

*Małgorzata Rzewuska*

## Leczenie farmakologiczne zespołu Tourette'a

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Leczenie chorych z zespołem Tourette'a obejmuje przede wszystkim oddziaływania psychoterapeutyczne, edukacyjne, behawioralne. Obecność tików nie zawsze jest wskazaniem do leczenia farmakologicznego. Decyzję o podjęciu farmakoterapii należy podejmować rozważnie, uwzględniając nie tylko liczbę i częstość tików, ale także w jakim stopniu zaburzają one uwagę, sprawność ruchów i mowy chorego w kontekście funkcjonowania intelektualnego, społecznego i emocjonalnego pacjenta. Nie dysponujemy lekami, które wybiórczo znosiłyby tiki.

Etiopatogeneza zespołu Tourette'a nie jest jasna. Wykazano, że w etiopatogenezie zaburzeń uczestniczy wiele systemów neuroprzekąźnictwa i neuromodulatorów (dopaminergiczny, cholinergiczny, GABA, androgeny, neuropeptydy).

Podstawową metodą leczenia motorycznych i wokalnych objawów zespołu Tourette'a oraz związanych z nim zachowań stanowi farmakoterapia.

Leczenie farmakologiczne TS\* często jest złożone, a ocena skuteczności trudna ze względu na stosunkowo małe grupy ocenianych chorych. Większość raportowanych badań miała charakter prób otwartych.

MEDLINE podaje dane o 20 badaniach kontrolowanych w których jako leków standardowych użyto neuroleptyków.

Antagoniści dopaminergiczni są lekami najczęściej stosowanymi w leczeniu tików. Do leków przynoszących najlepsze rezultaty zalicza się haloperidol, pimozyd, sulpiryd i tiapryd. Dobre wyniki uzyskiwano stosując klonidynę, klonazepam i ostatnio – atypowy neuroleptyk – risperidon. Pojedyncze prace donoszą o stosowaniu olanzapiny skutecznej u niektórych chorych. Nieskuteczna w leczeniu tików okazała się klozapina i talipeksol. Nieliczne prace wskazują na przydatność agonistów receptorów nikotynowych

### LEKI ANTYDOPAMINERGICZNE

Podejmując decyzję o zaleceniu neuroleptyków zwłaszcza bardzo młodych pacjentów należy pamiętać, że leki te działając zubożniająco i sedatywnie

---

\* Zespół tików Tourette'a w literaturze obcojęzycznej oznacza się symbolem TS (Tourette Syndrome).

upośledzają funkcjonowanie zwłaszcza emocjonalne, a wieloletnie przyjmowanie neuroleptyków niesie ze sobą ryzyko wystąpienia późnych dyskinez.

### 1. Klasyczne neuroleptyki (antagoniści dopaminy)

Haloperidol jest najczęściej stosowany w zespole Tourette'a na całym świecie. Pierwszy opis skuteczności leku w zespole Tourette'a datuje się na 1961 r. (Seignot). Shapiro i wsp. (1988) dokonali przeglądu 41 wyników stosowania haloperidolu i określili skuteczność na 78–91%. W badaniach kontrolowanych (Conell i in. 1967, Shapiro i in. 1989) haloperidol działał lepiej niż diazepam i pimozyd. Jednak stwierdzano większą częstość występowania objawów niepożądanych haloperidolu niż innych neuroleptyków (pimozydu, flufenazyny, penfluridolu). Toteż odsetek chorych którzy kończyli badania we wcześniej planowanym terminie był mały (20–30%).

Borison i wsp. (1983) porównywali skuteczność haloperidolu, flufenazyny i trifluoperazyny. Wykazali równą skuteczność badanych leków oraz najwięcej objawów niepożądanych podczas leczenia haloperidolem. W porównaniu skuteczności zwalczania objawów pozapiramidowych występujących u chorych z TS po haloperidolu Borison i wsp. wykazali lepszy wynik stosowania amantadyny niż benzotropiny.

Analizy efektu leczenia haloperidolem i klonidyną wskazują na porównywalne wyniki leczenia i korzystniejszy profil działań niepożądanych klonidyny.

Dlatego też haloperidol nie jest lekiem pierwszego rzutu.

Pimozyd (Orap) jest zbliżony budową do haloperidolu, ale silniej od niego blokuje receptory  $D_1$ . Jest zarejestrowany w wielu krajach świata (w Polsce nie jest dostępny), ze szczególnym wskazaniem leczenia TS.

Ross i Moldofsky (1978) porównywali w próbie kontrolowanej pimozyd i haloperidol i wykazali istotne zmniejszenie się częstości tików po obu kuracjach u 9 chorych. W badaniu kontrolnym które przeprowadzili po 4–20 miesiącach wykazali ponad 75% redukcję częstości tików u 6 z 7 pacjentów leczonych pimozydem.

Regeur i wsp. (1986) oceniali leczenie u 65 chorych. Piętnastu (23%) było nieleczonych, pimozyd przyjmowało 71%, w większości w monoterapii, pozostali w kombinacji z tetrabenazyną (5 chorych) lub (4 chorych) z klonidyną. Dawki pimozydu wynosiły 0,5–9 mg/24 h. Dobry efekt leczenia i brak objawów niepożądanych stwierdzono u 81% leczonych.

