

Zastosowanie antagonistów kanału wapniowego w późnych dyskinezach

Calcium channel blockers in the treatment of tardive dyskinesia

KRYSTYNA SOBUCKA, MAŁGORZATA RZEWUSKA

Z Samodzielnej Pracowni Farmakoterapii IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE. Autorki przytaczają z piśmiennictwa informacje dotyczące stosowania antagonistów kanału wapniowego u chorych z późnymi dyskinezami oraz wstępne wyniki własnych pilotażowych badań nad stosowaniem diltiazemu u chorych z takimi objawami, które prowadzone były w próbie otwartej u 11 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Diltiazem podawano w dawce 60 mg/die przez okres 6 tygodni. W badanej grupie większe poprawy uzyskano u chorych z nasilonymi zaburzeniami dyskinesycznymi istniejącymi stosunkowo krótko. Obserwowana poprawa dotyczyła zwłaszcza akatyzi i mimowolnych ruchów kończyn dolnych a występowała po stosunkowo długim okresie (5-6 tyg.) podawania diltiazemu. Nie obserwowano poważnych objawów niepożądanych. U części pacjentów wraz z ustąpieniem późnych dyskinez obserwowano poprawę stanu psychicznego.

SUMMARY. An overview of the literature on calcium channel blockers in the treatment of patients with tardive dyskinesia is followed by a presentation of preliminary results of the authors' own pilot study on the efficacy of Diltiazem treatment in an open sample of 11 schizophrenic patients with dyskinesic symptoms. Diltiazem was administered in the daily dose of 60 mg for 6 weeks. In the group under study more marked symptom relief was noted in patients with severe dyskinesic disorders of relatively recent onset. Symptom relief was noted, above all, as regards acathisia and involuntary movements of the lower limbs, after a relatively long (continued for 5 to 6 weeks) treatment with Diltiazem. No serious side effects were found. In some patients the subsidence of tardive dyskinesias was associated with an amelioration of their mental state.

Słowa kluczowe: antagoniści kanału wapniowego / późne dyskinezy / diltiazem

Key words: calcium channel blockers / tardive dyskinesia / Diltiazem

Blokerami lub antagonistami kanału wapniowego nazywamy grupę leków wpływających na proces wnikania wapnia do komórki poprzez tzw. wolne kanały wapniowe, zależne od potencjału. Rodki te wiążąc się z fragmentem białka kanału (receptorem) zapobiegają otwieraniu kanału w odpowiedzi na depolaryzację, powodują więc obniżenie koncentracji wapnia w komórkach (22, 23).

Uwzględniając działanie antagonistów na kanały wapniowe Fleckenstein podzielił je na związki silnie i specyficznie działające (wera-pamil, diltiazem, nifedypina) oraz słabsze i

działające mniej wybiórczo (fencyklidyna, prenylamina, cynaryzyna) (14).

Blokery kanału wapniowego stanowią różnorodną grupę zarówno pod względem budowy chemicznej jak i działania farmakologicznego. W lecnictwie od sześćdziesiątych lat podawane są w zaburzeniach czynności układu sercowo-naczyniowego (1).

Odróżniamy pochodne:

- *dihydropirydyny* (nifedypina, nimodypina) wpływające silniej na naczynia obwodowe - znalazły zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego,

- benzotiazepiny (diltiazem) o zrównoważonym wpływie na mięsień serca, układ przewodzący i naczynia - stosowane w chorobie wieńcowej,
- dwufenyloalkilaminy (cynaryzyna, prenylamina) o selektywnym działaniu naczyniowym,
- papaweryny (werapamil, gallopamil i in.) z przewagą działania na układ bodźcowodzący serca - podawane w zaburzeniach rytmu (1, 14).

Blokery kanału wapniowego stosowane są także w zaburzeniach krążenia mózgowego, profilaktyce migreny oraz zapobieganiu napadom padaczkowym (23, 32). Pojawiają się doniesienia o stosowaniu blokerów kanału wapniowego u osób uzależnionych od alkoholu (łagodzenie przebiegu objawów abstynencyjnych) oraz w schorzeniach organicznych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w wieku podeszłym (3, 23, 33, 35).

Jony wapnia odgrywają ważną rolę w wielu procesach wewnątrzkomórkowych, zwłaszcza komórek mięśniowych, nerwowych i wewnątrzwydzielniczych. Są one tzw. drugim informatorem, gdyż przekazują informacje płynące z receptorów błonowych do układów wykonawczych komórek.

W OUN jony wapnia wpływają na procesy syntezy i uwalniania neuroprzekaźników oraz zmianę pobudliwości neuronów. Homeostaza wapnia wewnątrzkomórkowego ma więc ważne znaczenie nie tylko dla metabolizmu neuronów, ale również dla procesu przekazywania impulsów. Blokada kanału wapniowego powoduje spadek napływu jonów wapnia do komórki oraz związane z tym hamowanie szeregu procesów biochemicznych zależnych od kompleksu jony wapnia - białko (kalmodulina). Zwolnieniu ulega zarówno przewodnictwo elektryczne w neuronach, jak i aktywacja (pobudzenie) receptorów związanych z cyklicznym AMP. Blokery kanału wapniowego poprzez oddziaływanie na zależne od jonów wapnia procesy wewnątrzkomórkowe mają wpływ na syntezę i uwalnianie neurotransmiterów.

