



## Późne dyskinezy

### *Tardive dyskinesia\**

STANLEY N. CAROFF<sup>1</sup>, STEPHAN C. MANN<sup>1</sup>, KENNETH A. SULLIVAN<sup>1</sup>,  
E. CABRINA CAMPBELL<sup>1</sup>, STEFAN KRZYMIŃSKI<sup>2</sup>

- Z: 1. The University of Pennsylvania School of Medicine  
and the Department of Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, USA  
2. Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego dla Nerwowo i Psychicznie Chorych  
Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Ciburzu

**STRESZCZENIE.** *Cel.* Artykuł omawia aktualne poglądy na epidemiologię, patogenezę, diagnostykę oraz leczenie późnych dyskinez. **Poglądy.** Z coraz szerszym stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych wiązana jest nadzieja na zmniejszenie zapadalności na późne dyskinezy. Jednak ryzyko ich wystąpienia u podatnych pacjentów, stosowanie nadal klasycznych leków przeciwpsychotycznych oraz istnienie tysięcy pacjentów z wcześniej nabytymi dyskinezami, podkreślają ciągłe znaczenie tej potencjalnie nieodwracalnej reakcji na leki. Do tej pory zgromadzono znaczną ilość informacji dotyczących epidemiologii, obrazu klinicznego, patogenezy i leczenia późnych dyskinez. **Wnioski.** Lepsze zrozumienie tego stanu jest ważne nie tylko dla praktyki klinicznej, ale także dla wyjaśnienia wzajemnych związków między lekami przeciwpsychotycznymi oraz podatnością na dyskinezy związane ze schizofrenią i starzeniem się.

**SUMMARY.** *Aim.* This article reviews current opinions on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of tardive dyskinesia. **Review.** The incidence of tardive dyskinesia is expected to decline with increasing use of atypical antipsychotic drugs, the risk in susceptible patients, the continued use of older conventional antipsychotics, and the legacy of thousands of patients who previously acquired dyskinesias, underscore the relevance of this potentially irreversible adverse drug reaction. Considerable evidence has accumulated concerning the epidemiology, clinical presentation, pathogenesis and management of tardive dyskinesia. **Conclusions.** Better understanding of the condition is important not only for clinical practice, but also in elucidating the interaction between antipsychotic drugs and dyskinetic vulnerability associated with schizophrenia and ageing.

---

**Słowa kluczowe:** późne dyskinezy / epidemiologia, rozpoznawanie / leczenie

**Key words:** tardive dyskinesia / epidemiology, diagnosis / treatment

---

Późne dyskinezy (*tardive dyskinesia* – TD) są mimowolnymi zaburzeniami ruchowymi pojawiającymi się w związku z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi. Zróżnicowane co do ciężkości i uporczywości mogą powo-

dować stygmatyzację społeczną pacjenta. Mogą być na tyle ciężkie, iż wpływają na zdolność do jedzenia, mówienia, poruszania się. Mimo nadziei wiązanych z lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji TD nie tracą na znaczeniu. Zarówno jako problem kliniczny i jako przedmiot prac badawczych. Wynika to z kilku powodów. Mianowicie, istnieje pewne ryzyko ich wystąpienia u pacjentów szczególnie podatnych, leczonych neuroleptykami atypowymi. Klasyczne leki

---

\* oryginalny tekst angielski: Stanley N. Caroff, Stephan C. Mann, Kenneth A. Sullivan, E. Cabrina Campbell. Tardive dyskinesia. Adverse Drug Reactions Bulletin 2004 Feb; 224. Za zgodą Wydawnictwa Lippincott Williams & Wilkins (LWW).

przeciwpyschotyczne są nadal szeroko stosowane i żyją tysiące pacjentów z TD, które wystąpiły w wyniku wcześniejszego nimi leczenia. Wreszcie, patogeneza TD pozostaje niewyjaśniona. Ponadto, badania nad wzajemnym wpływem leków i podatnością na występowanie spontanicznych dyskinez (SD) mogą rzucić światło na patogenzę schizofrenii i innych zaburzeń psychotycznych.