Shapiro i wsp. (1989) porównywali wyniki leczenia 57 chorych haloperidolem (do 10 mg) i pimozydem (do 20 mg) w badaniu kontrolowanym z placebo. Najlepszy wynik notowano u leczonych haloperidolem, a częstość objawów niepożądanych nie różniła się w grupach leków. Nie obserwowano klinicznie istotnych zaburzeń funkcji krążenia chociaż stosowano pimozyd w dużej dawce dobowej.

Sallee i wsp. (1996 i 1997) przeprowadzili kontrolowane badanie z próbą krzyżową (leki stosowano naprzemiennie u tych samych chorych) u 22 pacjentów

w wieku 7–16 l. Oceniano u leczonych prolaktynemię i nasilenie objawów pozapiramidowych. Wykazano lepszy rezultat po leczeniu pimozydem (u 69% leczonych pimozydem w przeciętnej dziennej dawce 3,3 mg). Wynik leczenia haloperidolem nie przewyższał efektu stosowania placebo. Haloperidol (stosowany w dawce dziennej 3,5 mg) trzykrotnie częściej niż pimozyd powodował objawy pozapiramidowe. Tylko u pacjentów z poprawą po pimozydzie istotnie wzrosła prolaktynemia.

Badania funkcji poznawczych które wykonał Salee i wsp. (1994) u 66 pacjentów z tikami i równoczesną nadpobudliwością (spełniającą kryteria ADHD wg DSM IV) wykazały poprawę zaburzeń u leczonych pimozydem większą niż u otrzymujących haloperidol.

Sandor i wsp. (1990) zbadali katamnestycznie (po 1–15 latach) 33 chorych. Zarówno u leczonych pimozydem (dawki 2–18 mg) jak i haloperidolem (dawki 2–15 mg) wykazano istotną poprawę w katamnezie. Znacznie więcej chorych z grupy haloperidolu (47%) przerwało leczenie niż pośród przyjmujących pimozyd (8%). Istotne różnice w zakresie objawów pozapiramidowych dotyczyły ostrych dyskinez i dystonii po haloperidolu. Nie stwierdzono anomalii ekg u przyjmujących pimozyd.

### *Inne neuroleptyki*

Z dobrym efektem stosowano także inne neuroleptyki: penfluridol (Shapiro i in. 1988), flufenazynę (Singer i in. 1986) trifluoperazynę (Polites i in. 1965, Prabhakaran 1970), tioproperazynę (Clarke i Ford 1988), flupentiksol (Robertson 2000).

## **2. Benzamidy**

Pochodne benzamidowe są najszerzej stosowane w krajach frankofońskich. Sulpiryd jest stosowany w TS od 1970 r. W grupie 63 pacjentów leczonych sulpirydem poprawę uzyskało 59%. Wykazano, że u tych chorych zmniejszyła się liczba tików, natręctwa, napięcie, objawy echa, agresywność oraz wystąpiła poprawa nastroju. Lek stosuje się w dawkach do 1000 mg/24 h (Robertson i in. 1990). Wykazano także (George i wsp. 1993) przewagę działania sulpirydu w stosunku do tików w porównaniu do fluwoksaminy w zespole Tourette'a z natręctwami.

Tiapryd w porównaniu z placebo stosowali Chouza i wsp. (1982) u 25 pacjentów z różnego typu dyskinezami. Dobre wyniki uzyskano wśród chorych z zespołem Tourette'a, chociaż u kilku leczonych wystąpiły nienasilone objawy parkinsonizmu.

Eggers i wsp. (1988) porównywali wyniki leczenia tiaprydem 17 dzieci i u 10 przeprowadzili próbę krzyżową z placebo. Wykazali przewagę tiaprydu oraz brak niekorzystnego wpływu leku na sprawność psychomotoryczną. Stwierdzono u leczonych miernie nasiloną hiperprolaktynemię natomiast nie stwierdzono innych odchyśleń od stanu wyjściowego co do wydzielania hor-

monów tarczycy, wzrostu, w zapisie eeg wraz z potencjałami wywoływanymi sensorycznie. W niewielkich grupach badanych uzyskano redukcję tików podczas stosowania amisulpirydu (Trillet i in. 1990), metoklopramidu (Smirnov 1989) oraz wycofanego z lecznictwa z powodu hematotoksyczności remoksypirydu (Buitelaar i in. 1995, Sandor i in. 1996).

### 3. Atypowe leki przeciwpsychotyczne

Duże zainteresowanie budzą próby stosowania w zespole Tourette'a atypowych leków przeciwpsychotycznych ze względu na mniejsze działania pozapiramidowe i brak wpływu na funkcje poznawcze.

#### *Risperidon*

Risperidon stosowano w małych grupach, w badaniach otwartych (van der Linden i in. 1994, Lombroso i in. 1995). Wykazano istotną redukcję tików u wszystkich leczonych, chociaż obserwowano także niekorzystne działania uboczne leku (senność, przyrost masy ciała, zaburzenie funkcji seksualnych i ginekomastię). W większych grupach badanych (Bruggeman i in. 1994, Stamenkovic i in. 1994, Giakas 1995, Shulman i in. 1995) uzyskano poprawę u 68% leczonych. W jednym z badań (Robertson i in. 1996) wynik korzystny uzyskano tylko u 41%, a pogorszenie u 24%, chociaż u żadnego z chorych nie obserwowano objawów pozapiramidowych. W grupie 38 pacjentów u których haloperidol i/lub klonidyna nie przyniosły efektu Bruun i Budman (1996) uzyskali po leczeniu risperidonem (w dawce 0,5–9 mg) poprawę u 58% pacjentów.

