEGIE LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO TD

Próby leczenia farmakologicznego TD obejmują działania mające na celu wpływ na układ dopaminergiczny, noradrenergiczny, cholinergiczny, gabaergiczny, serotonergiczny lub stosowanie środków o właściwościach ochronnych (aminokwasów) i przeciwutleniających (zwalczanie wolnych rodników).

Strategie wpływu na układ dopaminergiczny obejmują:

- stosowanie leków tłumiących aktywność dopaminergiczną (klasyczne neuroleptyki, oksypertyna, rezerpina, tetrabenzyna, tiaprid, celiprolol)
- obniżenie wrażliwości receptorów dopaminergicznych: (agoniści dopaminy: L-dopa, bromokryptyna)
- zmianę neuroleptyku na LPP II lub klozapinę.

Klasyczne „silne” neuroleptyki, stosowane w częstych dawkach (podawane co 3 godziny), działają supresyjnie na TD (maskują objawy), stabilizując blokadę dopaminergiczną (Glazer i wsp. 1990). Takie postępowanie stosuje się w okresie zmiany neuroleptyku na LPP II („na zakładkę”) oraz wyjątkowo w skrajnie nasilonych objawach (bolesne dystonie, skurcze krtani, przepony), przy zagrożeniu życia. Silne neuroleptyki stosowane przez dłuższy czas nasilają bowiem TD (Jeste i wsp. 1979).

Inne leki antydopaminergiczne

Rezerpina i jej analog tetrabenzyna powoduje redukcję presynaptycznej dopaminy oraz blokuje postsynaptyczne receptory dopaminergiczne.

W badaniach otwartych (Egan i wsp. 1997) i ślepych próbach (w małych grupach) (Ondo i wsp. 1999) wykazano poprawę przy stosowaniu 25-150 mg/dz tetrabenzyny u ponad 80% chorych.

Istotną poprawę wykazano także w nielicznych badaniach stosowania rezerpiny (El-Sayeh i wsp. 2006). Poprawę obserwowano jednak tylko w czasie stosowania leków, po ich odstawieniu dochodziło do nawrotu dyskinez. Stosowanie rezerpiny i tetrabenzyny wiąże się z ryzykiem wystąpienia depresji i lęku.

Działanie w TD innych leków hamujących dopaminergię, opisane w kazuistykach (tiaprid, celiprolol), jest niedostatecznie zbadane (Diehl i wsp. 2003).

Agoniści dopaminy

Zakładając, że przyczyną TD jest nadaktywność receptorów dopaminergicznych, próbowano stosować w leczeniu dyskinez leki dopaminergiczne, powodujące down-regulację receptorów DA (L-dopę, bromokryptynę, pergolid) (Diehl i wsp. 2003). Wyniki były wprawdzie zachęcające, ale skuteczność tego postępowania wymaga dalszych ocen. U pacjentów, u których dołączono amantadynę do neuroleptyku, obserwowano wyraźną, niekiedy dramatyczną, poprawę dyskinez (Freudenrich 1995).

Z patogenezą TD związane jest uszkodzenie somatogennego receptora 5HT_{1A}, którego agonistą jest buspiron (Haleem i wsp. 2007). Buspiron w dużych dawkach, poza działaniem agonistycznym w stosunku do receptorów serotonergicznym 5HT_{1A}, wywiera działanie częściowego agonisty dopaminergicznego. W otwartej próbie wykazano (Moss i wsp. 1993), że buspiron w dużych dawkach (120-240 mg/dz) przyniósł istotną redukcję nasilenia akatyzzji, ostrych objawów pozapiramidowych oraz TD, a także dyskinez po lewodopie (Giron 1996).

Antagoniści kanałów wapniowych

Antagoniści kanałów wapniowych (diltiazem, nifedypina, nimodypina, werapamil) hamują presynaptyczną aktywność dopaminy i blokują receptory D₂ (Falk i wsp. 1988).

W badaniach otwartych wykazano poprawę (szczególnie po nifedypinie i diltiazemie) (Suddath i wsp. 1991). Jednak brak jest potwierdzenia skuteczności tej grupy leków w próbach kontrolowanych (Soares-Weiser i wsp. 2007)

Z naszego doświadczenia wynika, że dobry albo bardzo dobry efekt tłumiący w znacznie nasilonych TD można uzyskać po kilku tygodniach leczenia diltiazemem w dawce 60-180 mg/dz, jednak po odstawieniu leku zaburzenia powracają (Rzewuska i wsp. 1994).

LPP II i klozapina

Zmiana neuroleptyku na LPP II lub ewentualnie klozapinę jest zalecanym postępowaniem z wyboru u chorych z polekową TD (Jankovic i wsp. 1997).

Obecnie dysponujemy danymi dotyczącymi zarówno częstości późnych dyskinez, jak i ich ustępowania po zmianie neuroleptyku na różne LPP II. Metaanaliza prac opublikowanych do 2004 r. (Jankovic i wsp. 1997) wykazała, że LPP II istotnie rzadziej niż klasyczne neuroleptyki powodują TD, oraz że u części chorych nowe leki przynoszą poprawę objawów.

Odmienne działanie LPP II wynika z jednej strony z ich słabszego, w porównaniu z klasycznymi neuroleptykami (KN), wpływu antydopaminergicznego w zwojach podstawy mózgu, co w mniejszym stopniu prowadzi do nadwrażliwości receptorów, jak też i wpływu tych leków na receptory glutaminergiczne metabotropowe w korze czołowej, powodującego ich up-regulację (klozapina działa najsilniej) (Tascetta i wsp. 2001).

Selektywnością powinowactwa LPP do receptorów typu D1, D2 i D3 oraz różnicą ich wpływu na receptory glutaminergiczne można tłumaczyć różne działanie poszczególnych LPP II pod kątem powodowania TD i ich ustępowanie po zmianie leku przeciwpsychotycznego.

W większości badań związku TD z lekami, porównywano LPP II z placebo i haloperidolem (Casey 1995).