Badania na zwierzętach wykazały, że jony wapnia biorą czynny udział zarówno w syntezie dopaminy jak i procesie jej uwalniania z terminalnych zakończeń dopaminergicznych w striatum (31, 38).

Stwierdzono, że istnieją odrębne receptory dla różnych grup blokerów kanału wapniowego, a więc nifedypiny, werapamilu i diltiazemu.

Receptory dla nifedypiny zidentyfikowano głównie w obrębie struktur układu limbicznego (hipokamp, ciało migdałowe) oraz opuszki węchowych, a więc w miejscach, które wiążą się z lokalizacją procesów emocjonalnych w OUN. Spowodowało to próby stosowania blokerów kanału wapniowego w chorobach psychicznych, a szczególnie w zaburzeniach afektywnych. Dubovski i wsp. (1982) zastosowali po raz pierwszy blokery kanału wapniowego w zaburzeniach psychicznych u pacjentki z rozpoznaniem psychozy maniakalnej. Po podaniu werapamilu w dawce 80 mg/d uzyskano efekt uspokojenia, wyrównania aktywności i zaburzeń snu (11).

Gitkin i Weiss (1982) oraz Giannini i wsp. (1984) również donosili o poprawie stanu psychicznego u chorych maniakalnych po leczeniu werapamilem (15). Podobne efekty uzyskali Hoschl i wsp. (1985) po wyższych dawkach werapamilu (do 400 mg/d) oraz Caillard (1985) po diltiazemie w dawce do 300 mg/d (8, 21).

Gould i wsp. (1983) zwrócili uwagę na strukturalne podobieństwo neuroleptyków z grupy dwufenylobutylopiperydyny (pimozyd) do blokerów kanału wapniowego (werapamil) (17). Wykazano, że powinowactwo pochodnych dwufenylobutylopiperydyny do kalmoduliny jest wyjątkowo duże. Te zależności sugerują, że antagoniści kanałów wapniowych mogą wykazywać działanie przeciwpsychotyczne (23).

Spodziewając się efektu przeciwpsychotycznego blokerów kanału wapniowego podjęto szereg prób z zastosowaniem tej grupy leków u chorych z rozpoznaniem schizofrenii. Doniesienia na temat skuteczności nie są jedno-

znaczne. Bloom i wsp. (1987) oraz Tourjman i wsp. (1987) opisywali poprawę stanu psychicznego chorych w przebiegu leczenia haloperydolem po dołączeniu werapamilu. Zaobserwowano spadek napięcia emocjonalnego, uczucia podejrzliwości, wrogości i drażliwości (5, 40).

W badaniach Grebba i wsp. (1986) oraz Shepelerna i Kostera (1987) nie odnotowano żadnej różnicy w stanie psychicznym pacjentów, a Pickar i wsp. (1987) donoszą wręcz o pogorszeniu u chorych leczonych werapamilem w dawce 420 mg/d (pogorszenie kontaktu i współpracy, wzrost napięcia i uczucia wrogości) (19, 28, 34).

Podczas podawania werapamilu pacjentom z rozpoznaniem schizofrenii Pickar i wsp. (1987) obserwowali zwiększony poziom HVA (głównego metabolitu DA) w plazmie krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Autorzy sugerują, że lek może zwiększać presynaptyczny obrót (*turn over*) dopaminy, podobnie jak leki neuroleptyczne. Autorzy powyższych badań obserwowali również wzrost poziomu prolaktyny w surowicy krwi chorych (28).

Youssef i in. (1988) stwierdzili obniżenie poziomu jonów wapnia w surowicy krwi u chorych z późnymi dyskinezami (42). Fakt ten, oraz sugestia Goulda i Tourjmana dotycząca synergistycznego działania blokerów kanału wapniowego z lekami neuroleptycznymi (powodującego spadek neurotransmisji dopaminowej) nasunęły koncepcję skuteczności blokerów kanału wapniowego w profilaktyce późnych dyskinez poneuroleptycznych (17, 40), opiera się na założeniu, że późne dyskinezy powstają wskutek nadwrażliwości dopaminergicznej wynikającej z przewlekłego blokowania receptorów podawaniem leków neuroleptycznych. Od 1986 r. ukazało się w piśmiennictwie szereg doniesień na temat stosowania blokerów kanału wapniowego w późnych dyskinezach.

Blokery kanału wapniowego podawano chorym wielokrotnie hospitalizowanym z rozpoznaniem schizofrenii lub choroby afektywnej dwubiegunowej, przewlekłe leczonym

lekami neuroleptycznymi lub litem, z późnymi dyskinezami o różnym stopniu nasilenia zarówno w obrębie mięśni twarzy jak i w dystalnych częściach kończyn.