## **DYSKINEZY I ZABURZENIA PSYCHICZNE W UJĘCIU HISTORYCZNYM**

W kilka lat po wprowadzeniu do lecznictwa psychiatrycznego leków przeciwpyschotycznych TD były już szeroko rozpoznawane jako niepożądany skutek ich działania [1]. Jednak zaburzenia ruchowe opisywano u pacjentów psychotycznych setki lat wcześniej [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Były więc traktowane jako integralny składnik obrazu schizofrenii i grały ważną rolę w klasyfikacji zaburzeń psychotycznych [5, 6]. Z wprowadzeniem leków neuroleptycznych pojawiły się trudności w różnicowaniu zaburzeń motorycznych wywołanych przez nie z objawami ruchowymi związanymi z chorobą podstawową. Przeprowadzono badania dotyczące częstości występowania spontanicznych dyskinez, skojarzonych z chorobą, a nie działaniem leków. Objęły one pacjentów z pierwszym epizodem choroby, bez wcześniejszego kontaktu z lekami lub pochodzących z krajów rozwijających się. Sięgnięto także do informacji z dawnej, historycznej dokumentacji nie leczonych chorych na schizofrenię. Uzyskane wyniki rozpowszechnienia SD u pacjentów z przewlekłą schizofrenią cechowała znaczna rozpiętość wartości, w granicach 0–53%. Zależało to od takich zmiennych jak wiek i przyjęte kryteria diagnostyczne [2, 3]. Fenton [7, 8] stwierdził, że u chorych na schizofrenię wskaźnik ten sięgał 4% u pacjentów z pierwszym jej epizodem. Wzrastał wraz z wiekiem i przewlekłością choroby, osiągając 40% u pacjentów w wieku 60 lat i starszych.

Ryzyko ich wystąpienia było skorelowane z dysfunkcją poznawczą, objawami negatywnymi i złym prognostycznie zespołem ubytkowym, będącym być może markerem ciężkiego podtypu schizofrenii. W populacji geriatrycznej rozpowszechnienie SD oceniane jest na 0–36% [9]. Wskaźnik ten jest niski u zdrowych ludzi w wieku podeszłym, ale znacząco wzrasta w skojarzeniu z pobytem w zakładach opiekuńczych, złym stanem uzębienia, chorobami somatycznymi i neurologicznymi [9]. Mając na uwadze nakładanie się podatności na SD i TD niektórzy badacze przy ocenie częstości dyskinez wywołanych przez leki przyjmowali poprawkę polegającą na odjęciu od wskaźnika TD wskaźnika SD [9, 10, 11]. Uzyskiwano wyniki wskazujące, że rzeczywiste rozpowszechnienie TD ponad podstawowy wskaźnik SD związanych z chorobą, wynosi 10–20% [9, 10, 11]. Występowanie SD sugeruje, że być może oddzielenie wpływu leków od podstawowego procesu chorobowego w powstawaniu dyskinez jest sztuczne [5]. Jak sugerował Casey [4] „leczenie typowymi neuroleptykami zmienia utajoną podatność na rozwój SD tak, że może ona, ostatecznie, przejawiać się klinicznie jako wywołane przez leki TD, rozwijające się szybciej i u większej liczby pacjentów”.

## **EPIDEMIOLOGIA**

### **Metody**

Liczne badania nad częstością występowania TD dały bardzo zróżnicowane wyniki. Odzwierciedla to trudności metodologiczne związane z uzyskiwaniem wiarygodnych danych [3]. Wyniki zależały od czułości i swoistości metod oceny oraz przyjętych kryteriów diagnostycznych. Wpływ na nie miał także charakter wybranej do badań populacji. Nie we wszystkich przypadkach obraz TD jest zwarty lub utrwalony. Ich ciężkość wykazuje wahania. Wpływa na nią stopień niepokoju, pobudzenia, poziomu aktywności u danego pacjenta w określonym czasie. Wskaźniki rozpowszechnienia TD odzwierciedlają tak-

że ich dynamikę. W pewnych przypadkach następuje poprawa lub dochodzi do remisji, a jednocześnie pojawiają się nowe przypadki. Zapadalność na TD zależy od sposobu prowadzenia leczenia farmakologicznego. Podnoszenie dawki lub zastosowanie silniejszego leku przeciwpsychotycznego może je stłumić. Zmniejszenie dawki, zastosowanie słabszego leku, zła współpraca ze strony chorego, stosowanie leków przeciwparkinsonowskich lub psychostymulujących może je ujawnić lub nasilić. Na znaczenie maskującego TD wpływu leków przeciwpsychotycznych, prowadzącego do rozpoznań fałszywie negatywnych wskazali Woerner i wsp. [12]. Stwierdzili ujawnianie się dyskinez u 34% pacjentów po odstawieniu leków przeciwpsychotycznych. Jednak te odstawiennne dyskinezy często ustępują i mogą nie być powiązane z utrwalonymi dyskinezami [3].