Wyniki badania CUTLASS-1, w którym porównywano efekt rocznego stosowania leków przeciwpsychotycznych u 227 przewlekle chorych na schizofrenię nie wykazały różnic częstości objawów niepożądanych, także TD, u leczonych LPP II (klozapina, kwetiapina, olanzapina, risperidon) oraz klasycznymi neuroleptykami, ale w tej ostatniej grupie u prawie połowy chorych (49%) stosowano bezpieczniejszy od haloperidolu i zaliczany do leków atypowych sulpiryd (Constantine i wsp. 2007). Większość badań poświęconych częstości występowania TD u osób leczonych LPP wskazuje, że wprowadzenie do leczenia LPP II doprowadziło do redukcji TD (Correll i wsp. 2004; Glazer i wsp. 2006; Kane 2006; Miller i wsp. 2005; Tandon i wsp. 2006).

Pierwsze wyniki (po 3 i 6 miesiącach) trwającego 3 lata badania prospektywnego (SOHO), obejmującego 9912 pacjentów leczonych w rutynowej praktyce lekarskiej (Miller i wsp. 2005), wskazują, że LPP II (amisulprid, klozapina, kwetiapina, olanzapina, risperidon) rzadziej niż klasyczne neuroleptyki powodowały TD, a także uporczywe TD. SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) było trzyletnim badaniem obserwacyjnym, przeprowadzonym w latach 2000-2005 w 10 krajach Europy. Włączono do niego 10972 pacjentów, u których oceniano co pół roku ciężkość choroby (CGI), jakość życia, funkcjonowanie społeczne i działania niepożądane stosowanych leków

(Haro i wsp. 2006). Za cel badania obrano porównanie leczenia olanzapiną i innymi lekami, toteż podjęto badanie u pacjentów w 2 grupach: w jednej rozpoczynano leczenie od olanzapiny (5376 osób), w drugiej leczonych innymi lekami: risperidonem (1918 pacjentów), kwetiapiną (790 pacjentów), amisulpridem (328), klozapiną (327), klasycznymi neuroleptykami (688) lub neuroleptykami w formie depot (485). W chwili rozpoczęcia badania TD stwierdzano u 9% pacjentów, w ciągu roku TD pojawiły się u 3% chorych.

Badanie wykazało, że LPP II powodują mniej późnych dyskinez, niż klasyczne neuroleptyki, a także, że pojawiające się TD rzadziej mają charakter uporczywy. Wykazano także, że wczesne objawy pozapiramidowe są predyktorem późniejszych TD (Tenback i wsp. 2005).

Correll i wsp. (2004) w podsumowaniu danych z 4 badań chorych z prób randomizowanych, w których leczono 1707 pacjentów i 1571 chorych z badań obserwacyjnych ustalili, że w ciągu roku TD występują u 5,4% leczonych KN oraz u 0,8% leczonych LPP II.

Odsetek chorych leczonych KN z TD, stwierdzany zarówno w badaniach randomizowanych, jak i w próbach obserwacyjnych, do których nie włączano chorych z dużym ryzykiem objawów pozapiramidowych, jest niższy, niż w rzeczywistości klinicznej.

Leucht i wsp. (1999) w metaanalizie badań nad tolerancją risperidonu, olanzapiny, kwetiapiny i sertindolu w porównaniu do haloperidolu wykazali, że istotnie rzadziej podczas stosowania wszystkich LPP II zalecano środki przeciwparkinsonowskie. LPP II powodowały objawy pozapiramidowe nie częściej, niż placebo.

Klozapina

Nie obserwowano późnych dyskinez u chorych na schizofrenię leczonych wyłącznie klozapiną (Kane 2006; Miller 2003). Uważa się, że w rozwoju TD potencjalnym czynnikiem przyczynowym jest uprzednio zażywanie neuroleptyków, bowiem opisano pojedyncze przypadki TD u osób leczonych klozapiną, które wcześniej (niekiedy przed wieloma laty) przyjmowały klasyczne neuroleptyki (Miller 2003). U ponad połowy chorych z neuroleptykami TD, klozapina w dawce dobowej 250-500 mg zmniejsza nasilenie objawów. Poprawę obserwowano niekiedy po kilku tygodniach leczenia (np. u 35% chorych po 5 tygodniach) (Spivak i wsp. 1997), niekiedy dopiero po kilku miesiącach (Naber i wsp. 1989). Dane z literatury pozwoliły na ustalenie, że klozapina może leczyć dyskinezy oraz że działa lepiej w ciężkich dyskinezach (Lieberman i wsp. 1991), zwłaszcza w postaci dystonii (Factor i wsp. 1997). Być może skuteczność przeciwdyskine-

tyczna większych dawek klozapiny jest wyższa (Nair i wsp. 1996).

Opisywano występowanie TD po redukcji dawki lub odstawieniu klozapiny (Yovtcheva i wsp. 2000). Przemawia to za supresyjnym działaniem klozapiny w TD (Peacock i wsp. 1996). Donoszono także o przejściowym nasileniu dyskinez po przerwaniu leczenia w ciągu pierwszych kilku miesięcy stosowania klozapiny. Larach-Walters i wsp. (1997), na podstawie dokumentacji stanu pacjentów z ciężkimi TD, u których przez wiele lat stosowano klozapinę, wnioskują, że kilkuletnie leczenie może zmodyfikować patofizjologiczny substrat dyskinez, prowadząc do ich ustąpienia pomimo zaprzestania farmakoterapii.

Risperidon

Opisano TD w czasie leczenia risperidonem zarówno u osób, u których wcześniej stosowano klasyczne neuroleptyki, jak i u leczonych po raz pierwszy (Pierre 2005).

Z metaanalizy badań opublikowanych do 1998 r. wynika, że TD rzadziej notowano po risperidonie, niż po haloperidolu i placebo (Leucht i wsp. 1999). Taki sam wniosek przyniosła analiza wyników badań kanadyjskich, w których stosowano risperidon w dawce dobowej 6-16 mg (Chouinard 1995). U chorych z dyskinezami późnymi, w odróżnieniu od haloperidolu i placebo, risperidon przyniósł poprawę objawów (Chouinard 1995).

Metaanaliza badań randomizowanych wykazała, że (Lemmens i wsp. 1999) trzymiesięczne stosowanie risperidonu wiązało się z wystąpieniem TD u 0,22% chorych.

W dwuletnim badaniu prospektywnym (Csernansky i wsp. 2002), w którym stosowano risperidon (w dawce dobowej średnio 4,9 mg) i haloperidol (w dawce dobowej średnio 11,7 mg), stwierdzono pojawienie się TD u 0,6% leczonych risperidonem i u 2,7% chorych, którzy brali haloperidol.