U wielu pacjentów podejmowane uprzednio próby leczenia późnych dyskinez przy pomocy różnych dostępnych środków farmakologicznych nie przynosiły żadnych rezultatów. Jako pierwsi zauważyli efekt terapeutyczny blokerów kanału wapniowego w dyskinezach Barrow i Childs (4). Opisał oni przypadek pacjenta z rozpoznaniem schizofrenii, u którego podawano werapamil z powodu zachowań impulsywnych. Niezależnie od poprawy stanu psychicznego, autorzy zauważyli znaczny spadek nasilenia dyskinez ustno-twarzowych przy dawce dobowej werapamilu 320 mg. Objawy nasilały się lub pojawiały ponownie po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku.

Buck i Havey (1988) obserwowali poprawę po miesiącu leczenia werapamilem w dawce dobowej 320 mg u pacjenta z wieloletnimi nasilonymi dyskinezami ustno-twarzowymi. Objawy ustąpiły prawie całkowicie po 6 miesiącach leczenia (7).

Tendencję do ponownego nasilenia się objawów późnych dyskinez po odstawieniu blokerów kanału wapniowego obserwowali również Dinan i Capstick (1989) (10). Autorzy ci podkreślają, że wyraźną poprawę w trakcie leczenia werapamilem obserwowano u chorych młodszych wiekiem i z krótszym okresem trwania zarówno choroby podstawowej jak i późnych dyskinez.

Reiter i wsp. (1989) odnotowali w swojej pracy wyraźniejszą poprawę u tych chorych, którzy otrzymywali wysokie dawki leku. Jednakże u połowy badanych podanie werapamilu w dawce 320 mg/d okazało się niemożliwe, z uwagi na znaczny spadek ciśnienia i bradykardię (29).

Autorzy jako jedyni oceniali równoległe wpływy werapamilu na stan psychiczny pacjentów. Analiza danych nie wykazała istotnych statystycznie zmian w ocenianej skali BPRS. Nifedypinę podawano w dawkach od 20 do 80

Tabela 1. Zestawienie badań nad działaniem werapamilu na późne dyskinezy

Autor	Barrow i Childs 1986	Buck i Havey 1988	Reiter i wsp. 1989	Dinan i Capstick 1989
Rodzaj badania	opis przypadku	opis przypadku	pojedyncza ślepa próba	próba otwarta
Liczba pacjentów	1	1	9	6
Dawka dobową w mg	320	320	160-320	240-400
Czas trwania badania	?	7 mies.	2-5 dni	4 tyg.
Zmiany nasilenia objawów w skali późnych dyskinez?	?	?	AIMS- 18.8%	TDRS
Istotność statystyczna			p<0.05	
Objawy niepożądane	?	?	hypotensja bradycardia	?

mg u chorych z umiarkowanie nasilonymi objawami późnych dyskinez (AIMS 11,8 - 12,9) (12, 24, 39). Autorzy oceniający efektywność nifedypiny zastosowanej w leczeniu późnych dyskinez są zgodni co do jej skuteczności (Kushnir i Ratner 1989, Duncan i Adler 1989, Stedman i wsp. 1991).

Wyniki przytoczonych badań wyraźnie wskazują na zmniejszenie nasilenia objawów, co przejawia się spadkiem ilości punktów w stosowanych skalach w porównaniu z okresem poprzedzającym leczenie.

W badaniach Kushnira i Ratnera (1989) wyraźniejszą poprawę uzyskano u chorych, którzy przyjmowali większą dawkę leku (u 3 pacjentów przyjmujących nifedypinę w dawce dobowej 80 mg uzyskano spadek na skali oceny aż o 70%) (23), nie potwierdziły tego wyniki pracy Stedmana i wsp. (1991) (nie było znaczącej różnicy statystycznej pomiędzy poprawą uzyskaną przy dawce 30 a 60 mg) (39).

U chorych, u których odnotowano poprawę ale lek odstawiono z powodu nasilonych objawów niepożądanych Kushnir i wsp. obserwowali ponowne nasilenie objawów późnych dyskinez do poziomu sprzed okresu leczenia w ciągu 6 tygodni (24).

Z objawów niepożądanych przy podawaniu nifedypiny odnotowano spadki ciśnienia krwi (23, 38), ból gałek ocznych (38) oraz pogorszenie się stanu psychicznego pacjentów (24).

W dostępnym piśmiennictwie dotyczącym leczenia późnych dyskinez przy pomocy blokerów kanału wapniowego tylko jedna praca oceniała skuteczność nimodypiny (6). W próbie otwartej u 10 pacjentów Brambilla i wsp. (1992) podawali 90 mg nimodypiny przez okres 30 dni u chorych z rozpoznaniem schizofrenii. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w nasileniu objawów późnych dyskinez, uzyskano natomiast poprawę stanu psychicznego chorych w ocenianej skali BPRS, zwłaszcza w zakresie tzw. objawów pozytywnych. Nimodypina była dobrze tolerowana i nie obserwowano objawów niepożądanych.

Dane dotyczące efektów stosowania diltiazemu w późnych dyskinezach ukazały się w literaturze jeszcze zanim podjęto systematyczne badania.