### **Rozpowszechnienie i zapadalność**

Rozpowszechnienie TD wśród leczonych klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi szacowane jest w szerokim zakresie wartości 3–62%, przeciętnie 24% [3, 13]. W kilku badaniach skumulowaną zapadalność oceniono na ok. 5% rocznie i dochodzącą do 20–25% w ciągu 5–6 lat [3]. W badaniach obejmujących pacjentów z pierwszym epizodem psychotycznym i ograniczoną wcześniejszą ekspozycją na leki, skumulowana zapadalność wynosiła 6–12% w pierwszym roku, osiągając 15% po 4 latach, nawet przy stosowaniu niskich dawek leków przeciwpsychotycznych [14, 15]. Ryzyko wystąpienia TD i zapadalność na nie znacząco wzrastają u pacjentów w starszym wieku [3, 16, 17]. Skumulowana roczna zapadalność stwierdzona u pacjentów powyżej 45 roku życia wynosiła 25–30% po roku leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, by po 3 latach osiągnąć poziom 50–60% [16, 17].

### **Atypowe leki przeciwpsychotyczne**

Z lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji wiąże się mniejsze prawdopodobieństwo negatywnego wpływu na funkcje

pozapiramidowe i wywołania TD [4, 16, 18, 19]. Nie ma przekonujących danych by wiązały się one z leczeniem kłozapiną [3, 18]. Opisano kilka możliwych przypadków. Nie można jednak wykluczyć wpływu wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Poza opisami pojedynczych przypadków, wyniki długoterminowych badań oceniają roczne ryzyko wystąpienia TD u leczonych risperidonem na około 1%, lub jedną szóstą ryzyka związanego z haloperidolem [18]. Jeste i wsp. [20] ocenili, iż u pacjentów w starszym wieku ryzyko to wynosi 2,6%, jedną dziesiątą ryzyka związanego z haloperidolem. Możliwość wystąpienia TD związanych z olanzapiną stanowi około jednej dwunastej ryzyka wiążącego się z haloperidolem [18]. Beasley i wsp. [21] stwierdzili, że roczne ryzyko wystąpienia TD wiążące się z olanzapiną wynosi 0,52% przy, zasadniczo, braku nowych przypadków, poza początkowym okresem leczenia, kiedy to dyskinezy pojawiały się w następstwie odstawienia wcześniej stosowanych neuroleptyków. Wstępne dane sugerują podobnie niską zapadalność związaną z kwetiapiną, ziprazidone, aripirazolem. Jednak długoterminowe badania dotyczące ich bezpieczeństwa są nieliczne. Dolder i Jeste [22] wskazali, że u starszych pacjentów z wątpliwymi TD, leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji jako grupa były skojarzone z połową ryzyka rozwoju pewnych TD, w porównaniu z tym, jakie wiązało się z lekami klasycznymi. Można więc stwierdzić, że istnieją poważne dowody na to, iż z lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji wiąże się znacząco mniejsze ryzyko wystąpienia TD. W przypadku klasycznych neuroleptyków ryzyko pojawienia się TD przekracza o 15–20% prawdopodobieństwo wystąpienia spontanicznych dyskinez u nie leczonych pacjentów. W przypadku neuroleptyków atypowych ryzyko wystąpienia TD nie różni się od ryzyka SD. Być może jest nawet niższe. Tak więc atypowe leki przeciwpsychotyczne mogą nie tylko nie wywoływać dyskinez, ale nawet zmniejszać ryzyko wystąpienia ich spontanicznej postaci.