Ryzyko wystąpienia TD po risperidonie względem haloperidolu oszacowano jako 1:8 (Jeste 2004). Przy leczeniu risperidonem o przedłużonym działaniu, w ciągu roku stosowania obserwowano TD u 0,68% chorych (Chouinard 2006).

Rzadko notowano wystąpienie TD (u 2,6% pacjentów) po risperidonie (w dawce dobowej 0,5-2 mg) u chorych w podeszłym wieku z otępieniem (Jeste 2004). U połowy chorych, u których były obecne późnej dyskinezy, wykazano istotne działanie antydyskinetyczne risperidonu (Jeste i wsp. 2000). Porównanie grup chorych w wieku powyżej 45 lat, leczonych przez 8 miesięcy małymi dawkami risperidonu lub haloperidolu (a 1 mg/dobę), wykazało istotnie częstsze TD w grupie haloperidolu (Jeste 2004).

Olanzapina

Podobnie jak w przypadku risperidonu, opisano zarówno wystąpienie późnych dyskinez po olanzapinie u osób dotychczas nieleczonych neuroleptykami, jak i poprawę późnych zaburzeń pozapiramidowych pod wpływem leku (Pierre 2005). Wyniki badań kontrolowanych jednoznacznie potwierdzają małe ryzyko TD związanych z olanzapiną w porównaniu do haloperidolu (Beasley i wsp. 1999; Pierre 2005; Tollefson i wsp. 1997). Dotyczy to zarówno chorych dotychczas nieleczonych, jak i pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali inne leki przeciwpsychotyczne.

Względne ryzyko wystąpienia TD w ciągu roku, obliczone u chorych z trzech dużych badań randomizowanych, w których porównywano leczenie olanzapiną (10,5 mg, n=1192) i haloperidolem (10,9 mg, n=522), było niższe dla olanzapiny (2,6%) niż haloperidolu (8%) (Beasley i wsp. 1999). Było ono dla olanzapiny 2,66 razy niższe.

U chorych, u których uzyskano poprawę po 6 tygodniach terapii względne ryzyko rozwoju dyskinez po rocznym stosowaniu leków oceniono jako 11,4 razy wyższe przy stosowaniu haloperidolu w porównaniu do olanzapiny.

Ryzyko pojawienia się dyskinez w ciągu roku u leczonych olanzapiną osób, u których wcześniej nie było dyskinez, wyniosło 0,52% dla olanzapiny i było istotnie niższe niż dla haloperidolu, wynoszącego 7,45%.

Aczkolwiek w badaniu prospektywnym 177 chorych z późnymi dyskinezami nie obserwowano po roku zmiany częstości późnych dyskinez, ani po leczeniu olanzapiną, ani haloperidolem (Rosenheck 2007), to w innym ślepych badaniu u 95 pacjentów stosowanie olanzapiny (w dawce dobowej 5-20 mg) przez 8 miesięcy spowodowało ustąpienie dyskinez u 70% pacjentów (Kinon i wsp. 2004).

Kwetiapina

Po badaniu trwającym 6 tygodni nie stwierdzono różnicy objawów pozapiramidowych u leczonych kwetiapiną i biorących placebo (Small i wsp. 1997).

Opisano zarówno nasilenie TD, spowodowanych przez klasyczne neuroleptyki po zastosowaniu kwetiapiny, jak też ich ustępowanie po zmianie leku na kwetiapinę (Farah 2001). Ryzyko wystąpienia TD po kwetiapinie jest szacowane na 0,68% w ciągu roku (Jeste 2004; Tenback i wsp. 2005). Wykazano istotną redukcję objawów w skali AIMS po 3 miesiącach stosowania kwetiapiny u osób uprzednio leczonych haloperidolem w dawce dobowej 6 mg (Sacchetti, Valsecchi 2003).

W badaniu u 184 osób w wieku ponad 65 lat, z których na początku badania 88 nie zdradzało dyskinez,

obserwowano po roku stosowania kwetiapiny (w dawce średnio 172 mg) uporczywe TD u poniżej 3% pacjentów (Jeste 2004). W innym badaniu (Mc Manus i wsp. 1999) stosowanie kwetiapiny (w dawce dobowej średnio 100 mg, przez rok, u osób w wieku ponad 65 lat) nie zmieniło nasilenia objawów w skalach.

W czasie rocznej obserwacji wykazano istotną redukcję dyskinez po kwetiapienie w porównaniu do haloperidolu (Emsley i wsp. 2004).

Bressan i wsp. (2004) wykazali, że zmiana leczenia z olanzapiny na kwetiapinę może spowodować redukcję objawów TD. Zmiana jednego LPP II na kolejny nie została dotychczas oceniona w badaniach klinicznych, w których bezpośrednio porównywano dwa leki z tej grupy. W opisanym przypadku TD pojawiły się u chorego, który uprzednio nie zażywał KN, ale w monoterapii olanzapinę. Dołączenie risperidonu spowodowało powtórny nawrót dyskinez, a po jego odstawieniu TD ponownie ustąpiły. W tym przypadku poprawa nastąpiła po leku (kwetiapienie), który cechuje słabsze (od olanzapiny) działanie cholinolityczne, a do nawrotu doszło po dołączeniu także niedziałającego antycholinergicznego LPP (risperidonu). Poprawa na kwetiapienie nie mogła wiązać się z antagonizmem wobec receptora 5HT_{2A}. Kazyistka ta nie wskazuje także na to, aby istotny był antagonizm wobec receptorów noradrenergicznych α_2 , gdyż najsilniej pod tym względem działa risperidon.

W opisanym przypadku najprawdopodobniejszym mechanizmem TD była nadwrażliwość receptorów DA. Opis ten sugeruje, że ryzyko rozwoju TD po LPP może wynikać z siły ich działania antydopaminergicznego w striatum.

Aripiprazol

Dane z badań przedklinicznych przemawiają za tym, że aripiprazol zapobiega hipersensytyzacji receptorów D₂ (Inoue i wsp. 1997). Ostre objawy pozapiramidowe w badaniach aripiprazolu nie różniły się od rejestrowanych po placebo (Pierre 2005).

Marder i wsp. (2003) w badaniu aripiprazolu trwającym 4-6 tygodni odnotował istotną redukcję nasilenia objawów TD, późne dyskinezy notowano u 0,2% chorych.

Opisano kilku pacjentów z dramatyczną poprawą późnych dyskinez po dołączeniu aripiprazolu (Witschy i Winter 2005).

Sertindol

Nie opublikowano dotychczas danych, dotyczących występowania późnych dyskinez u chorych leczonych sertindolem.

W porównaniu sertindolu z haloperidolem w dawce dobowej 4 mg, wykazano u chorych leczonych ser-

tindolem istotnie mniej objawów pozapiramidowych i rzadziej w tej grupie stosowano leki przeciwparkinsonowskie (Zimbroff i wsp. 1997).

Zaliczana do neuroleptyków klasycznych inna, działająca przeciwpsychotycznie pochodna indolowa – molindon – przynosi poprawę w TD (Zimbroff i wsp. 1997). Można mieć nadzieję, że sertindol także będzie przydatny do leczenia chorych z późnymi dyskinezami.

Ziprazidon

Dotychczas opisano nielicznych pacjentów z TD po ziprazidonie (Kech i wsp. 2004). W półrocznej randomizowanej próbie stwierdzono redukcję TD po ziprazidonie oraz nasilenie TD po haloperidolu (Hirsch i wsp. 2002).

W podsumowaniu rocznych badań (Correll i wsp. 2004) obserwacyjnych, wykazano przewagę ziprazidonu (dyskinezy stwierdzono u 6,8% badanych) nad placebo (stwierdzanych u 35,7% pacjentów), co może świadczyć o korzystnym działaniu leku na dyskinezy powstałe po odstawieniu neuroleptyku.

Amisulprid

Selektywność działania benzamidów do receptorów D₂ (sulpirydu, amisulpridu) w układzie mezo-kortykalknym oraz silne powinowactwo do receptorów D₃ tłumaczy większe bezpieczeństwo tych leków pod względem powodowania TD (Kane 1995). W niektórych badaniach wykazano, że amisulprid powoduje rzadziej TD niż haloperidol (Rein i Hentier 1999) i działa korzystnie w TD (Peritogiannis i wsp. 2006). Jednak pojawiły się także doniesienia o braku wpływu amisulpridu na TD (Boyer i wsp. 2000) oraz kazyistki o rozwoju późnych dyskinez (Fountaoulakis i wsp. 2006).

Obserwowano także ustąpienie TD (po haloperidolu) po włączeniu amisulpridu (dawka dobowo 800 mg) a następnie, po upływie 6 miesięcy, nawrót (Masdrakis i wsp. 2007). Po odstawieniu amisulpridu i włączeniu kwetiapiny (300 mg/dz), i leczenia dodatkowego (amantadyna, klonazepam, Vit. B₆, Vit. E) uzyskano w ciągu kilku miesięcy redukcję i ustąpienie dyskinez. Ocena związku amisulpridu z występowaniem TD wymaga dalszych badań.

Podsumowując dane o ryzyku wystąpienia TD po LPP II, należy uznać, że nowe leki rzadziej powodują dyskinezy niż haloperidol, i prawdopodobnie także rzadziej niż inne leki klasyczne (za wyjątkiem benzamidów) (Larach-Walters i wsp. 1997).

Brak długoterminowych bezpośrednich porównań leków nie pozwala na rzetelną ocenę poszczególnych leków. Największe ryzyko jest prawdopodobnie zwią-

zane ze stosowaniem risperidonu w dawce dobowej przekraczającej 4-6 mg (Pierre 2005). Po stosowaniu każdego z LPP II opisano poprawę w zakresie już istniejących dyskinez, przy czym poprawa następowała niekiedy w ciągu kilku dni, ale także stopniowo po upływie kilku tygodni, a nawet wielu miesięcy (Janovic i Beach 1997) lub lat (Yovtcheva i wsp. 2000). Także w przypadku wszystkich LPP II (włącznie z klozapiną) obserwowano zarówno poprawę, brak efektu, jak i nasilenie TD (Yovtcheva i wsp. 2000). Badanie 240 chorych z dużym ryzykiem TD (wiek ponad 45 lat, śladowe dyskinezy) w okresie półrocznym wykazało, że u leczonych klasycznymi neuroleptykami dwukrotnie częściej ($p < 0,001$) doszło do rozwoju TD, chociaż leczeni LPP II byli starsi i przed leczeniem zdradzali bardziej nasilone objawy pozapiramidowe (Dolder i Jeste 2003).

Podobnie, jak w przypadku braku skuteczności przeciwpsychotycznej LPP, tak i przeciwdyskinezy, zmiana leku na inny, pod względem budowy chemicznej lub właściwości farmakodynamicznych, może skutkować poprawą. Zasady zmiany na konkretny lek w obu przypadkach są niejasne, a ich lepsze poznanie może przyczynić się do wyjaśnienia patomechanizmów obu zjawisk (lekooporności i późnych dyskinez).

LEKI DODATKOWE STOSOWANE W PÓŹNYCH DYSKINEZACH

Leki wpływające na układ noradrenergiczny

Pośrednim argumentem przemawiającym za założeniem, że zaburzenia neurotransmisji noradrenergicznej mogą przyczyniać się do powstania lub uporczywości TD, jest częste współwystępowanie z dyskinezami akatyzji. W kilku badaniach oceniano wpływ na TD dołączenia leków działających:

- agonistycznie na receptory $\alpha 2$ – klonidyny (Freedman i wsp. 1982)
- antagonistycznie w stosunku do receptorów $\alpha 2$ -trazodonu i mianseryny (Browne i wsp. 1986)
- blokujących receptory beta noradrenergiczne – propranololu (Hayaschi i wsp. 1997).

W czterech badaniach oceniano efekt dołączenia klonidyny. W największym z nich (29 chorych), w którym obserwowano chorych przez 4 lata, wykazano poprawę objawów TD u 75% chorych, w tym ustąpienie zaburzeń u połowy pacjentów (Freedman i wsp. 1982).

Trazodon (50-200 mg/dz) i mianseryna (20-60 mg/dz), dołączane do haloperidolu na okres 5 tygodni, przyniosły poprawę objawów negatywnych i dy-

skinez u chorych z przewlekłą schizofrenią (Hayaschi i wsp. 1997).