Ross i wsp. (1987) opisali poprawę u 3 pacjentów z wieloletnimi nasilonymi późnymi dyskinezami (20 do 42 punktów w skali AIMS) po podaniu diltiazemu w dawce od 120 do 240 mg/d. Autorzy odnotowali szybki efekt

Tabela 2. Zestawienie badań nad działaniem nifedypiny na późne dyskinezy

Autor	Kushnir i Ratner 1989	Duncan i Adler 1989	Stedmann i wsp. 1991
Rodzaj badania	próba otwarta	próba pojedyncza ślepa	próba otwarta
Liczba pacjentów	8	8	6
Dawka dobowa w mg	20-80	60	30-60
Czas trwania badania	1-8 mies.	7-14 dni	6 tygodni
Zmiany nasilenia objawów w skali późnych dyskinez	AIMS - 58.1%	AIMS - 16.3%	AIMS - 32.2%
Istotność statystyczna	?	p<0.01	p<0.01
Wpływ na stan psychiczny w BPR	nasilenie wrogości u 2 pacjentów	b.z.	p<0.01 poprawa w zakresie zaburzeń myślenia, lęku, depresji
Objawy niepożądane	spadek RR u 3 badanych	nie obserwowano	spadek RR u 1 badanego, ból gałek ocznych u 6 badanych

działania widoczny już w ciągu pierwszych godzin podania leku. Chorzy wymagali podawania leku w odstępach 3 do 4 godzin, gdyż dłuższe przerwy powodowały ponowne nasilenie się ruchów mimowolnych (30).

Szybki, ale krótkotrwały efekt działania diltiazemu potwierdziły badania Leysa i wsp. (1988). Pojedyncza doustna dawka diltiazemu 60 mg powodowała znaczący statystycznie spadek nasilenia objawów już po 30 min. od chwili podania. Autorzy badali jednakże tylko najbardziej nasilone stereotypowe ruchy przymusowe, nie spełniające kryteriów w skali AIMS. Pomiary wykonywano metodą Delwaida-Hurleta przyjmując średnią z 2 pomiarów częstotliwości najbardziej stereotypowych ruchów mierzonych sześciokrotnie przez okres 10 min. w odstępach 20-minutowych (25).

W sprzeczności z powyższymi 2 pracami pozostaje doniesienie Falka i wsp. (1988). Opisałi oni przypadek chorego z 12-letnimi nasilonymi późnymi dyskinezami (14 p. w skali AIMS), u którego poprawę uzyskano dopiero w 9 tygodniu leczenia przy dawce dobo-

wej 150 mg diltiazemu. Przy próbie zwiększenia dawki do 240 mg obserwowano ponowne nasilenie się ruchów mimowolnych (14 p. - 5 p. - 16 p. w skali AIMS) (13). Prace innych autorów nie potwierdziły skuteczności diltiazemu w późnych dyskinezach.

W badaniach Loonena i wsp. (1992) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w nasileniu objawów po 3 tyg. podawania diltiazemu w dawce 240 mg/d w porównaniu z okresem sprzed leczenia. Nie obserwowano też różnicy pomiędzy skutecznością działania diltiazemu a placebo (26). Praca Adlera i wsp. (1988) również nie potwierdziła skuteczności diltiazemu w późnych dyskinezach przy dawce 240 mg/d (2).

Autorzy obydwu wymienionych powyżej prac do oceny stopnia późnych dyskinez posłużyli się częścią zastosowanej skali opisującej nasilenie objawów (punkty 1-7 AIMS), natomiast Ross i wsp., Falk i Leys podali wyłącznie globalne wartości całej skali. Dlatego też wyniki prac tych autorów należy interpretować ostrożnie.

Tabela 3. Zestawienie badań nad wpływem diltiazemu na późne dyskinezy

Autor	Ross i wsp. 1987	Falk i wsp. 1988	Leys i wsp. 1988	Adler i wsp. 1988	Loonen i wsp. 1992
Rodzaj badania	opis przypadku	opis przypadku	próba krzyżowa podwójnie ślepa	próba pojedyncza ślepa	próba krzyżowa podwójnie ślepa
Liczba pacjentów	3	1	6	12	17
Dawka dobową w mg	120-240	120-240	60	120-240	240
Czas trwania badania	10 dni - 3 tyg.	13 tyg.	poj. dawka	2-12 dni	3 tyg.
Zmiany nasilenia objawów w skali późnych dyskinez	AIMS - 36% - 67%	AIMS - 39.3%	nie oceniano	AIMS - 11.3%	AIMS + 5.8%
Istotność statystyczna				NS	NS
Wpływ na stan psychiczny	?	?	?	b.z.	b.z.
Objawy niepożądane	?	nie stwierdzono	nie stwierdzono	bradycardia hypotensja	nie stwierdzono

Zestawienie wyników prac oceniających wpływ werapamilu, nifedypiny i diltiazemu na późne dyskinezy przedstawiono w tabelach 1-3.