## Czynniki ryzyka

Zidentyfikowanie pewnych czynników ryzyka TD może pomóc w określeniu metod leczenia i działań zapobiegawczych [3]. Brano pod uwagę wiele możliwych czynników, ale ich rzeczywiste znaczenie trudno ocenić. Wynika to z problemów w interpretacji wzajemnego oddziaływania różnych zjawisk. Najczęściej wymienianym czynnikiem ryzyka zarówno dla TD jak i SD jest wiek [3, 15, 17]. W niektórych badaniach wskazywano na płęć żeńską i przynależność rasową [3, 16]. Grupę podwyższonego ryzyka mogą stanowić chorzy na schizofrenię z dominującymi objawami negatywnymi lub zaburzeniami poznawczymi i słabą reakcją na leczenie [3, 14, 15]. Grupę ryzyka mogą stanowić także pacjenci z zaburzeniami nastroju [23], podobnie jak osoby w wieku podeszłym z obwodowymi i ośrodkowymi chorobami somatycznymi [3, 9]. Wystąpieniu TD szczególnie może sprzyjać cukrzyca [3]. Trudno powiązać ryzyko wystąpienia późnych dyskinez z dawką leku, jego siłą, a nawet stężeniem we krwi [3]. Można zakładać występowanie tutaj dodatnich korelacji i zostały one potwierdzone w pewnych badaniach [3, 14, 15]. Wartość wyników tych badań osłabiona jest przez osobnicze różnice w farmakokinetyce, polipragmazję, brak współpracy i różnice we wrażliwości pacjentów niezależne od dawki leku. Podawanie leków o działaniu przeciwocholinergicznym zaostrza istniejące TD i może mieć wpływ na wskaźniki zapadalności [3, 24, 25]. Jednak w takich przypadkach ostre objawy pozapiramidowe, z powodu których leki te są podawane, mogą być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia TD [23].

## Obraz kliniczny

Późne dyskinezy są wielopostaciowym zaburzeniem ruchów mimowolnych. Najczęściej przybierają postać powtarzających się mimowolnych ruchów hiperkinetycznych [1, 3]. Obejmują one mięśnie ust i twarzy, z ruchami żucia, wysuwaniem języka, młaskaniem, ściąganiem i wydymaniem warg, częstym mruganiem i kurczem powiek (blepharospasmus) [1]. Częste są ruchy choreo-

atetotyczne obejmujące szyję, ramiona, tułów lub miednicę, a także kończyny, dłonie, stopy. Niekiedy dyskinezy mogą wpływać na oddychanie, połykanie lub mowę. Charakterystyczną cechą TD, podobnie jak wielkości ruchów mimowolnych, jest ich nasilenie się wraz ze wzrostem napięcia emocjonalnego, pobudzenia, rozproszenia uwagi. Słabną natomiast w trakcie celowej aktywności, w stanie relaksacji, we śnie [3]. W efekcie nasilenie objawów zmienia się w czasie i dla właściwej oceny ich ciężkości niezbędne jest powtarzanie badań [3, 26]. TD mogą manifestować się objawami motorycznymi innymi niż klasyczne i najczęstsze ruchy choreoatetotyczne. Mogą one współistnieć z objawami typowymi lub stanowić osobną podgrupę. Na przykład późna dystonia może być cięższa, bardziej uporczywa i inwalidyzująca niż TD oraz może reagować na leki przeciwcholinergiczne [2, 3]. Mogą także występować późne postacie akatyzi i innych zaburzeń ruchowych [2, 3]. Spośród różnych kryteriów diagnostycznych TD najszerszej zaakceptowano te, jakie zaproponowali Schooler i Kane [26]. Według tych autorów niezbędny jest co najmniej trzymiesięczny okres przyjmowania leków przeciwpsychotycznych, występowanie objawów o przynajmniej umiarkowanej ciężkości w jednym lub kilku rejonach ciała, albo stwierdzenie co najmniej łagodnie nasilonych objawów w dwóch lub większej ilości rejonów ciała, oraz brak innych przyczyn mogących powodować dyskinezy. Dla potwierdzenia obecności uporczywych dyskinez objawy muszą utrzymywać się ponad trzy miesiące. W badaniu klinicznym w ocenie ciężkości objawów TD pomocna jest Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych (*Abnormal Involuntary Movement Scale* – AIMS). Jest ona najszerszej stosowaną spośród kilku dostępnych skal klinicznej oceny dyskinez [27]. Inne metody obiektywizacji oceny obejmują techniki instrumentalne i pomiary częstotliwości [3].