Propranolol stosowano tylko w dwóch małych badaniach (Hayaschi i wsp. 1997).

Być może, podobnie jak w przypadku polidypsji związanej z nadwrażliwością na dopaminę struktur podwzgórza, w TD leki przeciwdepresyjne działające antagonistycznie wobec receptorów $\alpha 2$ (mianseryna, trazodon) i klonidyna działają poprzez aktywację receptorów opioidowych podwzgórza (Hayaschi i wsp. 1997).

Leki cholinergiczne

Jedną z koncepcji zakłada, że przyczyną TD jest zaburzenie równowagi pomiędzy aktywnością układów DA i cholinergicznego w zwojach podstawy. Neurony cholinergiczne prążkowiec uczestniczą w przekazywaniu innych układów neurotransmisji (Andreassen i wsp. 2001). Zwiększona aktywność cholinergiczna wpływa tłumiąco na układ dopaminergiczny. Wykazany po haloperidolu spadek liczby neuronów cholinergicznym w prążkowiec i jądrze łączącym, odpowiadających za regulację ruchów ust u gryzoni (Grimm i wsp. 2001), sugeruje możliwość związku TD z uszkodzeniem neuronów cholinergicznym. Przyczyny tego uszkodzenia upatruje się w toksycznym działaniu glutamatu i stresu oksydacyjnego (Tammenmaa i wsp. 2004).

Metaanaliza 11 badań z udziałem 261 pacjentów wykazała, że leki te w niewielkim stopniu redukują TD. W każdym bądź razie nie wykazano takiego działania starszych leków cholinomimetycznych, prekursorów acetylocholin (meklofenoksatu, deanolu, lecytyny) i agonistów receptorów muskarynowych (arekoliny, ksanomeliny, cewineliny) (Tammenmaa i wsp. 2004).

Inhibitory acetylocholinesterazy (galantamina w dawce 8-24 mg/dz i donepezil w dawce 5-10 mg/dz) w małych badaniach przyniosły istotną redukcję ruchów mimowolnych ocenianych w skali AIMS (Caroff i wsp. 2001) lub obserwowano dyskinezy z odbicia po odstawieniu leku (Caroff i wsp. 2007).

Skuteczność nowych leków prokognitywnych w TD wymaga dalszych ocen.

Agoniści GABA

Ocena przeprowadzonych do września 2003 r. badań nad skutecznością agonistów GABA (baklofenu, progabidu, kwasu walproinowego, tetrahydroizoksazolopirydyny, musaprolu, gamma-vinyl-GABA i gamma-acetyleno-GABA) wykazała, że wyniki są niejednoznaczne, u wielu chorych przerwano badania z powodu działań niepożądanych (sedacja, akatyzja) (Soares i McGrath 2001).

Benzodiazepiny

Podsumowanie randomizowanych badań nad skutecznością benzodiazepin w TD przeprowadzonych do 2002 r. wykazało, że u ponad połowy badanych zabrakło oceny po zaprzestaniu leczenia (Bhoopathi i Soares-Weiser 2006). Ocena wyników trzech badań (łącznie 56 pacjentów) potwierdziła u części chorych poprawę objawów TD (Bhoopathi i Soares-Weiser 2006).

LEKI ANTYOKSYDACYJNE

Ponieważ uszkodzenie neuronów dopaminergicznych przez wolne rodniki jest jedną z koncepcji patogenez TD, badano pod kątem skuteczności w TD stosowanie witamin E i B6, melatoniny i nootropilu.

Witamina E

Oceniono wyniki 10 badań opublikowanych do 2001 r. W siedmiu badaniach (u 311 chorych) stwierdzono nieznaczłą poprawę i pogorszenie TD u biorących placebo (Soares i McGrath 2001). Wcześniej opublikowany przegląd 11 badań kontrolowanych wskazywał na korzystne działanie tokoferolu (Egan i wsp. 1997).

W dwuletnim badaniu prospektywnym – porównanie działania witaminy E i placebo – u 159 pacjentów z TD nie stwierdzono istotnych różnic skuteczności (Adler i wsp. 1999).

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na dobrą tolerancję witaminy E.

Autorzy metaanalizy (Cochrane) uznali, że witamina E jest przydatna w zapobieganiu rozwojowi TD, ale nie redukuje już istniejących dyskinez (Soares i McGrath 2007).

Piridoksyna

Przeprowadzono jedno badanie w warunkach ślepej próby u 15 pacjentów z witaminą B6 (w dawce dobowej 800 mg), dołączaną do LPP (Lerner i wsp. 2001).

Wykazano, że uzyskano redukcję dyskinez od 3. tygodnia stosowania witaminy B6 (w dawce od 300 mg). Po odstawieniu witaminy doszło do nawrotu objawów.

Melatonina

Stosowanie melatoniny (2 mg/dz) w próbie z placebo (4 tygodnie) u 19 pacjentów z dyskinezami nie przyniosło poprawy (Shamir i wsp. 2001). Natomiast (ślepa próba u 22 pacjentów) dłuższe leczenie (6 tygodni) większą dawką (10 mg/dz) przyniosło znaczącą, znaczną poprawę objawów TD (Shamir i wsp. 2000).

Nootropil

Silnie działający antyoksydacyjnie, badano jako lek dołączony (w dawce 4800 mg/dz) do neuroleptyków w próbie z placebo. Wykazano istotną różnicę pomiędzy badanymi środkami. Po 4 tygodniach powodował znaczną redukcję nasilenia TD (Libov i wsp. 2007).

STRATEGIA SEROTONINERGICZNA

W oparciu o obserwacje korzystnego wpływu klozapiny na TD, będącej antagonistą receptora 5HT3 i innych LPP II, wykazujących silny antagonizm w stosunku do receptorów 5HT2 względem receptora D2, podjęto badania nad wpływem na późne dyskinezy dołączenia leków o podobnym działaniu. U gryzoni wykazano redukcję, spowodowanych przez długotrwałe stosowanie haloperidolu, ruchów żucia po stosowaniu antagonistów receptora 5HT3 – ondansetronu i tropisetronu (Naidu i Kulkarni 2001). W badaniu otwartym, u 20 pacjentów z TD wykazano istotną redukcję dyskinez i poprawę objawów psychozy, po stosowaniu przez 3 miesiące ondansetronu (w dawce dobowej 12 mg) (Sirota i wsp. 2000).