#### *Klozapina*

W dwóch badaniach wykazano brak poprawy w TS lub pogorszenie po leczeniu klozapiną (Schmneider i Hoff 1998, Caine i in. 1979).

#### *Olanzapina*

Stamenkovic i wsp. (2000) stosowali olanzapinę w średniej dawce 15 mg/24 h u 14 pacjentów w 6 tygodniowym badaniu otwartym. Badanie ukończyło 12 pacjentów, u połowy leczonych liczba tików uległa znacznej (o 60%) redukcji. Obserwowano przejściową nienasiloną senność oraz znaczny przyrost masy ciała u 2 chorych.

### 4. Objawy niepożądane neuroleptyków

Chorzy z zespołem Tourette'a są leczeni w młodym wieku. Ta grupa jest szczególnie wrażliwa na działanie neuroleptyków w układzie prądkowia. Dotyczy to szczególnie ryzyka wystąpienia ostrych zaburzeń pozapiramidowych. Potwierdzają to wyniki badań u chorych z zespołem Tourette'a. W badaniu Ehrenberga i wsp. (1987) aż u 84% pacjentów którzy rozpoczęli leczenie haloperidolem wystąpiły objawy pozapiramidowe.

Ostre dystonie Stone i Jankovic (1991) obserwowali u 5% leczonych. Są one związane z zaburzeniem równowagi dopaminergiczno-cholinergicznej występują szczególnie w pierwszych dniach leczenia. Można je łatwo opanować stosując leki antycholinergiczne, lub benzodiazepiny. Dystoniom towarzyszy lęk, niekiedy znacznie nasilony i ból. Chorzy u których wystąpi dystonia niechętnie przyjmują leki. Dlatego też szereg autorów zaleca u chorych dotychczas nieleczonych profilaktyczne podawanie leków antycholinergicznych równocześnie lub jeszcze przed rozpoczęciem stosowania neuroleptyków. Leki te (np. benzotropinę, procyklidynę, difenhydraminę) można odstawić po kilku tygodniach leczenia, gdyż powstaje tolerancja i ryzyko wystąpienia dystonii przemija. Objawy parkinsonizmu występują podczas stosowania małych dawek neuroleptyków niezbyt często i ustępują po redukcji dawki lub po dołączeniu leków antycholinergicznych. Częstym objawem niepożądanym i bardzo subiektywnie uciążliwym jest akatyzja, niepokój. Stwierdzano je u 23–75% chorych. Niepokój ten może nasilać tiki. W zwalczaniu akatyzji, jeśli nie ustąpi po redukcji dawki neuroleptyku, stosuje się propranolol (30–120 mg/24 h), benzodiazepiny, klonidynę (0,075 mg 2 × dziennie), selegilinę (10 mg), mianserynę (do 15 mg/24 h), amitryptylinę (10–20 mg/24 h) lub antagonistę receptorów 5HT<sub>2</sub> (cyproheptadynę, ritanserynę).

Nadmierna senność i ospałość częściej występuje podczas leczenia pimozydem lub sulpirydem, niż haloperidolem. Można ją opanować stosując leki neuroleptyczne wieczorem lub dołączając kofeinę.

Późne dyskinezy (hiperkinety) mogą pojawić się nawet jeśli haloperidol jest stosowany w dawce nie przekraczającej 4 mg. Ryzyko jest większe u chorych leczonych przewlekle. Mniejsze ryzyko późnych dyskinez wiąże się ze stosowaniem słabych neuroleptyków a zwłaszcza sulpirydu i leków atypowych (risperidonu, olanzapiny). Leczenie późnych dyskinez jest niekiedy trudne, stosuje się benzodiazepiny (klonazepam), antagonistów kanału wapniowego (diltiazem, nifedypinę), lit, karbamazepinę, duże dawki tokoferolu, kwas walproinowy, niektórzy zalecają tetrabenazynę (w Polsce niezarejestrowana). W przypadku konieczności leczenia pacjentów z późnymi dyskinezami należy zmienić neuroleptyk na atypowy (risperidon, olanzapinę, sulpiryd).

### *Zaburzenia pracy serca*

Wydłużenie QT występuje podczas leczenia neuroleptykami (tiorydazyną, sertindolem, ale także pimozydem i lekami atypowymi).

Toteż leczenie zwłaszcza pimozydem wymaga monitorowania ekg. Ryzyko wydłużenia QT podczas leczenia pimozydem wzrasta jeśli dołączy się fluoksetynę (Ahmed i in. 1993). U pacjentów z nieprawidłowym zapisem ekg bezpieczniejsze jest stosowanie haloperidolu lub sulpirydu.

### *Hiperprolaktynemia*

Zwiększone wydzielanie prolaktyny wynika z wpływu leków antydopaminergicznych na układ guzkowo-lejkowy. Może wiązać się z wystąpieniem zabu-

rzeń miesiączkowania u dziewcząt, mlekotoku, ginekomastii, z zaburzeniami funkcji seksualnych, a także gospodarki wapniowej. Hiperprolaktynemia zdarza się podczas stosowania większości leków. Najbezpieczniejsza pod względem wpływu na wydzielanie prolaktyny jest olanzapina, największe ryzyko hiperprolaktynemii występuje podczas leczenia sulpirydem (Robertson i Gourdie).