## Różnicowanie

Nie wszystkie dyskinezy mogą być wiązane z lekami przeciwpsychotycznymi. Wskaza-

ne jest więc dokładne badanie neurologiczne pacjentów, u których się pojawiły. Diagnostyka różnicowa TD obejmuje ostrą pozapiramidową reakcję na leki przeciwpsychotyczne, przemijające dyskinezy odstawiennie i maneryzmy ruchowe związane ze schizofrenią. Zaburzenia neurologiczne i inne stany mogące wywołać podobne dyskinezy obejmują chorobę Wilsona, płasawicę Huntingtona, płasawicę Sydenhama, płasawicę ciężarnych, zespół Fahra, toczeń układowy, płasawicę starczą, zespół Meige'a, zawał lub inne uszkodzenia jąder podstawy mózgu, zespół Tourette'a, dystonię torsyjną, kręcz szyi kurczowy, nadczynność tarczycy, niedoczynność przytarczyc, ruchy płasawicze wynikające z bezczężności i zaburzenia konwersyjne [3]. Poza przeciwpsychotycznymi, niektóre inne leki mogą wywoływać zaburzenia ruchowe, w tym kofeina i inne środki psychostymulujące, fenytoina, estrogeny, lewodopa, leki przeciwdepresyjne, przeciwhistaminowe [3].

### Patogeneza

Mimo licznych badań poświęconych patofizjologii późnych dyskinez nie zdołano ustalić pojedynczego mechanizmu stanowiącego ich podłoże. Każda wartościowa hipoteza musi brać pod uwagę objawy i przebieg TD, spadek zapadalności na nie związany z wprowadzeniem atypowych leków przeciwpsychotycznych i ewentualne związki między TD oraz SD skojarzonymi ze schizofrenią lub zaawansowanym wiekiem. Kilka głównych hipotez zostało poddanych weryfikacji [28]. Teoria dopaminergiczna zakłada, że TD są wynikiem wzrostu wrażliwości na dopaminę receptorów dopaminergicznych w układzie nigrostriatalnym jako konsekwencji przewlekłej blokady tych receptorów przez leki przeciwpsychotyczne. Teoria ta jest zgodna z farmakologicznym działaniem tych leków na receptory dopaminergiczne i pogarszaniem się TD w reakcji na podawanie agonistów dopaminy. Jednak badania na gryzoniach i małpach naczelnych, którym podawano leki przeciwpsychotyczne, nie dostarczyły istotnych dowodów na potwierdze-

nie tej hipotezy lub ich wyniki były negatywne [28]. W żadnym z tych badań nie powtórzono późnego ujawniania się, zmienności i potencjalnie nieodwracalnego przebiegu TD. U ludzi pośmiertne badania receptorów mózgowych i badania metabolitów dopaminy w płynie mózgowo-rdzeniowym również nie podtrzymały tej hipotezy. Doprowadziło to do poglądu, że w procesie powstawania TD dopamina może odgrywać rolę wtórną lub modulującą. Inna hipoteza zakłada, że podstawowa rola w powstawaniu TD przypada deficytowi GABA (kwasu gamma-aminomasłowego). Inne hipotezy neurochemiczne wskazują na możliwą rolę noradrenaliny, serotoniny, estrogenów, żelaza, zamian metabolizmu fenyloalaniny lub glukozy [28].

Alternatywne podejście zakłada, że TD powstają w wyniku uszkodzeń strukturalnych będących skutkiem neurotoksycznego działania leków przeciwpsychotycznych. Wzrost metabolizmu katecholamin w następstwie spowodowanej przez neuroleptyki blokady receptorów dopaminergicznych, sprzyja powstawaniu wolnych rodników, które mogą powodować nieodwracalne uszkodzenia komórek. Badania prowadzone na gryzoniach wykazały utratę komórek lub zmiany w gęstości receptorów postsynaptycznych w jądrze ogoniastym w następstwie podawania klasycznych leków przeciwpsychotycznych [28]. Badania neuroobrazowe pacjentów nie ujawniły jednoznacznych zmian we wskaźnikach komorowo-mózgowych. Jednak nowsze badania wykazały powiększenie obszaru jądra ogoniastego u osób otrzymujących klasyczne leki przeciwpsychotyczne, ale nie u leczonych klozapiną [28]. Podobną hipotezę zmian strukturalnych przedstawili Miller i Chouinard [29] sugerując, że TD związane są z uszkodzeniem neuronów cholinergicznych w prążkowie w wyniku ich nadaktywności spowodowanej spadkiem hamującego wpływu dopaminy. Wybiórcze uszkodzenie tych komórek w mózgu stwierdzono pośmiertnie u ludzi z TD, a także u zwierząt laboratoryjnych, którym długotrwale podawano leki przeciwpsychotyczne. Te przypuszczalne