Naltrekson

Dane przedkliniczne sugerują, że w patogenezie TD istotną rolę mogą odgrywać peptydy opiatowe enkefaliny. Wraz z GABA znajdują się one w neuronach projekcyjnych prążkowie.

Dołączenie antagonisty enkefaliny – naltreksonu – przyniosło negatywny wynik. Natomiast uzyskano istotną redukcję dyskinez po łącznym stosowaniu naltreksonu (do 200 mg/dz) i klonazepamu (0,25-0,5 mg/dz) (Wonodi i wsp. 2004).

Analiza innych prób leczenia TD (Witchy i Winter 2005) wykazała, że spośród 57 prac opublikowanych do 2002 roku, zidentyfikowano 37 badań, z których oceniono 7. Wykazały one nieskuteczność w dyskinezach estrogenu i litu.

Jedno niewielkie badanie (u 20 pacjentów) wykazało nieco lepsze wyniki po stosowaniu insuliny i ceruletydu, w porównaniu z placebo, i raczej niekorzystny wpływ na TD fenylalaniny.

Zgodnie z założeniem, że w TD poprawę może przynieść dieta bogatobiałkowa, stosowano aminokwasy (222 mg/kg/3xdz) lub placebo u 36 pacjentów. Poprawę objawów częściej notowano u chorych, u których stosowano odżywkę (Sivrioglu i wsp. 2007).

Natomiast dołączenie do diety wolnych kwasów tłuszczowych nie przyniosło istotnej poprawy (Emsley i wsp. 2006).

PODSUMOWANIE

Podatność na występowanie uporczywych i nasilonych późnych dyskinez poneuroleptycznych jest cechą indywidualną. Na ryzyko wystąpienia TD może wskazywać wystąpienie ostrych dyskinez w początkowym okresie leczenia neuroleptykami.

Uporczywe TD częściej występują po wieloletnim leczeniu, zwłaszcza przy użyciu dużych dawek, a przede wszystkim, jeśli pacjent zażywał leki z przerwami.

Nie znamy skutecznego leczenia TD, toteż bardzo duże znaczenie ma zapobieganie im. Duże znaczenie odgrywa tu psychoedukacja i staranne monitorowanie objawów pozapiramidowych.

W przypadku pojawienia się pierwszych objawów, należy zrewidować dawkę leku, korzystny efekt może przynieść dołączenie środka działającego antyoksydacyjnie (Vit. E, Vit. B6, melatonina).

Nasilenie objawów TD należy ocenić i odnotować w historii choroby, monitorować w dalszym okresie leczenia.

Jeśli objawy pojawiły się u chorych przyjmujących leki cholinolityczne, należy je odstawić.

Utrzymywanie się objawów jest przesłanką do zmiany leku przeciwpsychotycznego na słabiej działający antydopaminergicznie (LPP II), a w przypadku braku poprawy nasilone i uporczywe dyskinezy są wskazaniem do zmiany leku na klozapinę, która tłumii objawy TD.

W bardzo nasilonych dyskinezach można uzyskać poprawę po kilku tygodniach od dołączenia antagonisty kanałów wapniowych (diltiazemu, nifedypiny, nimodypiny), jednak jest to także działanie tłumiące, skuteczne tylko w okresie stosowania.

PIŚMIENNICTWO

- Adler LA, Rotrosen J, Edson R, Lavori P, Lohr J, Hitzemann R. i wsp. Vitamin E treatment for tardive dyskinesia. Veterans affairs cooperative study #394 Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 (9): 836-841.
- Andreassen OA, Meshul CK, Moore C, Jorgensen HA. Oral dyskinesias and morphological changes in rat striatum during long-term haloperidol administration. *Psychopharmacology* 2001; 157: 11-19.
- Beasley CM, Della MA, Tamura RN, Morgenstern H, Glazer WM, Ferguson K. i wsp. Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 23-30.
- Bhoopathi PS, Soares-Weiser K. Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19:3 CD000205.
- Boyer P, Lecrubier Y, Poch AJ. Treatment of positive and negative symptoms: pharmacologic approaches w: Andreassen NC. (red). *Schizophrenia: Positives and negatives symptoms and syndromes*. Karger, Basel, 2000; 152-174.
- Bressan RA, Jones HM, Pilowsky LS. Atypical antipsychotic drugs and tardive dyskinesia: relevance of D2 receptor affinity. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 124.
- Browne J, Silver H, Martin R. The use of clonidine in the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6 (2): 88-92.
- Caroff SN, Campbell EC, Havey J, Sullivan KA, Mann SC, Gallop R. Treatment of tardive dyskinesia with donepezil: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 772-775.
- Caroff SN, Walker P, Campbell C, Lorry A, Petro C, Lynch K. i wsp. Treatment of tardive dyskinesia with galantamine: a randomized controlled crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (3): 410-415.
- Casey D. Neuroleptic induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. Oxford, Blackwell, 1995.
- Chouinard G. Effects of risperidone in tardive dyskinesia: an analysis of the Canadian multicenter risperidone study. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 36-44.
- Chouinard G. Interrelations between psychiatric symptoms and drug-induced movement disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 3: 177-180.
- Chouinard G. New nomenclature for drug-induced movement disorders including tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl. 9): 9-15.
- Constantine RJ, Tandon R. Antipsychotics equivalent? CutLASS renews the debate is UK trial the final word, or another piece of the puzzle? *Current Psychiatry on line* 13.09.2007; 6 (2).
- Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 414-425.
- Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346: 16-22.
- Diehl A, Braus DF, Büchel C, Krumm B, Medori R, Gattaz WF. Tardive dyskinesia: pergolid, a possible therapeutic option. *Psychiatr Prax* 2003; 30 (6): 333-337.
- Dolder CR, Jeste DV. Incidence of tardive dyskinesia with typical versus atypical antipsychotics in very high risk patients. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 1142-1145.
- Egan MF, Apud J, Wyatt RJ. Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophr Bull* 1997; 23, 4: 583-609.
- El-Sayeh HG, Lyra da Silva JP, Rathbone J, Soares-Weiser K. Non-neuroleptic catecholaminergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25 (1): DC000458.
- Emsley R, Niehaus DJ, Koen L, Oosthuizen PP, Turner HJ, Carey P. i wsp. The effects of eicosapentaenoic acid in tardive dyskinesia: a randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2006; 84 (1): 112-120.
- Emsley R, Turner HJ, Schronen J, Botha K, Smit R, Oosthien PP. A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 696-701.
- Factor SA, Friedman JH. The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. *Mov Disord* 1997; 12: 483-496.
- Falk WE, Wojcik JD, Gelenberg AJ. Diltiazem for tardive dyskinesia and tardive dystonia. *Lancet* 1988; 1: 824-825.
- Farah A. Reduction of tardive dyskinesia with quetiapine. *Schizophr Res* 2001; 47: 309-310.
- Fountoulakis KN, Panagiotidis P, Siamouli M, Kantartzis S, Mavridis T, Iacovides A. i wsp.. Amisulpride-induced tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 2006; 88: 232-234.
- Freedman R, Kirch D, Bell J. Clonidine treatment of schizophrenia. Double-blind comparison to placebo and neuroleptic drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 65 (1): 35-45.
- Freudenrich O. Added amantadine may diminish tardive dyskinesia in patients requiring continued neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 173-175.