Analiza dostępnego piśmiennictwa nie pozwala na jednoznaczne określenie skuteczności antagonistów wapnia w późnych dyskinezach. Wyniki badań (13 prac) trudno jest porównać ze względu na to, że nie dostarczają dostatecznych danych. Tylko 2 badania były prowadzone w podwójnie ślepej próbie z placebo (Leys i wsp., Loonen i wsp.), a tylko 3 obejmowały więcej niż 10 pacjentów (Adler, Loonen, Brambilla). Pozostałe doniesienia - to opisy pojedynczych przypadków, próby otwarte u małej liczby badanych, często krótkotrwałe lub opisujące efekt pojedynczej dawki leku. Tylko 4 badania dowodzą spadku nasilenia późnych dyskinez, w dwu po poda-

waniu nifedypiny (Duncan i wsp., Stedman i wsp.), pojedyncze przy stosowaniu werapamilu (Reiter i wsp.) i diltiazemu (Leys i wsp.). W innych pracach odnotowano poprawę w zakresie objawów późnych dyskinez, ale nie podano dokładniejszych danych (Dinan i wsp. - werapamil, Kushnir i Ratner - werapamil, Ross i wsp. - diltiazem).

Wielu autorów obserwowało większą skuteczność blokerów kanału wapniowego przy stosowaniu wyższych dawek leku (Kushnir, Stedman, Reiter, Adler). Dane dotyczące zależności pomiędzy dawkami leków i poprawą w zakresie późnych dyskinez zestawiono w tabeli 4.

Odmienne wyniki uzyskał Falk i wsp. - opisali oni lepszy efekt działania diltiazemu przy niższej dawce. Wyraźniejszą poprawę uzyskiwano u tych chorych, którzy mieli bar-

Tabela 4. Zależność pomiędzy dawką a poprawą objawów późnych dyskinez mierzoną na skali AIMS

Nazwa leku	Dawka dobową w mg	Zmiany na skali AIMS w %	Autor pracy
Nifedypina	20-60	-52.8	Kushnir i wsp.
	80	-70.0	
Nifedypina	30	-24.1	Stedmann i wsp.
	60	-30.7	
Werapamil	160	-12.0	Reiter i wsp.
	320	-27.2	
Diltiazem	120-180	-4.5	Adler i wsp.
	240	-20.6	

dziej nasilone objawy późnych dyskinez przed podaniem blokerów kanału wapniowego (Kushnir, Stedman, Ross, Loonen). Wielu autorów podkreśla również fakt, że odstawienie blokerów powoduje ponowny wzrost nasilenia objawów (Kushnir, Barow, Ross, Leys).

Ross i Leys zwrócili uwagę na szybki i krótkotrwały efekt działania diltiazemu.

Badania Kushnira (z nifedypiną) oraz Buccka (z werapamilem) sygnalizowały dobre efekty i brak objawów niepożądanych przy stosowaniu u pacjentów w podeszłym wieku. Objawy niepożądane najczęściej obserwowano przy podawaniu nifedypiny (hipotonia, ból gałek ocznych, pogorszenie stanu psychicznego), najmniej objawów niepożądanych opisano przy stosowaniu diltiazemu.

Niewielu autorów oceniało równolegle wpływ blokerów kanału wapniowego na stan psychiczny chorych. U pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii odnotowano pogorszenie stanu psychicznego przy podawaniu nifedypiny (nasilenie wrogości) oraz wzrost poziomu lęku i depresji w czasie leczenia werapamilem. Przy podawaniu diltiazemu nie obserwowano zmiany stanu psychicznego pacjentów.

Wyniki przedstawionych prac zachęcają do podjęcia dalszych badań nad skutecznością blokerów kanału wapniowego u chorych z objawami późnych dyskinez. Zgromadzone dane

wskazują na to, że blokery kanału wapniowego są być może skutecznym lekiem w zwalczaniu późnych dyskinez. Nie wiadomo jednak, u jakiej grupy chorych następuje poprawa i nieznany jest okres jej utrzymywania się. U części pacjentów nasilone i niejednokrotnie utrudniające funkcjonowanie późne objawy pozapiramidowe są odporne na wszystkie próby leczenia. Wydaje się, że objęcie tej grupy chorych leczeniem blokerami kanału wapniowego byłoby najbardziej celowe.

BADANIA WŁASNE

Badani

W Samodzielnej Pracowni Farmakoterapii IPiN rozpoczęto podawanie diltiazemu w próbie otwartej u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej, u których stwierdzono późne dyskinezy o stopniu nasilenia co najmniej znacznym. Badaniami objęto dotychczas 11 pacjentów, u których nie stwierdzano poważnych chorób somatycznych, uszkodzenia OUN, innych zaburzeń psychicznych. Rozpiętość wieku badanych wynosiła od 32 do 72 lat. U wszystkich pacjentów psychoza i leczenie farmakologiczne trwały od ponad roku.

U 7 pacjentów czas trwania późnych dyskinez wahał się w granicach od kilku miesięcy do 1 roku, u 4 - od 5 do 10 lat. U 3

chorych późne dyskinezy wystąpiły podczas leczenia haloperydołem, u pozostałych po pochodnych piperazynowych fenotiazyny, u 1 chorego po skojarzonym leczeniu 3 lekami (haloperydol, klopentyksol, lewomepromazy-na). Wśród objawów przymusowe ruchy twarzy i języka występowały u 7 chorych, kończyn dolnych u 7, całego ciała u 6 chorych, kończyn górnych u 4, szyi i tułowia u 3 pacjentów.