mechanizmy etiologiczne stanowią oparcie dla przedstawionych niżej metod farmakologicznego leczenia TD.

### **Leczenie**

Nie ma jednoznacznie skutecznej metody leczenia późnych dyskinez [30, 31]. Za najważniejsze uznać można zapobieganie im przez ostrożne dawkowanie neuroleptyków i stosowanie leków drugiej generacji. Zalecane postępowanie z TD przedstawia się następująco: 1) zapobiegać im stosując niskie dawki i atypowe leki przeciwpsychotyczne; 2) informować pacjentów o możliwości wystąpienia TD i wykonywać okresowe, kontrolne badania; 3) jeżeli dyskinezy wystąpią należy przeprowadzić diagnostykę różnicową; 4) podjąć leczenie. Prowadząc je należy wziąć pod uwagę, że: 1) odstawienie leków przeciwpsychotycznych sprzyja ustąpieniu dyskinez, ale może nastąpić nawrót psychozy; 2) klasyczne leki przeciwpsychotyczne tłumią TD, ale hamują możliwość ich ustąpienia; 3) atypowe leki przeciwpsychotyczne tłumią TD i mogą sprzyjać ich ustąpieniu; 4) jeżeli to możliwe, należy stopniowo odstawiać leki przeciwocholinergiczne; 5) leki benzodiazepinowe i witamina E mogą być pomocne w leczeniu; 6) podobnie inhibitory esterazy cholinowej. Rutynowa ocena, czy u leczonego lekami przeciwpsychotycznymi nie pojawiają się TD, poinformowanie pacjenta o takiej możliwości, to postępowanie zasadne zarówno z punktu widzenia etycznego, jak i ewentualnej odpowiedzialności prawnej.

W analizie skuteczności określonego leku w terapii późnych dyskinez ważne jest rozważenie naturalnego ich przebiegu i odróżnienie kilku pojęć. Maskowanie lub stłumienie objawów przez lek różni się od odwracalności, wyleczenia TD. Ponadto lek może aktywnie zmieniać leżącą u ich podłoża patofizjologię. Może też takiej aktywności nie wykazywać, a objawy TD ustępują samistnie. Mimo, że ok. 50% pacjentów z TD nie wykazuje zmian, a u 10–30% następuje pogorszenie, to w 14–36% przypadków

dochodzi do remisji nawet gdy kontynuowane jest leczenie klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi [18, 30, 31]. U większości pacjentów przebieg TD jest falujący. Odwracalne dyskinezy spowodowane odstawieniem leku przeciwpsychotycznego różnią się od nieodwracalnych TD [26]. Po odstawieniu leku przeciwpsychotycznego, po początkowym pogorszeniu w ponad 50% przypadków, u 20–36% pacjentów dochodzi następnie do długotrwałej poprawy. Pełne remisje są jednak rzadkie [30, 31]. Znaczne ryzyko pogorszenia stanu psychicznego u większości pacjentów praktycznie wyklucza odstawienie leku jako metodę leczenia TD. Dlatego opcją terapeutyczną pierwszego rzutu jest zmiana leku na przeciwpsychotyczny drugiej generacji. W krótkoterminowych badaniach większość z nich szybko prowadziła do poprawy mierzonej spadkiem punktacji w skalach oceny dyskinez [18]. Wyniki te wskazują, że nawet przy niższym powinowactwie do receptorów dopaminergicznych atypowe leki przeciwpsychotyczne przypominają leki znacznie silniejsze, takie jak haloperidol, który maskuje lub tłumia objawy TD u ok. 67% pacjentów [30, 31]. Kilka opublikowanych, długoterminowych badań potwierdza korzystny wpływ leków atypowych na przebieg późnych dyskinez. Leczenie klozapiną przyniosło u wielu pacjentów 50% poprawę, a remisję nawet w 34% przypadków [18]. W niektórych badaniach wykazano, że remisja utrzymywała się po odstawieniu klozapiny. Podobnie badania z olanzapiną wykazały poprawę wyrażającą się obniżeniem punktacji w skalach oceny dyskinez sięgającą 70% u pacjentów z TD. Poprawa utrzymywała się nawet po znaczącej redukcji dawek tego leku [18]. W badaniach, w których oczekiwano nasilenia objawów TD po odstawieniu klozapiny lub olanzapiny, tak się nie stało. Sugeruje to potencjalnie leczniczy, a nie tłumiący wpływ tych leków na TD. Donoszono także o skuteczności klozapiny w późnej dystonii [3].

Leki zmniejszające transmisję dopaminergiczną w pewnych przypadkach redukowały

objawy TD i późnej dystonii [30, 31]. Eksperymentalne stosowanie agonistów dopaminy, w celu usunięcia skutków długotrwałego oddziaływania leków przeciwpsychotycznych na receptory dopaminergiczne, nie przyniosło sukcesów. Ograniczoną skuteczność, w niewielkich badaniach, wykazały leki będące agonistami lub antagonistami noradrenergicznymi. Benzodiazepiny redukowały objawy TD u 50% pacjentów. Kwas walproinowy, baklofen i inne leki GABA-ergiczne były mniej skuteczne. Z różnym powodzeniem stosowane były lit, antagoniści kanału wapniowego, aminokwasy rozgałęzione, neuropeptydy, leczenie elektrowstrząsowe i toksyna botulinowa (w dystonii).

W oparciu o hipotezę uszkodzeń strukturalnych spowodowanych przez wolne rodniki stosowano witaminę E, będącą skutecznym przeciwutleniaczem. Wyniki wstępnych badań nad jej wartością w leczeniu TD były obiecujące [30, 31]. Szerokie, prospektywne badania nie potwierdziły tego [32]. Tym niemniej witamina E i inne antyoksydanty lub lit, jak i pozostałe z wymienionych leków, mogą w dalszym ciągu być brane pod uwagę w zapobieganiu rozwojowi TD.

Oceniano także skuteczność leków wpływających na funkcje cholinergiczne [25, 30, 31]. Środki przeciwcholinergiczne pogarszały TD, a ich odstawienie przyniosło poprawę u 60% pacjentów [30]. Natomiast leki te mogą być korzystne u pacjentów z późną dystonią. W pewnej przeciwwadze dla zakładanej roli nadaktywności dopaminergicznej w TD, badano skuteczność kilku prekursorów acetylocholino. Wyniki tych badań były rozczarowujące [30, 31]. Sądzymy jednak, iż można wysunąć hipotezę, że jeżeli neurony cholinergiczne prążkowie ulegną uszkodzeniu, wówczas mogą być niezdolne do wykorzystania prekursora. Dla ominięcia tej przeszkody, podobnie jak niektórzy inni autorzy, zaproponowaliśmy zastosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy celem zwiększenia poziomu synaptycznej acetylocholino. Wstępne wyniki ich stosowania u pacjentów z TD były obiecujące [25, 30].

## PODSUMOWANIE

Zapadalność na późne dyskinezy, pojawianie się nowych przypadków, może zmniejszać się wraz z wprowadzaniem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji. Jednak tysiące już istniejących przypadków i dalsze stosowanie klasycznych neuroleptyków powodują, że znaczenie kliniczne późnych dyskinez nie maleje. Wyniki dalszych szerokich badań mogą dostarczyć racjonalnych podstaw dla ich profilaktyki i leczenia. Problem TD podnosi intrygujące, i jak dotąd pozostające bez odpowiedzi, pytania dotyczące patofizjologicznych konsekwencji długotrwałego stosowania leków przeciwpsychotycznych, a także związków między efektem działania leków i dyskinezami skojarzonymi ze schizofrenią i starzeniem się.

## PIŚMIENNICTWO

1. Casey DE. Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1991; 4: 109–20.
2. Awouters F, Niemegeers CJE, Janssen PAJ. "Tardive" dyskinesia: etiological and therapeutic aspects. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23: 33–7.
3. Kane JM. Tardive dyskinesia: epidemiological and clinical presentation. W: Bloom FE, Kupfer DJ, red. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995: 1485–95.
4. Casey DE. Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 1999; 35: 561–6.
5. Rogers D. The motor disorders of severe psychiatric illness: a conflict of paradigms. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 221–32.
6. Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL, red. *Catatonia: from psychopathology to neurobiology*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2004.
7. Fenton WS. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (supl 4): 10–4.
8. Fenton WS, Wyatt RJ, McGlashan TH. Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 643–50.

9. Liberman J, Kane JM, Woerner M, Weinhold P. Prevalence of tardive dyskinesia in elderly samples. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20: 22–6.
10. Khot V, Wyatt RJ. Not all that moves is tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 661–6.
11. Casey DE. Spontaneous and tardive dyskinesia: clinical and laboratory studies. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 42–7.
12. Woerner MG, Kane JM, Lieberman JA, Alvir JM, Bergmann KJ, Borenstein M, Schooler NR, Mukherjee S, Rotrosen J, Rubenstein M, Basavaraju N. The prevalence of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 34–42.
13. Yassa R, Jeste DV. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull* 1992; 18, 701–15.
14. Chakos MH, Alvir JMJ, Woerner MG, Koreen A, Geisler S, Mayerhoff D, Sobel S, Kane JM, Borenstein M, Lieberman JA. Incidence and correlates of tardive dyskinesia in first episode of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 313–9.
15. Oosthuizen PP, Emsley RA, Martiz JS, Turner JA, Keyter N. Incidence of tardive dyskinesia in first episode psychosis patients treated with low-dose haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1075–80.
16. Jeste DV. Tardive dyskinesia in older patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (supl 4): 27–32.
17. Kane JM. Tardive dyskinesia in the elderly: data from a prospective study. *Psychiatr Ann* 2002; 32: 233–6.
18. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC, Sullivan KA. Movement disorders associated with atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (supl 4): 12–9.
19. Glazer WM. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (supl 4): 21–36.
20. Jeste DV, Okamoto A, Napolitano J, Kane JM, Martinez RA. Low incidence of persistent tardive dyskinesia in elderly patients with dementia treated with risperidone. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1150–5.
21. Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN, Morgentstern H, Glazer WM, Ferguson K, Tollefson GD. Randomized double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 23–30.
22. Dolder CR, Jeste DV. Incidence of tardive dyskinesia with typical versus atypical antipsychotics in very high risk patients. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 1142–5.
23. Keck PR Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Soutullo CA. Antipsychotics in the treatment of mood disorders and risk of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (supl 4): 33–8.
24. Glazer WM. Incidence studies of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (supl 4): 15–20.
25. 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: 772–5.
26. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 486–7.
27. Pharmacology Research Branch, National Institute of Mental Health. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). W: Guy W, red. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. US Dept. of Health, Education, and Welfare Publication (ADM) 76–338. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976: 534–47.
28. Casey DE. Tardive dyskinesia: pathophysiology and animal models. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (supl 4): 5–9.
29. Miller R, Chouinard G. Loss of striatal cholinergic neurons as a basis for tardive and L-Dopa-induced dyskinesias, neuroleptic-induced sensitivity psychosis and refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 713–38.
30. Egan MF, Apud J, Wyatt RJ. Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophr Bull* 1997; 23: 583–609.
31. Gardos G, Cole JO. The treatment of tardive dyskinesias. W: Bloom FE, Kupfer DJ, red. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995: 1503–11.
32. Adler LA, Rotrosen J, Edson R, Lavori P, Lohr J, Hitzemann R, Raisch D, Caliguri M, Tracy K, and the Veterans Affairs Cooperative Study # 394 Study Group. Vitamin E treatment for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 836–41.

*Adres: Prof. Stanley N. Caroff, M.D., The University of Pennsylvania School of Medicine and the Department of Veterans Affairs Medical Center, 116A University Avenue, Philadelphia, PA 19104, USA; Dr Stefan Krzyński, Cibórz 36/2, 66-213 Skape, e-mail: Stefan.4384393@pharmanet.com.pl*