#### *Złośliwy zespół neuroleptyczny*

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) jest rzadko występującym ale poważnym powikłaniem leczenia neuroleptykami. Może wystąpić podczas stosowania każdego z leków i wymaga natychmiastowego przerwania stosowania neuroleptyku. Każde podwyższenie napięcia mięśni połączone z zaburzeniami autonomicznymi, wahaniami ciśnienia tętniczego krwi, leukocytozą, zwyżką temperatury wymaga szczególnej ostrożności i badania poziomu fosfokinazy kreatyninowej.

#### *Leczenie tików współistniejących z depresją, natręctwami i fobiami*

Chorzy z zespołem tików są skłonni do depresji (Robertson i in. 1997). Większe ryzyko depresji wiąże się ze stosowaniem haloperidolu, ale reakcje depresyjne obserwowano także u leczonych pimozydem (Regeur i in. 1986), flufenazyną (Bruun 1988) i tiaprydem (Chouza i wsp. 1982) a nawet sulpirydem (George i in. 1993). W tych przypadkach podobnie jak w tikach współistniejących z natręctwami zaleca się dołączenie leku przeciwdepresyjnego. Wybór leku zależy od tolerancji a także objawów towarzyszących.

W przypadku współistnienia tików i natręctw próbowano stosować leki przeciwdepresyjne trójpierścieniowe (dezipraminę, klomipraminę). Jednak stosowanie tych leków wiąże się z uciążliwymi objawami niepożądanymi, opisano także zapaści i nagłe zgony. Toteż w przypadku potrzeby stosowania leków przeciwdepresyjnych lepszą możliwością są selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram) nie działające kardiotoksycznie, sedatywnie, ani cholinolitycznie.

Fobie szkolne i społeczne częściej obserwowano u dzieci leczonych neuroleptykami – haloperidolem (Mikkelsen i in. 1981, Bruun 1988) i pimozydem (Linnet 1985). Objawy te mijały po odstawieniu leków. Linnet (1985) proponował objawy te uznać za zespół lękowy poneuroleptyczny i zalecał dołączenie leku przeciwdepresyjnego.

## **5. Inne leki działające antydopaminergicznie**

Tetrabenazyna (Nitoman) uwalnia monoaminy w części presynaptycznej i blokuje postsynaptyczne receptory dopaminergiczne. Dawniej stosowana jako neuroleptyk jest obecnie lekiem wykorzystywanym w późnych dyskinezach i zespole tików. (w Polsce niezarejestrowana).

Inne leki antydopaminergiczne nieneuroleptyczne, które stosowano w zespole Tourette'a (pikwindon, Immunowir) wymagają dalszych badań.

## 6. Agoniści dopaminergiczni

W kilku badaniach próbowano stosować agonistów dopaminergicznych stosowanych w badaniach w chorobie Parkinsona w zespole Tourette'a: pergolid, amantadynę, selegilinę, L-dopę, talipeksol, SKF 39393. Wyniki kilku badań wskazują na małą skuteczność tych leków (Feigin i in. 1996).

## LEKI DZIAŁAJĄCE NORADRENERGICZNIE

### *Klonidyna*

Niektórzy klinicyści jako lek pierwszorzędowy zalecają nie neuroleptyk (haloperidol, pimozyd) lecz klonidynę. Klonidyna jest agonistą receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych. Dawka początkowa wynosi 0,05 mg/24 h i może być zwiększona do 0,3 mg/24 h w dawkach podzielonych. Klonidyna jest także stosowana w plastrach przezskórnych. O powodzeniu leczenia można sądzić po 3 miesiącach stosowania klonidyny. Skuteczność klonidyny w tikach nie jest jednoznacznie ustalona (Goetz 1992). Wprowadzenie klonidyny do leczenia zespołu Tourette'a zapoczątkowały prace Cohena i wsp. (1980) dowodzące korzyści stosowania leku u pacjentów z tikami, drażliwością, natręctwami małą tolerancją na stres i zaburzeniami funkcjonowania. Wyniki późniejszych badań wskazują na dobrą tolerancję leku (Leckman i in. 1982, 1985, 1991, McKeith i wsp. 1981), jednak w badaniach kontrolowanych (Goetz i wsp. 1987) nie potwierdzono dostatecznej skuteczności leku w tikach.

Działanie niepożądane klonidyny obejmują spadki ciśnienia krwi, bradykardię, niepokój nocny, sedację. Istnieje także ryzyko zwyczajki ciśnienia krwi po nagłym odstawieniu leku (Robertson, 2000). Toteż należy podczas leczenia monitorować ekg, ciśnienie krwi i tętno.

Guanfacyna (Estulic) lek przeciwnadciśnieniowy, jest agonistą adrenoceptorów  $\alpha_2$ . Wyniki badań otwartych wskazują na skuteczność tego leku (niezarejestrowanego w Polsce) zarówno w stosunku do tików jak i w nadpobudliwości (Horrigan i Barnhill 1995, Chapell i in. 1995, Cohn i Caliendo 1997) wykazano korzystne działanie na sprawność poznawczą, spadek ciężkości tików ruchowych i głosowych. Najczęstszymi objawami niepożądanymi była przemijająca senność i bóle głowy.

## LEKI GABAERGICZNE

### *Benzodiazepiny*

Pojedyncze doniesienia (Gonce i Barbeau 1977, Dion i Chouinard 1988, Merikangas i wsp. 1985, Goetz 1992) wskazują na poprawę tików po benzodiazepinach u 53–71% leczonych, głównie po stosowaniu klonazepamu, który jest równocześnie agonistą receptorów adrenergicznych  $\alpha_2$ . Jednak, po-

mimo dobrej tolerancji benzodiazepiny nie są zalecane ze względu na ryzyko uzależnienia.

Progabid – agonista receptorów GABA-ergicznymi był stosowany w kilku próbach leczenia nadpobudliwości z tikami (Mondrup i in. 1985, Fog i Regeur 1986) uzyskano poprawę tików u połowy leczonych.

## INNE LEKI

### *Nikotyna*

Koncepcja Dursuna i Reveley'a (1996) łączy patofizjologię tików z zaburzeniami równowagi cholinergiczo-dopaminergicznej w prążkowi a nikotynie przypisuje działanie w utrzymywaniu równowagi obu systemów neuroprzekaznictwa. Doświadczenia ze zwierzętami wykazały że nikotyna wznaga katalepsję i zahamowanie wywołanie podaniem haloperidolu (Manderscheid i in. 1988). Opublikowano kazuistykę przemawiającą za znaczną redukcją tików pod wpływem palenia papierosów i żucia gumy z nikotyną (Brull 1988, Devor i Isenberg 1989). Wyniki badań nie potwierdziły jednak skuteczności nikotyny w tikach (Mc Conville i in. 1992), Muller-Vahl i in. 1997, Rickards 1992).

Wyniki jednego badania przeprowadzonego u 13 pacjentów z użyciem mekamylaminy (antagonisty receptorów nikotynowych stosowanej w USA w nadciśnieniu) sugerują poprawę w zakresie tików, nastroju, agresywności i drażliwości (Sanberg i in. 1998).

### *Blokery kanałów wapniowych*

Nieliczne badania nie potwierdziły skuteczności diltiazemu i nifedypiny, ale wskazują na możliwość uzyskania poprawy w zespole tików podczas leczenia flunaryzyną (10–15 mg/24h).

### *Buspiron*

Wykazano w jednym z badań skuteczność buspironu w tikach lekoopornych (Dursun i in. 1995).

### *Antagoniści i agoniści receptorów opioidowych*

Opisano poprawę w kilku przypadkach stosowania leków tej grupy (naltreksonu, naloksonu, dekstropropoksylenu, metadonu i pentazocyny) w tikach, ze zrozumiałych względów leki te nie mają zastosowania w tikach (uzależnienie, ryzyko nasilenia objawów po odstawieniu).

### *Sole litu*

Nie ma badań kontrolowanych, chociaż kilka prac wskazywało na poprawę tików podczas stosowania litu w dawkach analogicznych jak w profilaktyce zaburzeń afektywnych (Erickson i in. 1977, Varma i Messiha 1983, Borson i in. 1983, Kerbeshian i Burd 1989).



### *Karbamazepina*

Opisano redukcję tików po karbamazepinie (Lutz i Feldman 1977), ale jej skuteczność dotyczy mniej niż 1% leczonych (Fulton i in. 1988).

### *Marihuana*

Obserwacje dotyczące wpływu kanabinoli na tiki są rozbieżne, niektóre świadczyły o znacznej redukcji objawów (Muller-Vahe i in. 1997).

### *Inne próby leczenia*

Donoszono o możliwości uzyskania poprawy tików po stosowaniu melatoniny (Freeman 1997), acykłowiru (Budman i in. 1997), inozyliny, klomifemu (Sandyk i in. 1987), fizostygminy (Le Witt 1992), ondansetronu (Toren i in. 1999), po stosowaniu akupunktury (Wu i in. 1996).

### *Podsumowanie*

Jankovic i Rohaidy (1987) opisali skuteczność różnych leków u 112 chorych z zespołem tików. Poprawę uzyskano u 88% leczonych haloperidolem, u 86% po flufenazynie, u 78% po pimozydzie, u 67% po klonidynie, u 80% po tetrabenazynie, u 77% po klonazepamie. Najlepiej tolerowany był klonazepam i klonidyna, ale tylko u 1/3 pacjentów wynik leczenia był bardzo dobry. Neuroleptyki były bardziej skuteczne w znoszeniu tików, ale powodowały więcej objawów niepożądanych, zwłaszcza haloperidol. Kilka prac wskazuje na dobre wyniki leczenia i lepszą tolerancję atypowych leków przeciwpsychotycznych (risperidonu, olanzapiny) i benzamidów (sulpirydu i amisulpirydu).

Żaden z nowych leków przeciwpsychotycznych nie jest jednak jeszcze zarejestrowany do leczenia TS. Do pełnej oceny skuteczności nowych leków przeciwpsychotycznych w TS niezbędne są badania w większych i lepiej dobranych grupach pacjentów.

### **Piśmiennictwo**

1. Ahmed I., Dagaincourt P.G., Miller L.G., Shader R.I.: Possible interaction between fluoxetine and pimozide causing sinus bradycardia. *Can. J. Psychiatry.* 1993, 38, 62–63
2. Bhatia M.S.: Nifedipine in Tourette syndrome. *Indian J. Psychiat.* 1991, 33, (2), 151–152
3. Borison R.L., Ang L., Hamilton W.J., Diamond B.I., Davis J.M.: Treatment approaches in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain Res Bull.* 1983, 11, 205–208
4. Brill C.B.: Gum chewing as therapy for Tourette syndrome. *Pediatr. Neurol.*, 1988, 4, 128
5. Bruggeman R., van der Linden C., van Woerkom C.A.M.: Risperidone in the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome – an open dose finding study. *Neuropsychopharmacology*, 1994, 10, (3S suppl. Pt 2), 42S, 0–115–163
6. Bruun R.D.: Subtle and underrecognized side effects of neuroleptic treatment in children with Tourette's disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1988, 145, 621–624
7. Bruun R.D., Budman C.L.: Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *J. Clin. Psychiatry.* 1996, 57, 29–31
8. Bruun R.D., Cohen D.J., Leckman J.F.: Guide to the diagnosis and treatment of Tourette syndrome. *Tourette Syndrom Asociacion* 1995

9. Budman C.L., Kerjakovic M., Bruun R.D.: Viral infection and tic exacerbation (letter). *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 1997, 36, 162
10. Buitelaar J.K., Cohen-Kettenis P., Vlutters H., Westenberg H., Sandel L.: Remoxipride in adolescents with Tourette's syndrome: an open pilot study. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol*, 1995, 5, 121-128
11. Caine E.D., Polinsky R.J., Kartzinel R., Ebert M.H.: The trial use of clozapine for abnormal involuntary disorders. *Am. J. Psychiatry*, 1979, 136, 317-320
12. Chappell P.B., Leckman J.F., Riddle M.A.: The pharmacologic treatment of tic disorders. *Child. Adolesc. Psychiatr. Clin. North. Am.* 1995, 4, 197-216
13. Chouza C., Romero S., Lorenzo J., Camano J.L., Fontana A.P., Alterwain P. i in.: Clinical trial of tiapride in patients with dyskinesia. *Sem Hop.* 1982, 58, 725-733
14. Clarke D.J., Ford R.: Treatment of refractory Tourette syndrome with haloperidol decanoate. *Acta Psychiatr Scand.* 1988, 77, 495-496
15. Cohen D.J., Detlor J., Young J.G., Shaywitz B.A.: Clonidine ameliorates Gilles de la Tourette syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1980, 37, 1350-1357
16. Cohn L.M., Caliendo G.C., Guanfacine use in children with attention deficit hyperactivity disorder (letter). *Ann. Pharmacother* 1997, 31, 918-919
17. Connell P.H., Corbett J.A., Horne D.J., Mathews A.M.: Drug treatment of adolescent tiqueurs. A double-blind trial of diazepam and haloperidol. *Br. J. Psychiatry*, 1967, 113, 375-381
18. Devor E.J., Isenberg K.E.: Nicotine and Tourette's syndrome (letter). *Lancet* 1989, 2, 1046
19. Dion Y., Chouinard G.: Treatment of Gilles de la Tourette syndrome with clonazepam. w: Canadian Psychiatric Association - 38th Annual Meeting, Halifax (NS), 1988 Sep. 28-30, Abstracts Book 1988. p.119, Rivotril H-10764 (Clonazepam)
20. Dursun S.M., Burke J.G., Reveley M.A.: Buspirone treatment of Tourette's syndrome (letter). *Lancet* 1995, 345, 136601367
21. Dursun S.M., Reveley M.A.: The efficacy of a dose-escalated application of transdermal nicotine plus sulpiride in Tourette's syndrome. *Eur. Psychiatry*, 1996, 11, 204-206
22. Eggers C., Rothenberger A., Berghaus U.: Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.* 1988, 237, 223-229
23. Erenberg G., Cruse R.P., Rothner A.D.: The natural history of Tourette syndrome: a follow-up study. *Ann. Neuro.*, 1987, 22, 383-385
24. Erickson H.M. Jr., Goggin J.E., Messiha F.S.: Comparison of lithium and haloperidol therapy in Gilles de la Tourette syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1977, 90, 197-205
25. Feigin A., Kurlan R., McDermott M.P., i in.: A controlled trial of deprenyl in children with Tourette's syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 1996, 46, 965-968
26. Fog R., Regeur L.: Neuropharmacology of tics. *Rev. Neurol. (Paris)* 1986, 142, 856-859
27. Freeman R.D.: Attention deficit hyperactivity disorder in the presence of Tourette syndrome. (Review). *Neurol. Clin.* 1997, 15, 411-420
28. Fulton W.A., Shady G.A., Champion L.M.: An evaluation of Tourette syndrome and medication use in Canada. *Neurosci Biobehav. Rev.* 1988, 12, 251-254
29. George M.S., Trimble M.R., Robertson M.M.: Fluvoxamine and sulpiride in comorbid obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette syndrome. *Hum. Psychopharmacol.* 1993, 8, 327-334
30. Giakas W.J.: Risperidone treatment for a Tourette's disorder patient with comorbid obsessive-compulsive disorder (letter). *Am. J. Psychiatry*, 1995, 152, 1097-1098
31. Goetz C.G., Tanner C.M., Wilson R.S., Carroll V.S., Garron P.G., Shannon K.M.: Clonidine and Gilles de la Tourette's syndrome: double-blind study using objective rating methods. *Ann. Neurol.* 1987, 21, 307-310
32. Goetz C.G.: Clonidine and clonazepam in Tourette syndrome. (Review). *Adv. Neurol.* 1992, 58, 245-251

33. Gonce M., Barbeau A.: Seven cases of Gilles de la Tourette's syndrome: partial relief with clonazepam: a pilot study. *Can. J. Neurol. Sci.* 1977, 4, 279-283
34. Horrigan J.P., Barnhill L.J.: Guanfacine for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in boys. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 1995, 5, 215-223
35. Jankovic J., Rohaidy H.: Motor, behavioral and pharmacologic findings in Tourette's syndrome. *Can. J. Neurol. Sci.* 1987, 14 (3 suppl), 541-546
36. Kerbeshian J., Burd L.: Tourette disorder and bipolar symptomatology in childhood and adolescence. *Can. J. Psychiatry.* 1989, 34, 230-233
37. Leckman J.F., Cohen D.J., Detlor J., Young J.G., Harcherik D., Shaywitz B.A.: Clonidine in the treatment of Tourette syndrome: a review of data. *Adv. Neurol.* 1982, 35, 391-401
38. Leckman J.F., Detlor J., Harcherik D.F., Ort S., Shaywitz B.A., Cohen D.J.: Short- and long-term treatment of Tourette's syndrome with clonidine: a clinical perspective. *Neurology* 1985, 35, 343-351
39. Leckman J.F., Hardin M.T., Riddle M.A., Stevenson J., i in.: Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch. Gen Psychiatry.* 1991, vol. 48, 324-328
40. Le Witt P.A.: Therapeutics of Tourette syndrome: new medication approaches w: Chase T.N., Friedhoff A.J., Cohen D.J. (red.): *Advances in Neurology.* New York, Raven Press 1992, 263-270
41. Linet L.S.: Tourette syndrome, pimozide, and school phobia: the neuroleptic separation anxiety syndrome. *Am. J. Psychiatry.* 1985, 142, 613-615
42. Lipinski J.F., Sallee F.R., Jackson C., Sethuraman G.: Dopamine agonist treatment of Tourette disorder in children: results of an open-label trial of pergolide. *Movement Disorders* 1997, 12, 402-407
43. Lombroso P.J., Scahill L., King R.A. i in.: Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders: a preliminary report. *J. Am. Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, 34 (9), 1147-1152
44. Lutz E.G., Feldman J.: Alternative drug treatments in Gilles de la Tourette's syndrome (letter). *Am. J. Psychiatry.* 1977, 134, 98-99
45. Manderscheid P.Z., Sanberg P.R., Norman A.B., Fogelson H.M., McConville B.J., Moss D.E.: Nicotine markedly potentiates neuroleptics-induced catalepsy (abstract). *Soc. Neurosci. Abstr.* 1988, 14, 1257
46. McConville B.J., Norman A.B., Fogelson M.H., Erenberg G.: Sequential use of opioid antagonists and agonists in Tourette's syndrome (letter). *Lancet* 1994, 343, 601
47. McConville B.J., Sanberg P.R., Fogelson M.H., King J., Cirino P., Parker K.W. i in.: The effects of nicotine plus haloperidol compared to nicotine only and placebo nicotine only in reducing tic severity and frequency in Tourette's disorder. *Biol. Psychiatry* 1992, 31, 832-840
48. McKeith I.G., Williams A., Nicol A.R.: Clonidine in Tourette syndrome (letter). *Lancet* 1981, 1, 270-271
49. Merikangas J.R., Merikangas K.R., Kopp U., Hanin I.: Blood choline and response to clonazepam and haloperidol in Tourette's syndrome. *Acta Psychiatr. Scand.* 1985, 72, 395-399
50. Mikkelsen E.J., Detlor J., Cohen D.J.: School avoidance and social phobia triggered by haloperidol in patients with Tourette's disorder. *Am. J. Psychiatry* 1981, 138, 1572-1576
51. Mondrup K., Dupont E., Braendgaard H.: Progabide in the treatment of hyperkinetic extrapyramidal movement disorders. *Acta Neurol. Scand.* 1985, 72, 341-343
52. Muller-Vahl K.R., Kolbe H., Dengler R.: Gilles de la Tourette syndrome. Effect nicotine, alcohol and marihuana on clinical symptoms. *Nervenarzt.* 1997, 68, 985-989
53. Peterson B.S., Cohen D.J.: The treatment of Tourette's Syndrome: Multimodal, developmental intervention. *J. Clin. Psychiatry,* 1998, 59 (suppl. 1), 62-71
54. Polites D.J., Kruger D., Stevenson I.: Sequential treatments in a case of Gilles de la Tourette's syndrome. *Br. J. Med. Psychol.,* 1965, 38, 43-52
55. Prabhakaran N.A.: Case of Gilles de la Tourette's syndrome with some observations on aetiology and treatment. *Br. J. Psychiatry,* 1970, 116, 539-541

56. Regeur L., Pakkenberg B., Fog R., Pakkenberg H.: Clinical features and long-term treatment with pimozide in 65 patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1986, 49, 791-795
57. Rickards E.H.: Nicotine gum in Tourette's disorder (letter). *Am. J. Psychiatry* 1992, 149, 417, discussion 418
58. Robertson M.M., Gouride A.: Familial Tourette's syndrome in a large British pedigree. Associated psychopathology, severity, and potential for linkage analysis. *Br. J. Psychiatry*, 1990, 156, 515-521
59. Robertson M.M., Schnieden V., Lees A.J.: Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulpiride. *Clin. Neuropharmacol.* 1990, 13, 229-235
60. Robertson M.M., Stern J.S.: The Gilles de la Tourette syndrome. (Review. *Crit. Rev. Neurobiol.*, 1997, 11, 1-19
61. Robertson M.M.: Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain*, 2000, 123, 425-462
62. Ross M.S., Moldofsky H.: A comparison of pimozide and haloperidol in the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Am. J. Psychiatry* 1978, 135, 585-587
63. Sallee F.R., Dougherty D., Sethuraman G., Vrihdavanam N.: Prolactin monitoring of haloperidol and pimozide treatment in children with Tourette's syndrome. *Biol. Psychiatry* 1996, 40, 1044-1050
64. Sallee F.R., Nesbitt L., Jackson C., Sine L., Sethuraman G.: Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's syndrome disorder. *Am. J. Psychiatry* 1997, 154, 1057-1062
65. Sallee F.R., Sethuraman G., Rock C.M.: Effects of pimozide on cognition in children with Tourette syndrome: interaction with comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1994, 90, 4-9
66. Sanberg P.R., Shytle R.D., Silver A.A.: Treatment of Tourette's syndrome with mecamlamine (letter). *Lancet* 1998, 352, 705-706
67. Sandor P., Musisi S., Moldofsky H., Lang A.: Tourette syndrome: a follow-up study. *J. Clin. Psychopharmacol* 1990, 10, 197-199
68. Sandor P., Singal S., Angus C.: Remoxipride vs haloperidol treatment of Tourette's syndrome (abstract). *Mov. Disord.*, 1996, 11 suppl. 1, 248
69. Sandyk R., Bamford C.R., Laguna J.: Clomiphene citrate in Tourette's syndrome (letter). *Postgrad Med. J.* 1987, 63, 510-511
70. Schmider J., Hoff P.: Clozapine in Tourette's syndrome (letter). *J. Clin. Psychopharmacol* 1998, 18, 88-89
71. Seignot M.J.N.: A case of tic of Gilles de la Tourette cured by R 1625. *Ann. Med. Psychol.*, 1961, 119, 578-579
72. Shapiro A.K., Shapiro E.S., Young J.G., Feinberg T.E.: Gilles de la Tourette syndrome. 2nd ed. New York: Raven Press, 1988
73. Shapiro E., Shapiro A.K., Fulop G., Hubbard M., Mandeli J., Nordlie J. i in.: Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989, 46, 722-730
74. Shulman L.M., Singer C., Weiner W.J.: Ris[eridone in Gilles de la Tourette syndrome. *Neurology* 1995, 45, 1419
75. Silva R.R., Munoz D.M., Daniel W., Barickman J., Friedhoff A.J.: Causes of haloperidol discontinuation in patients with Tourette's disorder: management and alternatives. *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57, 129-135
76. Singer H.S., Gammon K., Quaskey S.: Haloperidol, fluphenazine and clonidine in Tourette syndrome: controversies in treatment. *Pediatr. Neurosci.*, 1986, 12, 71-74
77. Smirnov A.: Use of metoclopramide (cerucal) in Tourette syndrome. *Zh Nevropatol. Psikiatr.*, 1989, 89, 105-108
78. Spencer T., Biederman J., Harding M., Wilens T., Faraone S.: The relationship between tic disorders and Tourette's syndrome revisited. *J. Am. Acad Child. Adolesc Psychiatry* 1995, 34, 1133-1139

79. Stamenkovic M., Aschauer H., Kasper S.: Risperidone for Tourette's syndrome (letter). *Lancet* 1994, 344, 1577-1578
80. Stamenkovic M., Schindler S.D., Aschauer H.N., de Zwaan M., Willinger U., Resinger E., Kasper S.: Effective open-label treatment of Tourette's disorder with olanzapine. *Inter. Clin. Psychopharmacology* 2000, vol 15, 23-28
81. Stone L., Jankovic J.: The coexistence of tics and dystonia. *Arch. Neurol.* 1991, 48, 862-865
82. Toren P., Laor N., Cohen D.J., Wolmer L., Weizman A.: Ondansetron treatment in patients with Tourette's syndrome. *Intern. Clin. Psychopharmacology.* 1999, 14, 373-376
83. Trillet M., Moreau T., Dalery J., de Villard R., Aimard G.: Treatment of de la Tourette's syndrome disease with amisulpride (letter). *Presse Med.* 1990, 19, 175
84. van der Linden C., Bruggeman R., van Woerkom TCAM.: Serotonin-dopamine antagonist and Gilles de la Tourette's syndrome: an open pilot dose-titration study with risperidone (letter). *Mov Disord.* 1994, 9 (6), 687-688
85. Varma S.K., Messiha F.S.: Endocrine aspects of lithium therapy in Tourette's syndrome. *Brain Res Bull.*, 1983, 11, 209-211
86. Wu L., Li H., Kang L: 156 cases of Gilles de la Tourette's syndrome treated by acupuncture. *J. Tradit. Chin. Med.*, 1996, 16, 211-213