Metoda

U 10 chorych prowadzono leczenie w warunkach ambulatoryjnych, u 1 - podczas pobytu w oddziale. Okres podawania diltiazemu wynosił 56 dni, chorzy otrzymywali lek w dawce 60 mg/dobę.

Stan psychiczny oceniano przy pomocy 6-stopniowej skali BPRS, do oceny nasilenia późnych objawów dyskinezy stosowano 6-stopniową skalę TDRS Simpsona. Wskaźnik poprawy - zarówno w odniesieniu do skali BPRS jak i do skali Simpsona obliczono dzieląc różnicę nasilenia objawów po leczeniu przez sumę wyjściową nasilenia objawów. Istotność statystyczną oceniono testem t-Studenta.

Wyniki i ich omówienie

Badana grupa obejmowała pacjentów z częstymi nawrotami psychozy, zachowaniami agresywnymi lub tendencjami autoagresywnymi, w związku z tym nie mogliśmy zrezygnować z leczenia podstawowego. W okresie podawania diltiazemu tylko u 1 pacjenta utrzymano dotychczasowe leczenie farmakologiczne (perazy-na 500 mg/dobę), u 2 chorych zmieniono neuroleptyk. U pozostałych chorych próbowano zmniejszyć dawki leków, ale zależało to od stanu psychicznego. Przed rozpoczęciem podawania diltiazemu wszyscy pacjenci otrzymywali stale lub doraźnie leki przeciwparkinsonowskie (pridinol) oraz okresowo benzodiazepiny.

Średnie nasilenie objawów psychopatologicznych mierzone 6-stopniową skalą BPRS

wynosiło przed rozpoczęciem leczenia 18,36, po leczeniu - 14,8, wskaźnik poprawy - 0,1. Nie uzyskano istotnej statystycznie zmiany w globalnej ocenie stanu psychicznego, co jest zbieżne z doniesieniami innych autorów. Istotną statystycznie poprawę uzyskano w zakresie oceny depresji (obniżenie nastroju, poczucie winy, troska o zdrowie), oraz anergii (autyzm, wyobcowanie uczuciowe, zahamowanie ruchowe, stępienie uczuciowe) - $p < 0.05$. Z poszczególnych objawów istotna statystycznie różnica dotyczyła nasilenia zahamowania ruchowego ($p < 0.05$).

Najwyraźniejszą poprawę stanu psychicznego uzyskano u tych pacjentów, u których przed rozpoczęciem podawania diltiazemu istniały nasilone objawy depresyjne, zahamowanie ruchowe i anergia (3 chorych, spadek ilości punktów na mierzonej skali BPRS średnio o 66%). U 7 pacjentów stan psychiczny nie uległ zmianie, a u 1 chorego wyraźnie nasiliła się podejrzliwość, wypowiedzi urojeniowe i zaburzenia myślenia (wzrost ilości pp na skali BPRS o 41%).

Średnie nasilenie objawów późnych dyskinez mierzone w 6-stopniowej skali Simpsona wynosiło przed leczeniem 69,36, po leczeniu 51,45 (wskaźnik poprawy 0,26). W skali oceny globalnej uzyskano istotną poprawę nasilenia objawów ($p < 0.001$). Istotna statystycznie różnica dotyczyła nasilenia akatyzy ($p < 0.01$), niepokoju i ruchów kończyn dolnych (zmniejszenie lub ustąpienie ruchów rotacyjnych, krzyżowania nóg, szurania stopami) - $p < 0.02$. W zakresie przymusowych ruchów twarzy i języka istotną statystycznie poprawę uzyskano w odniesieniu do ruchów żucia i wypychania języka ($p < 0.05$) oraz drżenia języka ($p < 0.02$).

Analiza uzyskanych popraw w zakresie późnych dyskinez wykazała, że ustąpiły one po dłuższym okresie leczenia (5-6 tyg.) i były tym wyższe, im bardziej nasilone były objawy przed rozpoczęciem leczenia (co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa). Najwyraźniejszy wskaźnik popraw uzyskano u pacjentów, u których późne dyskinezy trwały

Tabela 5. Końcowe wyniki leczenia

Rodzaj badania	Próba otwarta	
Liczba pacjentów	11	
Nazwa leku i dawka dobową	diltiazem 60 mg	
Czas trwania badania	8 tyg. (2 miesiące)	
Zmiany nasilenia objawów późnych dyskinez w skali Simpsona	przed leczeniem	69,36
	po leczeniu	51,46
	wskaźnik poprawy	0,26
Istotność statystyczna	p<0.001	
Zmiany nasilenia objawów psychopatologicznych na skali BPRS	przed leczeniem	18,36
	po leczeniu	14,80
	wskaźnik poprawy	0,19
Istotność statystyczna	NS (p<0.1)	
Objawy niepożądane	przejściowy wzrost poziomu transaminaz u 3 chorych, wahania poziomu bilirubiny (do 2 mg%) u 1 chorego	

krótko, tj. ok. pół roku (spadek ilości punktów na skali Simpsona średnio o 34.8%). Najmniejsza poprawa dotyczyła dyskinez w obrębie mięśni szyi i palców rąk (3.7%).