29. Gardos G, Cole JO. Tardive dyskinesia and anticholinergic drugs. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 200-202.
30. Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 173-188.
31. Giron LT. Methods of managing levo-dopa induced dyskinesia. *Drug Saf* 1996; 14: 365-374.
32. Glazer M, Saltz BL. Managing the Risk of Tardive Dyskinesia. *Behavioral Healthcare* 2006; 26 (12): 28.
33. Glazer WM, Hafez H. A comparison of masking effects of haloperidol versus molindone in tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1990; 3: 315-320.
34. Grimm JW, Chapman MA, Zahm DS, See RE. Decreased choline acetyltransferase immunoreactivity in discrete striatal subregions following chronic haloperidol in rats. *Synapse* 2001; 39: 51-57.
35. Haleem DJ, Samad N, Haleem MA. Reversal of haloperidol-induced tardive vacuous chewing movements and supersensitive somatodritic serotonergic response by buspirone in rats. *Pharmacology, Biochemistry, Behavior* 2007; 87 (1): 115-121.
36. Halliday J, Farrington S, Macdonald S, MacEwan T, Sharkey V, McCreadie R. Nithsdale schizophrenia surveys 23; movement disorders. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 422-427.
37. Haro JM, Salvador-Carulla L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) Study. Implications for the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006; 20 (4): 293-301.
38. Hayashi T, Nishikawa T, Koga I, Uchida Y, Horiguchi J, Yamawaki S. Involvement of the $\alpha 2$ -adrenergic system in polydipsia in schizophrenic patients: a pilot study. *Psychopharmacology* 1997; 130: 382-386.
39. Hayashi T, Yokota N, Takahashi T, Tawara Y, Nishikawa T, Yano T. i wsp. Benefits of trazodone and mianserin for patients with late-life chronic schizophrenia and tardive dyskinesia: an add-on, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12 (4): 199-205.
40. Hirsch SR, Kissling W, Bauml J. i wsp. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 516-523.
41. Inoue A, Miki S, Seto M, Kikuchi T, Morita S, Ueda H. i wsp.. Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, inhibits quetiapine-evoked GTPase activity but does not up-regulate dopamine D2 receptor following repeated treatment in the rat striatum. *Eur J Pharmacol* 1997; 321: 105-111.
42. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997; 48: 358-362.
43. Jeste DV, Okamoto A, Napolitano J. i wsp.. Low incidence of persistent tardive dyskinesia in elderly patients with dementia treated with risperidone. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1150-1155.
44. Jeste DV, Potkin SG, Sinha S, Feder S, Wyatt RJ. Tardive dyskinesia-reversible and persistent. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 585-590.
45. Jeste DV. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in older adults. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl. 9): 21-24.
46. Kane JM. Tardive dyskinesia circa 2006. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1316-1318.
47. Kane JM. Tardive dyskinesia. w: Bloom FE, Kupfer DJ (red): *Psychopharmacology. The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, New York, 1995: 1485-1495.
48. Keck ME, Muller MB, Binder EB, Sonntag A, Holsboer F. Ziprasidone-related tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 175-176.
49. Kinon BJ, Jeste DV, Kollack-Walker S, Stauffer V, Liu-Seifert H. Olanzapine treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia patients: a prospective clinical trial with patients randomized to blinded dose reduction periods. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2004; 28: 985-996.
50. Larach-Walters V, Tognolini RZ, Rueda HM, Rueda RM, Torres RG. New strategies for old problems: tardive dyskinesia (TD). Review and report on severe TD cases treated with clozapine, with 12,8 and 5 years of video follow-up. *Schiz Res* 1997; 28: 231-246.
51. Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 160-170.
52. Lerner V, Miodownik C, Kapsan A, Cohen H, Matar M, Loewenthal U. i wsp. Vitamin B₆ in the treatment of tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1511-1514.
53. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole-compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schiz Res* 1999; 35: 51-68.
54. Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y, Dwolatzky T, Lerner V. Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenia patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (7): 103101937.
55. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, Pollack S, Borenstein M, Kane J. The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 503-510.
56. Mac Ciardi F. Genetics of tardive dyskinesia: role of dopamine D3 receptor and serotonin. 15 Kongres APA, Toronto, 1998.
57. Marder SR, Mc Quader RD, Stock E. i wsp.. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo controlled trials. *Schiz Res* 2003; 61: 123-136.
58. Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, Beauclair L. i wsp.. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 2: Incidence and management strategies in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005; 50 (11): 703-714.
59. Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, Beauclair L, Miller R. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction. *Can J Psychiatry* 2005; 50 (9): 541-547.
60. Masdrakis VG, Papadimitriou GN, Kouzoupis A, Gaiologlou D, Soldatos CR. Development of tardive dyskinesia in a patient taking amisulpride. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 586-587.
61. Mc Manus DQ, Arvanitis LA, Kowalczyk BB. Quetiapine, a novel antipsychotic: experience in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 292-298.
62. Miller D. Clozapine and tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 588.
63. Miller DD, McEvoy JP, Davis SM, Caroff SN, Saltz BL, Chakos MH. i wsp. Clinical correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia: Baseline data from the CATIE schizophrenia trial. *Schiz Research* 2005; 80 (1): 33-43.
64. Moss LE, Neppe VM, Drevets WC. Buspirone in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13 (3): 204-209.
65. Naber D, Leppig M, Grohmann R, Hippus H. Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia-a retrospective study of 387 patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99 (suppl.): 73-76.
66. Naidu PS, Kulkarni SK. Reversal of neuroleptic-induced orofacial dyskinesia by 5-HT₃ receptor antagonists. *Eur J Pharmacology* 2001; 420: 113-117.
67. Nair C, Abraham G, de Leon J, Stanilla JK, Simpson G. Dose-related effects of clozapine on tardive dyskinesia among "Treatment-Refractory" patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 529-530.
68. Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1279-1281.

69. Peacock L, Solgaard T, Lublin H, Gerlach J. Clozapine versus typical antipsychotics. A retro- and prospective study of extrapyramidal side effects. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124: 188-196.
70. Peritogiannis V, Tsouli S, Zafiris S, Pappas D, Mavreas V. Improvement of tardive dyskinesia following amisulpride treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 748-750.
71. Pierre JM. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotic. *Drug Safety* 2005; 28 (3): 191-208.
72. Rein WL, Hentier C. Treatment-emergent tardive dyskinesia in the long-term treatment of schizophrenia: a comparison of amisulpride and haloperidol (abstract). *J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 282.
73. Rosenheck RA. Evaluating the cost-effectiveness of reduced tardive dyskinesia with second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 238-245.
74. Rzewuska M, Sobucka K. Zastosowanie antagonistów kanału wapniowego w późnych dyskinezach. *Postępy Psychiatrii i Neurol* 1994; 3: 287-297.
75. Sacchetti E, Valsecchi P. Quetiapine, clozapine, and olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia induced by first-generation antipsychotics; a 124-week case report. *Int Clin Psychopharmacol*, 2003; 18: 357-359.
76. Sachdev PS. The current status of tardive dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34 (3): 355-369.
77. Shamir E, Barak Y, Plopsky I, Zisapel N, Elizur A, Weizman A. Is melatonin treatment effective for tardive dyskinesia? *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (8): 556-558.
78. Shamir E, Barak Y, Shalman I, Laudon M, Zisapel N, Tarasch R. i wsp. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 (11): 1049-1052.
79. Sirota P, Mosheva T, Shabtay H, Giladi N, Korczyn AD. Use of the selective serotonin 3 receptor antagonist ondansetron in the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 287-289.
80. Sivrioglu EY, Kirli S, Sipahioglu D, Gursoy B, Sarandol E. The impact of ω -3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol; an open-label pilot study. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31 (7): 1493-1499.
81. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. *Seroquel Study Group. Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 549-557.
82. Soares KV, McGrath JJ. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): Cochrane Collaboration Wiley and Sons Ltd CD000209.
83. Soares KVS, McGrath JJ. Anticholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Cochrane Collaboration Wiley and Sons Ltd CD000204.
84. Soares-Weiser K, Rathbone J. Calcium channel blockers for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): Cochrane Collaboration Wiley and Sons Ltd CD000206.
85. Soares-Weiser KV, Joy C. Miscellaneous treatments for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): Cochrane Collaboration Wiley and Sons Ltd DC000208.
86. Spivak B, Mester R, Abesgaus J, Wittenberg N, Adlersberg S, Gonen N. i wsp.. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 318-322.
87. Suddath RL, Straw GM, Freed WJ, Bigelow LB, Kirch DG, Wyatt RJ. A clinical trial of nifedipine in schizophrenia and tardive dyskinesia. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991; 39 (3): 743-745.
88. Tammenmaa IA, Sailas E, McGrath JJ, Soares-Weiser K, Wahlbeck K. Systematic review of cholinergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 1099-1107.
89. Tandon R. i wsp. Avoiding EPS is key to realizing 'atypical benefits'. *Current Psychiatry* 2006; 5: 35-45.
90. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002; 16 (1): 23-45.
91. Tascadda F, Blom JM, Brunello N, Zolin K, Gennerelli M, Colzi A. i wsp. Modulation of glutamate receptors in response to the novel antipsychotic olanzapine in rats. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 117-122.
92. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, Belger MA, van OS J, and the SOHO Study Group. Effects of antipsychotic treatment on tardive dyskinesia: a 6-month evaluation of patients from the European schizophrenia outpatient health outcomes (SOHO) study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (9): 1130-1133.
93. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, van Os J. Worsening of psychosis in schizophrenia is longitudinally associated with tardive dyskinesia in the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study. *Comprehensive Psychiatry* 2007; 48: 436-440.
94. Tollefson GD, Beasley Jr CM, Tamura RN. i wsp. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1248-1254.
95. van Harten PN, Hoek HW, Matroos GR, Koeter M, Kahn RS. Intermittent neuroleptic treatment and risk for tardive dyskinesia: curacao extrapyramidal syndromes study III. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 565-567.
96. van Os J, Fahy T, Jones P, Harvey I, Toone B, Murray R. Tardive dyskinesia: who is at risk? *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96 (3): 206-216.
97. Waddington JL, Youssef HA, Dolphin C i wsp. Cognitive dysfunction, negative symptoms and tardive dyskinesia in schizophrenia: their association in relation to topography of involuntary movements and criteria of their abnormality. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 907-912.
98. Witschy JK, Winter AS. Improvement in tardive dyskinesia with aripiprazole use. *Can J Psychiatry* 2005; 50: 188.
99. Wonodi I, Adami H, Sherr J, Avila M, Hong LE, Thaker GK. Naltrexone treatment of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 (4): 441-445.
100. Yassa R, Lal S, Korpassy A, Ally J. Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 67-72.
101. Yovtcheva SP, Stanley-Tilt C, Moles JK. Reemergence of tardive dyskinesia after discontinuation of clozapine treatment. *Schiz Res* 2000; 107-109.
102. Zimbhoff DL, Kane JM, Tamminga CA, Daniel DG, Mach RJ. i wsp.. Controlled dose response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 782-791.

Adres korespondencyjny:

Małgorzata Rzewuska

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii

Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

tel. 022 651 93 12, e-mail: rzewuska @ipin.edu.pl