Diltiazem w dawce 60 mg/d był dobrze tolerowany nawet przez osoby w podeszłym wieku. Nie obserwowano objawów niepożądanych, których nasilenie wymagałoby odstawienia leku. U 3 pacjentów stwierdzono przejściowy wzrost poziomu transaminaz (u 2 w drugim tygodniu leczenia, u 1 w 5 i 8 tygodniu leczenia). Chorzy ci nie zgłaszały skarg somatycznych i nie wymagały leczenia internistycznego. U 1 chorego występowały okresowe wahania poziomu bilirubiny do 2 mg%, również bez dolegliwości somatycznych. Wyniki leczenia zestawiono w tabeli 5.

WNIOSKI

Pilotażowe badanie skuteczności diltiazemu w późnych dyskinezach pozwala na stwierdzenie, że:

1. Podawanie diltiazemu w dawce 60 mg/dobę powodowało poprawę w zakresie późnych objawów pozapiramidowych, a zwłaszcza akatyzi i mimowolnych ruchów kończyn dolnych.
2. W badanej grupie większe poprawy uzyskano u chorych z nasilonymi zaburzeniami dyskinetycznymi, stosunkowo krótko istniejącymi (od ok. 0,5 roku), przy czym poprawa następowała po stosunkowo długim okresie (5-6 tyg.) podawania diltiazemu.
3. W czasie podawania diltiazemu nie obserwowano spadków ciśnienia krwi, ani poważnych objawów niepożądanych. Obserwowane przejściowe podwyższenie poziomu bilirubiny i wartości aminotransferaz wskazuje na konieczność systematycznego badania prób czynnościowych wątroby przy podawaniu antagonistów wapnia.
4. U części pacjentów wraz z ustąpieniem objawów późnych dyskinez obserwowano poprawę stanu psychicznego w zakresie depresji, ustąpienie zahamowania ruchowego i anergii.

PIŚMIENNICTWO

1. Adamska-Dyniewska H.: Antagoniści wapnia w chorobach układu krążenia. *Pro Memoria* 1988, 7-15.
2. Adler L., Duncan E., Reiter S., Angrist B., Peselow E., Rotrosen J.: Effects of calcium-channel antagonists on tardive dyskinesia and psychosis. *Psychopharmacol. Bull.* 1988, 24, 421-425.
3. Ban T.A., Morey L., Aguglia E.: Nimodipine in the treatment of old age dementias. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1990, 14, 525-551.
4. Barrow N., Childs A.: An anti-tardive-dyskinesia effect of verapamil (letter). *Am. J. Psychiatry* 1986, 143, 1485.
5. Bloom D.M., Tourjman S.V., Nair N.P.V.: Verapamil in refractory schizophrenia: a case report. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1987, 11, 185-188.
6. Brambilla F., Gessa G.L., Sciascia A., Latina A., Maggioni M., Perna G.P., Bondiolotti G.P., Picotti G.: Treatment of drug-resistant chronic schizophrenics with an association of neuroleptics and the calcium antagonist nimodipine. *Eur. Psychiatry* 1992, 7, 177-182.
7. Buck O.D., Havey P.: Treatment of tardive dyskinesia with verapamil (letter). *J. Clin. Psychopharmacol.* 1988, 8, 303-304.
8. Caillard V.: Treatment of mania using a calcium antagonist - preliminary trial. *Neuropsychobiol.* 1985, 14, 23-26.
9. Cates M., Lusk K., Wells B.G.: Are calcium-channel blockers effective in the treatment of tardive dyskinesia? *The Annals of Pharmacotherapy* 1993, February, 27, 191-196.
10. Dinan T.G., Capstick C.: A Pilot Study of Verapamil in the Treatment of Tardive Dyskinesia. *Human Psychopharmacology* 1989, 4, 55-58.
11. Dubovsky S.L., Franks R.D., Lifschitz M., Coen P.: Effectiveness of verapamil in the treatment of a manic patient. *Amer. J. Psychiatry* 1982, 139, 502-504.
12. Duncan E., Adler L., Angrist B., Rotrosen J.: Nifedipine in the treatment of tardive dyskinesia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1990, 10, 414-416.
13. Falk W.E., Wojcik J.D., Gelenberg A.J.: Diltiazem for tardive dyskinesia and tardive dystonia (letter). *Lancet* 1988, 1, 824-825.
14. Fleckenstein A.: Calcium antagonism in heart and smooth muscle. Experimental facts and therapeutic prospects. Wiley and Sons. New York - Singapore 1983.
15. Giannini A.J., Houser W.L., Loiselle R.H., Giannini M.C.: Antimanic effects of verapamil. *Am. J. Psychiatry* 1984, 141, 1602-1603.
16. Glossman H., Ferry D.R., Lubbecke F., Mewes R., Hofmann F.: Calcium channels: direct identification with radioligand binding studies. *Trends Pharmacol. Sci.* 1982, 3, 431-433.
17. Gould R.J., Murphy K.M.M., Reynolds I.J., Synder S.H.: Antischizophrenic drugs of the diphenylbutylpiperidine type act as calcium channel antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1983, 80, 5122-5125.
18. Grebb J.A., Shelton R.C., Taylor E.H., Bigelow L.B.: A negative, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of verapamil in chronic schizophrenia. *Biol. Psychiat.* 1986, 21, 691-694.
19. Grebb J.A., Shelton R.C., Freed W.J.: Diltiazem and verapamil prevent haloperidol-induced apomorphine supersensitivity in mice. *J. Neural. Trans.* 1987, 68, 241-255.
20. Guy W.: ed. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, revised. DHEW Pub. No (ADM)76-338. Rockville. MD: National Institute of Mental Health 1976.
21. Hoschl C., Blahos J., Kates J., Hessler M.: Experience with verapamil in psychiatry. *Acta Nerv. Sup. (Praha)* 1985, 27, 253-255.
22. Kostowski W., Obersztyn M.: Właściwości farmakologiczne i zastosowanie leków blokujących kanał wapniowy. *Pol. Tyg. Lek.* 1984, 39, 1701-1705.
23. Kostowski W., Puciłowski O.: Ośrodkowe działanie antagonistów wapnia: nowe możliwości terapeutyczne w neurologii i psychiatrii. *Leki Psychotropowe* 1988, październik, 1-28.
24. Kushnir S.L., Ratner J.T.: Calcium channel blockers for tardive dyskinesia in geriatric psychiatric patients. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 1218-1219.
25. Leys D., Vermersch P., Danel T., Comayras S., Goudemand M., Caron J. et al.: Diltiazem for tardive dyskinesia (letter). *Lancet* 1988, 1, 250-251.
26. Loonen A.J.M., Verwey H.A., Roels P.R., Van Bavel L.P., Doorschot C.H.: Is diltiazem effective in treating the symptoms of (tardive) dyskinesia in chronic psychiatric inpatients? A negative, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992, 12, 39-42.
27. Overall J.E., Gorham D.R.: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 1962, 10, 799-812.
28. Pickar D., Wolkowitz O.M., Doran A.R., Labarca R., Roy A., Brier A., Narang P.K.: Clinical and biochemical effects of verapamil administration to schizophrenic patients. *Arch. of Gen. Psychiatry* 1987, 44, 113-118.
29. Reiter S., Adler L., Angrist B., Peselow E., Rotrosen J.: Effects of verapamil on tardive dyskinesia and psychosis in schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiatry* 1989, 50, 26-27.
30. Ross J.L., Mackenzie T.B., Hanson D.R., Charles C.R.: Diltiazem for tardive dyskinesia (letter). *Lancet* 1987, 1, 268.
31. Roth R.H., Wolf M.E., Deutch A.Y.: Neurochemistry of midbrain dopamine systems. W: Meltzer H.Y. (red.): *Psychopharmacology: the third generation of progress*. Raven Press, New York 1987, 81-94.
32. Ryglewicz D., Członkowska A.: Zastosowanie leków blokujących kanały wapniowe w neurologii. *Neur. Neurochir. Pol.* 1988, 23, 3, 240-245.
33. Rzewuska M.: Ocena wyników dotychczasowych prób stosowania antagonistów kanałów wapniowych w psychiatrii. *Leki Psychotropowe* 1988, październik, 17-26.

34. Schepelern S., Koster A.: Verapamil in treatment of severe schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1987, 75, 557-558.
35. Schinco P., Forneris M., Colussi A., Rissone L., Carpano-Maglioli P., Gai V.: Nimodipina effects in the therapy of dementia. W: Agnoli A., Cahn J., Lassen N., Mayeux R. (red.): *Senile Dementias*. John Libbey Eurotext, London-Paris 1988, 467.
36. Simpson G.M., Lee J.H., Zoulbok B., Gardos G.: A rating scale for tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 1979, 64, 171-179.
37. Snyder S.H., Reynolds I.J.: Calcium-antagonist drugs. Receptor interactions that clarify therapeutic effects. *N. Engl. J. Med.* 1985, 313, 995-1002.
38. Starke K., Spath L., Wichmann T.: Effects of verapamil, diltiazem and ryosidine on the release of dopamine and acetylcholine in rabbit caudate nucleus slices. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1984, 325, 124-130.
39. Stedmann T.J., Whiteford H.A., Welham J.L., Pond S.M.: Effects of nifedipine on psychosis and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1991, 11, 43-47.
40. Tourjman S.V., Bloom M.D., Nair V.N.P.: Verapamil in the treatment of chronic schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.* 1987, 23, 227-229.
41. Turner T.J., Goldin S.M.: Calcium channels in rat brain synaptosomes: Identification and pharmacological characterization: High affinity blockade by organic Ca^{2+} channel blockers. *J. Neurosci.* 1985, 5, 841-849.
42. Youssef H.A., Waddington J.L.: Calcium metabolism and abnormal involuntary movements (tardive dyskinesia) in psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 1988, 78, 523-525.
43. Welbel L., Nurowska K.: Późne dyskinezy. *Leki Psychotropowe* 1985, październik, 1-20.

*Adres: Lek. Krystyna Sobucka, Samodzielna Pracownia Farmakoterapii IPiN,
Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa*