

Izabela Niedźwiedzka, Krzysztof Tyczyński

Późne dyskinezy występowanie, diagnostyka i metody leczenia

I Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Wywoływane przez neuroleptyki późne dyskinezy stale pozostają poważnym problemem farmakoterapii w psychiatrii. Ich przewlekły przebieg, inwalidyzujący wpływ na życie chorych i związana z tym stygmatyzacja powoduje, że zaburzenia te znacznie upośledzają społeczne funkcjonowanie pacjentów, utrudniają rehabilitację, negatywnie wpływają na współpracę w leczeniu i pogarszają rokowanie. Artykuł przedstawia przegląd piśmiennictwa dotyczący czynników ryzyka pojawienia się późnych dyskinez, ich etiologii rozpoznawania i proponowanych metod leczenia.

Summary

Tardive dyskinesia, a disabling movement disorder associated with prolonged use of neuroleptic medication continues to be still a serious problem in psychopharmacology. Its persisting course affects the patient's self esteem, compliance, prognosis and social functioning. This article presents review of the current knowledge on tardive dyskinesia, its risk factors, clinical features and management.

Od czasu pojawienia się neuroleptyków ich stosowanie jest podstawową metodą leczenia zaburzeń psychotycznych. U większości pacjentów tradycyjne neuroleptyki wykazują wąski indeks terapeutyczny – poprawę stanu psychicznego uzyskuje się kosztem występowania wielu objawów ubocznych, w tym różnorodnych objawów pozapiramidowych. Wczesne objawy pozapiramidowe pojawiają się w pierwszych dniach leczenia, wg Casey'a dotyczą 50–90% chorych. Późne dyskinezy (tardive dyskinesia, TD) rozwijają się znacznie później, niekiedy dopiero po kilkuletnim stosowaniu neuroleptyków.

Późne dyskinezy definiowane są obecnie jako zespół mimowolnych, nieregularnych, hiperkinetycznych ruchów obejmujący mieszane zaburzenia ruchowe w obrębie twarzy i ust oraz ruchy choreoatetotyczne w obrębie tułowia i kończyn. Pojawiają się one jako niepożądany efekt przewlekłego leczenia neuroleptykami.

Pojawienie się zaburzeń dyskinetycznych najczęściej wiąże się z długotrwałą terapią neuroleptykami, niemniej jednak różnorodne zaburzenia ruchowe były obserwowane u pacjentów ze schizofrenią przed wprowadzeniem neuroleptyków do leczenia. Zarówno Kraepelin jak i Bleuler stwierdzali u chorych różnorodne zaburzenia ruchowe w obrębie twarzy, ust, gwałtowne nieregularne ruchy kończyn, skręcanie tułowia. Kraepelin nazywał je „atetotyczną atakcją”, a jej przyczyny upatrywał w zaburzeniach funkcji mózdzku (1919).

Zaburzenia ruchowe, podobne do opisywanych przez Kraepelina, których wystąpienie powiązano z terapią neuroleptyczną pierwszy raz zostały opisane przez Schoneckera w 1957 roku.

Obraz kliniczny

Najczęstszą postacią późnych dyskinez są zaburzenia ruchowe w obrębie mięśni twarzy, ust i języka. Rzadziej obejmują inne części ciała: szyję, tułów miednicę i kończyny. Spotykane niekiedy dyskinezy mięśni oddechowych – przepony, krtani czy gardła znacznie utrudniają oddychanie, połykanie, mowę – uważane są za jedną z cięższych postaci późnych dyskinez, niekiedy zagrażającą życiu.

Częstość występowania późnych dyskinez w obrębie poszczególnych części ciała wg klasyfikacji DSM IV

Twarzowe dyskinezy	75%
Zaburzenia ruchów kończyn	50%
Zaburzenia ruchu w obrębie tułowia	25%

Epidemiologia

Rozpowszechnienie późnych dyskinez w różnych doniesieniach oceniane jest od 0,5% do 65% (Gerlach i Casey 1988). Yassa i Jeste analizując dane z 76 badań poświęconych rozpowszechnieniu późnych dyskinez obejmujących ponad 39 tysięcy pacjentów ocenili występowanie późnych dyskinez na 3–62%. Tak duża rozpiętość wartości wynika z faktu, że rozpowszechnienie dyskinez znacząco różni się w poszczególnych grupach chorych wyselekcjonowanych pod względem wieku, czasu stosowania neuroleptyków, płci. Znacząco wyższe, sięgające powyżej 50% występowanie późnych dyskinez odnotowuje się w grupie pacjentów geriatrycznych i przewlekle przebywających w zakładach opiekuńczych. Generalnie, jeżeli uwzględni się badania obejmujące tylko duże grupy pacjentów leczonych neuroleptykami oraz wszystkie stopnie nasilenia zaburzeń dyskinetycznych częstość występowania późnych dyskinez szacuje się średnio na 20–35%.

Rozpowszechnienie późnych dyskinez

0,5% – 65% Gerlach i Casey 1988

3% – 62% Yassa i Jeste 1992

średnio 20% – 35%

Czynniki ryzyka

Ryzyko wystąpienia późnych dyskinez

1. Podeszły wiek
2. Płeć żeńska
3. Rozpoznanie zaburzeń afektywnych

4. Organiczne uszkodzenie OUN

- występowanie spontanicznych dyskinez, dyskretnych zaburzeń neurologicznych, zmiany w OUN w badaniach obrazowych
- objawy negatywne
- nasilenie zaburzeń poznawczych

5. Wczesne EPS

6. Występowanie TD w rodzinie pacjenta

7. Palenie papierosów

8. Cukrzyca

9. Czynniki związane ze stosowanym leczeniem: rodzaj leku, wysokie powinowactwo do receptorów dopaminergicznych, wysokie dawki, czas leczenia neuroleptykami

Podeszły wiek

Podeszły wiek jest najczęstszym i najbardziej konsekwentnie powtarzanym przez badaczy czynnikiem ryzyka rozwoju późnych dyskinez. U pacjentów po 40 r.ż. późne dyskinezy rozwijają się 3 razy częściej niż u pacjentów młodszych (Jeste i Caligiuri 1993), powyżej 65 r.ż. – 5 do 7 razy częściej (Van Os, Murray 1997). U osób starszych przebieg zaburzeń jest cięższy, dyskinezy częściej obejmują twarz i usta, są bardziej odporne na leczenie. U osób w młodszym wieku dyskinezy częściej spotyka się w obrębie kończyn i tułowia, a ich pojawienie się zwykle wiąże się ze zmniejszeniem dawki lub odstawieniem neuroleptyku.

Płeć

Wiele z badań odnotowuje wyższe rozpowszechnienie późnych dyskinez u kobiet. W pracy Yassa i Jeste (1992) średnie rozpowszechnienie w grupie kobiet oceniono na 26,6%, wśród mężczyzn na 21,6%, Kane i in. (1992), stosunek kobiet z późnymi dyskinezami do mężczyzn z późnymi dyskinezami ocenia na 1,7:1. Zależności te są szczególnie wyraźne w grupie chorych powyżej 65 r.ż. Przyczyna tego zjawiska nie jest jasna. Najprawdopodobniej znaczenie ma tu połączenie dwóch czynników – wieku i wpływu żeńskich hormonów płciowych. Znany jest modulujący wpływ estrogenu na układ dopaminergiczny w prążkowie w układzie limbicznym. Estrogeny wywierają efekt antydopaminergiczny i neuroprotektoryjny. Spadek ich poziomu w starszym wieku wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zaburzeń ruchowych, zarówno spontanicznych, jak i późnych dyskinez. Zwraca się też uwagę na związek pomiędzy podwyższonym poziomem prolaktyny u kobiet w okresie postmenopauzalnym a występowaniem ciężkich dyskinez (Glazer i in. 1991).

Inne doniesienia sugerują większą podatność mężczyzn na rozwój zaburzeń dyskinetycznych (Yassa i Jeste 1992, van Os 1997). Dotyczy to jedynie chorych na schizofrenię u których w obrazie klinicznym choroby dominują objawy negatywne i deficyty poznawcze. Według Ismail i in. (1999) dyskinezy mają związek z zaburzeniami neurorozwojowymi i są tylko pewną częścią różnorodnych neurologicznych nieprawidłowości współistniejących ze schizofrenią. Po-

twierdza to wcześniejsze spostrzeżenia, że sama schizofrenia jest związana z występowaniem zaburzeń dyskinetycznych, neuroleptyki jedynie przyspieszają ich pojawienie się bądź zaostrzają ich przebieg.

Rozpoznanie zaburzeń afektywnych

Grupą pacjentów najbardziej podatną na rozwój późnych dyskinez są chorzy ze współistniejącymi zaburzeniami afektywnymi. Kane i in. w 1988 r. donosił, że rozpowszechnienie dyskinez w grupie chorych z rozpoznaniem zaburzeń schizoafektywnych po 6-letnim leczeniu neuroleptykami wynosi 26%, podczas gdy w grupie chorych ze schizofrenią po takim samym czasie leczenia osiąga jedynie 18%.

Występowanie u pacjenta ze schizofrenią objawów depresyjnych, a wśród jego krewnych zaburzeń afektywnych również zwiększa ryzyko pojawienia się późnych dyskinez (Jeste i Caligiuri 1993).

Organiczne uszkodzenie OUN

Większe ryzyko wystąpienia TD dotyczy chorych otrzymujących neuroleptyki z powodu innych niż schizofrenia zaburzeń psychicznych – chorych z upośledzeniem umysłowym, padaczką, uzależnieniem od alkoholu. Jednocześnie pewne cechy organicznego uszkodzenia OUN stwierdzane u chorych ze schizofrenią również łączą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia późnych dyskinez. Znajdowano dodatnie korelacje pomiędzy zmianami anatomicznymi w badaniach obrazowych OUN oraz nieprawidłowościami w badaniach czynnościowych: np. obniżeniem załamka P300 potencjału wywołanego i zaburzeniami liniowych ruchów gałek ocznych (Ross i in. 1987, 1998).

Wczesne objawy pozapiramidowe

Wczesne objawy pozapiramidowe są związane z częstszym występowaniem w późniejszym okresie leczenia dyskinez. Uważane są za czynnik prognostyczny dla ich rozwoju (Kane i in. 1992, Muscettola i in. 1993). Nie potwierdzono natomiast związku pomiędzy stosowaniem leków antycholinergicznymi a występowaniem późnych dyskinez. Większe ich rozpowszechnienie w grupie chorych leczonych lekami antycholinergicznymi jest związane jedynie z występowaniem u tych chorych wczesnych objawów pozapiramidowych, co samo w sobie wskazuje na większą podatność na pojawienie się zaburzeń ruchowych.

Inne

Występowanie dyskinez w rodzinie pacjenta podnosi ryzyko ich pojawienia się. Poszukiwania genetycznych uwarunkowań tego zjawiska wykazały związki między pewną odmianą genu dla receptora D₂ a większą częstością występowania późnych dyskinez (Steen i in. 1997).

Na wzrost ryzyka późnych dyskinez mają również wpływ palenie papierosów i cukrzyca, a także pewne czynniki związane bezpośrednio z samym leczeniem. Jednym z nich jest czas stosowania neuroleptyków. W badaniach

Kane i in. (1984 i 1990) stwierdzono, że ryzyko rozwoju późnych dyskinez w pierwszych pięciu latach leczenia wykazuje linearny wzrost o 5% na każdy rok stosowania neuroleptyków. Po roku terapii notowano je u 5% chorych, po dwóch latach u 10%, a po pięciu latach rozpowszechnienie osiągało 26%.

Ryzyko późnych dyskinez wzrasta poza tym przy stosowaniu wysokich dawek neuroleptyków, stosowaniu leków o silnym działaniu antydopaminergicznym. Również większa liczba przerw w podawaniu neuroleptyków koreluje z częstszym rozpowszechnieniem późnych dyskinez. Wyższe występowanie dyskinez w grupie chorych leczonych preparatami depot jest najprawdopodobniej związane z gorszą w tej grupie chorych współpracą i częstszym, samowolnym odstawianiem leków.

Wpływ leku na wzrost ryzyka późnych dyskinez

wysoka dawka

silne działanie antydopaminergiczne

przerwy w stosowaniu neuroleptyków

preparaty depot

Etiologia

Etiologia późnych dyskinez wciąż jest niejasna. Nadal utrzymują się różnorodne, i nie w pełni potwierdzone hipotezy koncentrujące się wokół zaburzeń neurotransmisji. Jednocześnie obok nich formułowane są też inne tezy łączące późne dyskinezy z zaburzeniami neurorozwojowymi, czynnikami genetycznymi czy też z uszkodzeniem OUN przez wolne rodniki. Poszczególne teorie omówione szerzej zostały w innym opracowaniu, obecnie warto być może podkreślić hipotezy traktujące późne dyskinezy jako zaburzenia, których podłożem jest pierwotne uszkodzenie i dysfunkcja mózgu. Przypuszcza się, że uszkodzenie to powoduje zarówno objawy schizofrenii jak i nieprawidłowe, mimowolne ruchy. Niejasne jak dotąd są związki między występowaniem spontanicznych dyskinez u nigdy nie leczonych neuroleptykami pacjentów ze schizofrenią a późnymi dyskinezami. Ich rozpowszechnienie w schizofrenii oceniane jest na 5,8% do 15% (Jager 2000, Fenton 1994). Jest ono znacząco wyższe niż u chorych z innymi zaburzeniami psychicznymi.

Cechy neurorozwojowego uszkodzenia OUN łączą się z często stwierdzanymi przez badaczy korelacjami pomiędzy nasileniem deficytów poznawczych, objawami negatywnymi i większą częstością występowania późnych dyskinez. W tej grupie chorych częściej stwierdza się też brak wglądu w chorobę i brak świadomości nieprawidłowych ruchów.

Etiologia późnych dyskinez – główne hipotezy

Zaburzenia neurotransmisji

teoria dopaminergiczna

deficyt transmisji GABA

dysregulacja transmisji GABA i DA w prążkowie
zaburzenia transmisji serotonergicznej
zaburzenia transmisji noradrenergicznej

Inne

zaburzenia neurorozwojowe
uwarunkowania genetyczne
teoria „wolnych rodników”

Klasyfikacja

W ICD 10 późne dyskinezy zostały umieszczone w kategorii chorób i zaburzeń neurologicznych oznaczonych literą G, sklasyfikowane w grupie Dystonii, pod symbolem G24.03 obok ostrej polekowej akatyzji, ostrych polekowych dyskinez, przewlekłej dystonii. W DSM IV późne dyskinezy są sklasyfikowane w grupie polekowych zaburzeń ruchu (wywołanych leczeniem) pod numerem 333.82.

Kryteria diagnostyczne

Aby zaburzenie było rozpoznane jako późne dyskinezy po pierwsze należy stwierdzić leczenie neuroleptykiem i spowodowane jego przyjmowaniem pojawienie się określonych zaburzeń ruchowych o typie płasawiczym, atetotycznym, czy rytmicznym. Dobrze opracowane kryteria przedstawione są w DSM IV.

Kryteria badawcze dla późnych dyskinez wg DSM IV

- A. Ruchy mimowolne języka, żuchwy, tułowia czy kończyn które wystąpiły w związku z przyjmowaniem neuroleptyków.
- B. Ruchy mimowolne są obserwowane przez okres przynajmniej 4 tygodni i przyjmują jedną z następujących form:
 1. ruchy płasawicze
 2. ruchy atetotyczne
 3. ruchy rytmiczne (stereotypowe)
- C. Objawy wymienione w punktach A i B rozwijają się podczas kuracji neuroleptykami lub w przeciągu 4 tygodni po zakończeniu leczenia doustnego (albo w przeciągu 8 tygodni po zakończeniu leczenia preparatami depot).
- D. Kuracja neuroleptyczna trwała przynajmniej 3 miesiące (1 miesiąc w przypadku osób powyżej 60 roku życia).
- E. Objawy nie są związane z zaburzeniami neurologicznymi czy somatycznymi F. (np. Płasawicą Huntingtona, płasawicą starczą, spontanicznymi dyskinezami, nadczynnością tarczycy, chorobą Wilsona), źle dobraną protezą zębów, czy przyjmowaniem innych leków które mogą powodować ostre odwracalne dyskinezy (np. L-dopa, bromokryptyna). Objawy

tych zaburzeń powinny występować przed rozpoczęciem kuracji neuroleptykami.

- F. Objawy nie są ostro występującymi poneuroleptycznymi zaburzeniami ruchu (ostra akatyzya poneuroleptyczna, ostra dystonia poneuroleptyczna).

Inne kryteria, a zarazem pierwszą próbę podziału późnych dyskinez zaproponowali wcześniej Schooler i Kane (1982). Według tej pary autorów neuroleptyki muszą być przyjmowane przez okres 3 miesięcy a zaburzenia ruchu powinny być przynajmniej średnio nasilone.

RDC, Kryteria Diagnostyczne Schooler i Kane, 1982

1. Prawdopodobne późne dyskinezy:

- a. co najmniej trzymiesięczny okres przyjmowania neuroleptyków
- b. wystąpienie przynajmniej średnio nasilonych ruchów mimowolnych w jednym lub kilku rejonach ciała lub mniej nasilonych ruchów, ale w większej ilości rejonów ciała
- c. wykluczenie innych czynników, które mogą powodować ruchy mimowolne.

Objawy występują tylko sporadycznie.

2. Maskowane prawdopodobne późne dyskinezy:

Pacjenci, u których prawdopodobne objawy dyskinezy ustępują po ponownym włączeniu lub podniesieniu dawki neuroleptyku.

3. Przejściowe późne dyskinezy:

Pacjenci, u których wcześniej wystąpiły prawdopodobne późne dyskinezy badani ponownie po 3 miesiącach nie wykazują objawów dyskinezy. Bez ponownego wprowadzenia czy też zwiększenia dawki neuroleptyku.

4. Odstawienne późne dyskinezy:

Pacjenci, u których pojawiły się wyraźne dyskinezy w ciągu 2 tygodni po odstawieniu neuroleptyków.

5. Przetrwale późne dyskinezy:

Pacjenci, którzy spełniali kryteria prawdopodobnych późnych dyskinez i spełniają je przez okres następnych 3 miesięcy niezależnie od tego czy przyjmują neuroleptyk czy nie.

6. Maskowane przetrwale późne dyskinezy:

Pacjenci spełniający wcześniej kryteria przetrwających późnych dyskinez, u których zaburzenia ustąpiły po 3 tygodniach po włączeniu lub zwiększeniu dawki neuroleptyku.

Skale kliniczne

W badaniach klinicznych do oceny późnych dyskinez najczęściej stosowane są skale:

AIMS – Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych (Abnormal Involuntary Movement Scale). (Gay, 1976) prosta w użyciu. Największa i najbardziej rozbudowana, kilkudziesięciopunktowa to stworzona w Rockland skala:

Tabela 1. Skala Ruchów Mimowolnych wg Guy
ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology

Ruchy w obrębie twarzy	mięśnie mimiczne	0	1	2	3	4
	usta	0	1	2	3	4
	żuchwa	0	1	2	3	4
	język	0	1	2	3	4
Ruchy w obrębie kończyn	Kończyny górne	0	1	2	3	4
	Kończyny dolne	0	1	2	3	4
Ruchy tułowia	szyja, barki, biodra	0	1	2	3	4
Ocena ogólna	Nasilenie ruchów mimowolnych	0	1	2	3	4
	spadek sprawności z powodu dyskinez	0	1	2	3	4
		0	1	2	3	4
	Subiektywna ocena nasilenia Dyskinez					
	0 – nie są doznawane,	0	1	2	3	4
	4 – silnie nasilone cierpienie					

Ocenia się w skali od 0 do 4 podwyższając o 1 punkt w przypadku ruchów pojawiających się spontanicznie w trakcie polecenia.

0 – brak objawu, 1 – bardzo nieznaczny, pogranicze normy, 2 – łagodne nasilenie, 3 – umiarkowane, 4 – ciężkie.

TDRS – Kwestionariusz Oceny Późnych Dyskinez, (Tardive Dyskinesia Rating Scale); Simpson i in., 1979, której skrócona wersja: ADRS (Abbreviated Dyskinesia Rating Scale) jest bardziej popularna. Często wymieniana w literaturze jest także ESRS (Extrapyramidal Rating Scale – Chouinard i in. 1980) ze względu na użycie w badaniach lekowych, chociaż skonstruowana do oceny innych celów. Rzadziej stosowane: SHRS (ST. Hans Rating Scale – Gerlach 1979).

Badanie w kierunku późnych dyskinez

Aby rozpoznać późne dyskinezy trzeba pamiętać starą zasadę, że badanie pacjenta zaczyna się od otwarcia drzwi aż do ich zamknięcia przez pacjenta, który powinien być badany w tym celu raz na kwartał, najdogodniej z zastosowaniem skali AIMS z zalecanyym stałym schematem badania.

Objawy dyskinez są często nasilone nierównomiernie po obu stronach ciała. Z tego powodu trzeba uważać, gdyż chwilami jakieś zaburzenia mogą być ukryte przed wzrokiem obserwatora. Należy pamiętać także, że w trakcie badania z powodu świadomego nastawienia objawy mogą zaniknąć, dlatego autorzy skal zalecają zajęcie pacjenta rozmową na tematy dobrze znane pacjentowi. Warto, o ile jest to możliwe zapytać rodzinę o występowanie zaburzeń ruchu.

Schemat badania

Badanie należy przeprowadzić w określony sposób:

- obserwować chód

- sprawdzić jamę ustną (ewentualnie usunąć źle dobraną protezę)
- spytać badanego, czy nie zauważył ruchów mimowolnych
- posadzić pacjenta z dłońmi opartymi na kolanach, nogami lekko rozsuniętymi a stopami płasko opartymi o podłogę
- posadzić następnie tak, by dłonie luźno zwisały obok kolan
- poprosić o dwukrotne otwarcie ust, obserwować język
- poprosić o dwukrotne wysunięcie języka
- poprosić, aby kciukami dotknął każdego z palców ręki w ciągu 15s, w tym czasie obserwować twarz i kończyny
- poprosić aby stanął z ramionami wyciągniętymi do przodu

Różnicowanie

Diagnozowanie nie jest sprawą łatwą ze względu na nieustaloną etiologię i możliwość samoistnego występowania dyskinez. Stąd ważne jest, aby zawsze przed włączeniem neuroleptyku wykonywać badanie neurologiczne. W różnicowaniu należy rozważyć czy nie ma przyczyny neurologicznej, czy choroby w której dochodzi do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego: najczęściej płasawicy Huntingtona, choroby Wilsona, choroby Parkinsona, guzów mózgu, chorób metabolicznych. Rozróżnić od manieryzmów czy ruchów stereotypowych w schizofrenii. Wykluczyć zaburzenia ogólne: problemy stomatologiczne – źle dobrana proteza, czy „sprawdzanie” przez pacjenta ubytków w zębach może powodować zbliżone do dyskinez ruchy, tiki i zespoły dystoniczne np. Meige’a.

Podobne zaburzenia mogą wystąpić jako objaw uboczny podczas stosowania również innych środków farmakologicznych. Z grup leków używanych przez psychiatrów mogą to być leki przeciwdepresyjne, zarówno trójpierścieniowe – amitryptylina, jak i SSRI – fluoksetyna, leki przeciwpadaczkowe – karbamazepina, fenytoina, leki przeciwparkinsonowskie – L-Dopa, bromokryptyna. Zaburzenia mogą wystąpić podczas zażywania środków psychostymulujących – amfetaminy, kokainy.

Różnicowanie TD

Zaburzenia z uszkodzeniem o.u.n	pląsawica Huntingtona choroba Wilsona choroba Parkinsona nadczynność tarczycy zatrucie metalami ciężkimi guzy mózgu
Polekowe dyskinezy	leki przeciwdepresyjne leki przeciwparkinsonowskie leki przeciwpadaczkowe środki psychostymulujące

Zaburzenia ogólne

stereotypie w schizofrenii
 problemy stomatologiczne
 tiki
 zespół Meige'a

Leczenie

Mimo licznych badań nad różnorodnymi czynnikami mającymi leczyć późne dyskinezy nie można wskazać terapii obiektywnie skutecznej. Działanie wielu z proponowanych leków, wybieranych odpowiednio do hipotetycznych etiologii dyskinez, obarczone jest często licznymi działaniami ubocznymi. Skuteczność leczenia w wielu przypadkach nie ma potwierdzenia w długoterminowych badaniach na większych grupach chorych. Wyniki prób klinicznych często dają odmienne rezultaty, a uzyskiwana poprawa stanu klinicznego, jest porównywalna z działaniem placebo.

Tabela 2. Metody farmakologicznego leczenia TD

Neuroleptyki	tioridazyna, haloperidol, lewomepromazyna
Benzamidy	tiapryd
Atypowe leki przeciwpsychotyczne	risperidon, olanzapina, kwetiapina, kłozapina
Agoniści dopaminy	apomorfina, bromokryptyna, amantadyna, lewodopa, buspiron
Leki obniżające transmisję dopaminergiczną	rezerpina, tetrabenazyna, metyldopa
Leki antycholinergiczne	benztropina, trójhksyfenidyl
Leki cholinergiczne	deanol, fizostygmina, cholina, lecytyna
Blokery kanału wapniowego	werapamil, nifedypina, diltiazem, nimodypina
Agoniści GABA	BDZ, VPA, baklofen, gabapentyna
Antyoksydanty	witamina E, melatonina
Leki wpływające na układ serotonergiczny	buspiron, trazodon
Inne	endorfyny, substancja P, nalokson, estrogeny, acetazolamid

Zasadność odstawienia, bądź redukcji dawki neuroleptyku, jako pierwszej metody postępowania zalecanej w przypadku późnych dyskinez bywa kwestionowana przez niektórych badaczy. W latach 80-tych Gerlach i Casey (1986) stwierdzali, że u 50% pacjentów z późnymi dyskinezami obserwuje się ustępowanie zaburzeń, niezależnie od tego, czy leczenie neuroleptyczne było kontynuowane, czy nie. Nowsze doniesienia potwierdzają, że u około 30% chorych co roku występuje spontaniczna remisja późnych dyskinez, a u 50% w ciągu pięciu lat występuje poprawa bez jakichkolwiek interwencji farmakologicznych. W praktyce klinicznej jednak, zmniejszenie dawki neuroleptyku może przynosić szybszą poprawę i wydaje się korzystne.

Atypowe leki przeciwpsychotyczne

Proponowane wspólnie strategie postępowania w przypadku późnych dyskinez na pierwszym miejscu wymieniają podanie atypowych leków przeciwpsychotycznych. Ich stosowanie, obarczone mniejszym ryzykiem ostrych objawów pozapiramidowych, pozwoliło postawić hipotezę, że w mniejszym stopniu będą wpływać na pojawienie się późnych dyskinez. Jak dotąd najczęściej pozytywnych danych dotyczących zarówno mniejszego ryzyka wystąpienia zaburzeń dyskinetycznych jak i supresji już istniejących dotyczy klozapiny.

Klozapina

Pierwsze doniesienia o korzystnym działaniu klozapiny w terapii późnych dyskinez zaczęły pojawiać się już w latach 70-tych. Simpson i in. (1978) po przeprowadzeniu 18 tygodniowego badania nad zastosowaniem klozapiny w leczeniu późnych dyskinez wykazał znaczącą redukcję objawów dyskinetycznych. Nowsze badania (Spivak i in 1997), obejmujące grupę przewlekle chorych na schizofrenię pacjentów z późnymi dyskinezami leczonych klozapiną, odnotowują znaczącą poprawę w zakresie wszystkich objawów pozapiramidowych – akatyzi, parkinsonizmu i późnych dyskinez. Znacząca redukcja objawów dyskinetycznych ocenianych w skali AIMS nastąpiła już w 5 tygodniu leczenia. Obecnie, ze względu na działania uboczne klozapiny, zaleca się by w terapii późnych dyskinez wykorzystać wcześniej wszystkie inne nowe neuroleptyki, rezerwując klozapinę dla szczególnie opornych na leczenie zaburzeń.

Risperidon

Wstępne doniesienia Chouinarda (1995), dotyczące danych z wieloośrodkowych badań kanadyjskich, porównujących risperidon względem placebo i haloperidolu, stwierdziły niższe nasilenie ruchów dyskinetycznych w grupie chorych leczonych risperidonem niż w grupie otrzymującej placebo. Chouinard zauważył także hamujące działanie risperidonu wobec późnych dyskinez. W późniejszych doniesieniach zaczęły pojawiać się jednak dane o przypadkach późnych dyskinez związanych z leczeniem risperidonem (Woerner i in. 1996, Buzan 1996, Daniel i in. 1996). Kolejne badania Brechera (1996) obejmujące 503 pacjentów leczonych risperidonem w średnich dawkach – 7,6 do 9,4 mg/d przez co najmniej rok, zaburzenia dyskinetyczne stwierdziły u 0,3% chorych – znacząco mniej niż w przypadku klasycznych neuroleptyków (za Casey 1999). Podobnie dane uzyskał Jeste w (1999) stosując niskie dawki risperidonu średnio 1mg/d w grupie chorych powyżej 45 r.ż. Po 3 miesiącach leczenia dyskinezy pojawiły się u 5% chorych i utrzymywały się na stałym poziomie do końca próby (do 9 miesiąca). W grupie leczonej haloperidolem, w średniej dawce również 1 mg/d, występowanie dyskinez wykazywało stałą tendencję wzrostową osiągając po 9-ciu miesiącach leczenia 30%.

Olanzapina

Wieloośrodkowe badania porównawcze olanzapiny i haloperidolu, przeprowadzone w 1997 r., przez Tollefsona i in. w 904 osobowej grupie przewlekle leczonych pacjentów, wykazały znacznie niższe ryzyko występowania późnych dyskinez w trakcie leczenia olanzapiną – 1% (średnia dawka 14,41 mg/d), niż w przypadku stosowania haloperidolu – 4,6% (średnia dawka 14,67 mg/d). Także ostatnie prace Beasley'a i in. 1999 wskazują na znacząco niższe ryzyko wstąpienia TD po rocznym leczeniu olanzapiną (0,5%), niż w przypadku haloperidolu (7%).

Kwetiapina

Dotychczas jest jedynym neuroleptykiem, w przypadku którego stwierdzono porównywalną z placebo skłonność do wywoływania wczesnych objawów pozapiramidowych w każdym zakresie stosowanych dawek (75–750 mg/d). Pojawiają się ponad to, jak dotąd pojedyncze, kazuistyczne doniesienia o całkowitej remisji późnych dyskinez po odstawieniu dotychczas stosowanych neuroleptyków klasycznych i włączeniu do leczenia kwetiapiny (Veseley 2000).

Inne leki

Witamina E

Zastosowanie witaminy E w terapii późnych dyskinez było intensywnie badane w ostatnich latach. Pierwsze pozytywne dane o jej skutecznym działaniu pojawiły się pod koniec lat 80-tych (Lohr i in 1987). Kolejne próby kliniczne dawały jednak zmienne wyniki. Analizy danych wskazują, że w trakcie leczenia witaminą E lepsze efekty uzyskiwano stosując stosunkowo wysokie dawki witaminy (1600 IU dziennie). Poza tym, większe poprawy notowano jedynie u pacjentów leczonych neuroleptykami przez krótszy okres i u których stosowano niższe dawki neuroleptyków, a także wtedy, gdy utrzymywanie się późnych dyskinez było krótsze niż 5 lat. Jak dotąd nadal brakuje długoterminowych badań, na dużych grupach chorych nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania wysokich dawek witaminy E.

Leki dopaminergiczne

Stwierdzone przy stosowaniu leków dopaminergicznych (amantadyna, L-DOPA, bromokryptyna) „down-regulation” receptorów D stało się podstawą teoretyczną do stosowania agonistów dopaminy w leczeniu późnych dyskinez. Stosowanie tej grupy leków jest kontrowersyjne. Znane są one bowiem jako środki, które wywołują zaburzenia ruchowe. Ich stosowanie łączy się również z dużym ryzykiem nawrotu lub zaostrzenia psychozy. Przeprowadzane próby kliniczne, jak dotąd, dotyczyły niewielkich grup chorych, a stwierdzana poprawa w przypadku podawanego leku nie różniła się znacząco od działania placebo.

Leki obniżające transmisję dopaminergiczną

Tetrabenazyna hamuje presynaptyczne uwalnianie dopaminy i blokuje receptory dopaminergiczne postsynaptyczne. Bywa niekiedy używana w terapii

różnorodnych zaburzeń ruchowych o podłożu organicznym. Ostatnio publikowane prace Ondo i in. (1999) wskazują na znaczącą poprawę i zmniejszenie nasilenia późnych dyskinez po 20 tyg. leczenia. Jedynymi działaniami ubocznymi tetraabenazyny była nadmierna sedacja i łagodnie nasilone objawy parkinsonowskie. Niewielka grupa badanych osób i fakt jednoczesnego odstawienia w tym badaniu neuroleptyków nie pozwala wiarygodnie ocenić rzeczywistej skuteczności tertrabenazyny w terapii późnych dyskinez.

Leki antycholinergiczne

Stosowanie ich dawniej uważano za niekorzystne dla przebiegu dyskinez. Obecnie w kilku doniesieniach odnotowywane są poprawy w zakresie ustępowania w czasie terapii lekami z tej grupy zaburzeń pozapiramidowych, w tym również późnych dyskinez. Choć metaanaliza badań nad stosowaniem leków antycholinergicznych, przeprowadzona przez Soares'a i McGratha (1999), nie daje jednoznacznej odpowiedzi, obecne algorytmy postępowania w przypadku późnych dyskinez zalecają dołączenie leku antycholinergicznego (Casey 1999, Shiloh i in. 2000). Trudno wyjaśnić w tym przypadku mechanizm działania tych leków. Być może obserwowana poprawa w zakresie ruchów mimowolnych łączy się z redukcją innych, współistniejących zaburzeń pozapiramidowych: przewlekłej akatyzi, parkinsonizmu, czy też komponenty dystonicznej.

Leki o działaniu gabaergicznym

Postulowany deficyt GABA jako przyczyna późnych dyskinez doprowadził do prób wykorzystania w terapii tych zaburzeń leków o działaniu GABA-ergicznym. Badania z wykorzystaniem benzodiazepin wskazywały, że są one bardziej skuteczne od placebo w leczeniu TD, na działanie to rozwija się jednak tolerancja, a próby przezwyciężenia jej poprzez stosowanie 2 tygodniowych przerw w podawaniu leków powodują nawrót dyskinez.

Kwas walproinowy, po początkowych pozytywnych próbach, w kolejnych badaniach nie okazał się bardziej skuteczny od placebo. Podobnie nie udokumentowano wystarczającej skuteczności leczenia TD baklofenem. Pojawiają się natomiast pojedyncze doniesienia o pozytywnym wpływie gabapentyny. Próby wykorzystywania tego leku w leczeniu zaburzeń afektywnych przyniosły spostrzeżenia o korzystnym działaniu na niektóre przewlekłe zaburzenia ruchowe związane ze stosowaniem klasycznych neuroleptyków. Hardoy i in. (1999) donosi o zmniejszeniu dyskinez twarzowych u 14 z 16 leczonych gabapentyną pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych.

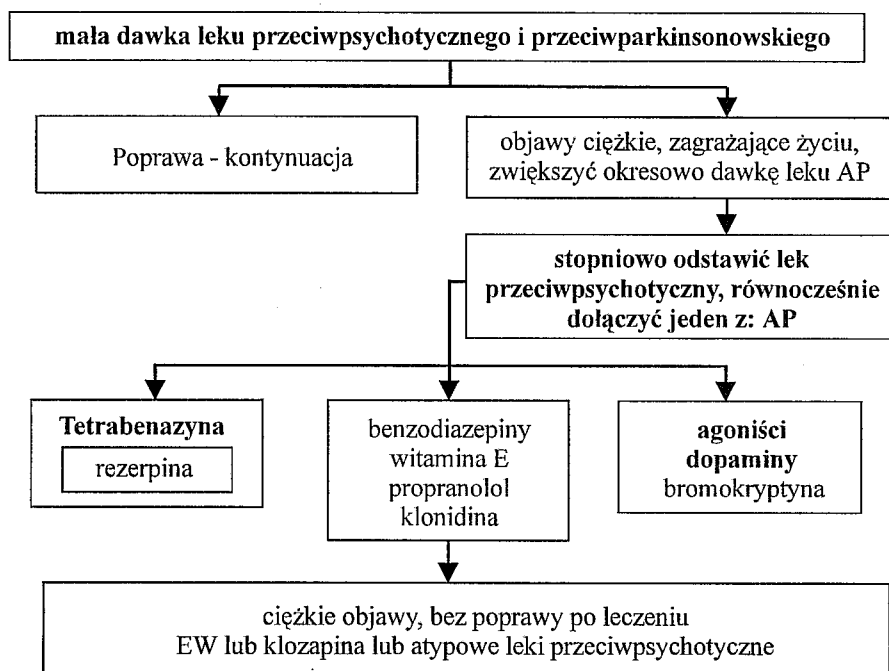
Podsumowanie

Późne dyskinezy wciąż pozostają niejasnym zagadnieniem w farmakoterapii. Wiele kontrowersji dotyczy zarówno ich etiologii, przebiegu jak i podejmowanych prób leczenia. Jak dotąd jedynymi racjonalnymi metodami postępowania jest zapobieganie ich pojawieniu się i wczesne rozpoznawanie. W postępowaniu profilaktycznym nie tracą na aktualności zalecenia Gerlacha

i Casey'a (1988) mówiące o ścisłym przestrzeganiu wskazań do leczenia neuroleptykami, ostrożnym ich stosowaniu w przypadku organicznego uszkodzenia OUN, podawaniu jak najmniejszych skutecznych dawek (o czym szczególnie należy pamiętać stosując preparaty depot), unikaniu występowania wczesnych objawów pozapiramidowych, stosowaniu leków o niższym potencjale antydopaminergicznym i leków atypowych.

Warto też pamiętać, że zła współpraca chorego w leczeniu i przerwy w stosowaniu neuroleptyków znacząco zwiększają ryzyko występowania zaburzeń dyskinetycznych, stąd nieodzownym elementem nowoczesnej farmakoterapii powinna być psychoedukacja. Konieczne jest także systematyczne badanie stanu neurologicznego z uwzględnieniem oceny późnych dyskinez, a w przypadku ich wystąpienia systematyczne monitorowanie nasilenia.

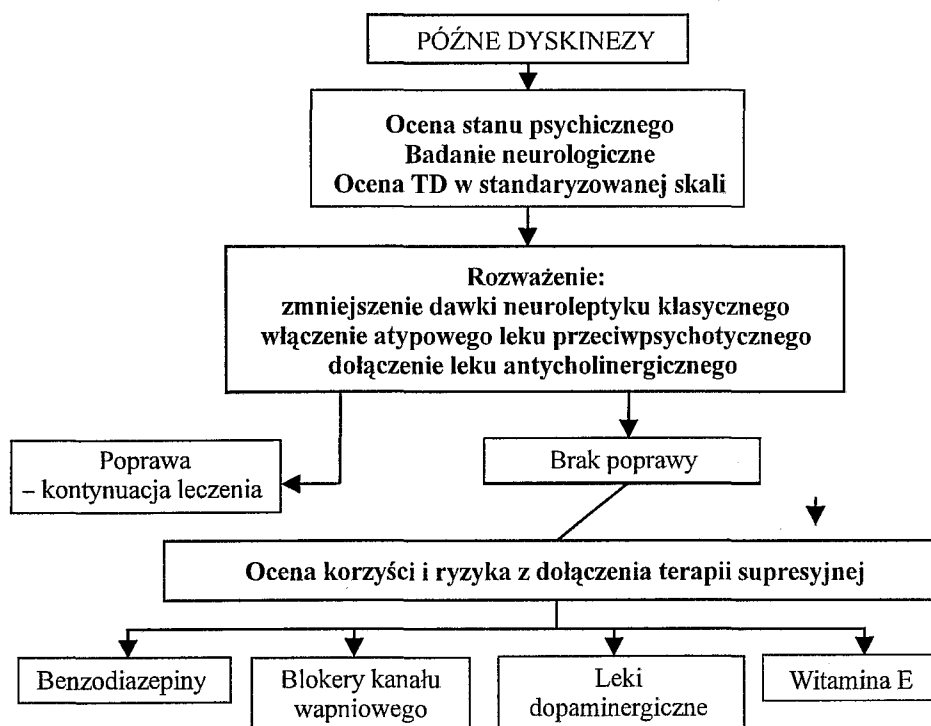
We współczesnych standardach farmakoterapii atypowe leki przeciwpsychotyczne uważa się za leki pierwszego wyboru w leczeniu psychoz. Postępowanie to traktuje się jako metodę zapobiegającą pojawieniu się dyskinez, a także jako metodę leczącą już istniejące zaburzenia ruchowe. Pojawiają się stwierdzenia, że chorzy z późnymi dyskinezami przyjmujący klasyczne neuroleptyki powinni być traktowani jako potencjalni kandydaci do zmiany leczenia na neuroleptyk atypowy, z zastrzeżeniem, że klozapina powinna być traktowana jako lek ostatniego wyboru, zalecany gdy nie przyniosły poprawy wcześniej stosowane inne leki atypowe (rycina 1).



AP – atypowy lek przeciwpsychotyczny

Rycina 1. Algorytm leczenia późnych dyskinez Shiloh i in. 2000

Inne proponowane w piśmiennictwie metody supresji późnych dyskinez często nie mają wystarczająco udokumentowanej skuteczności w badaniach klinicznych. Niektóre doniesienia dotyczą niewielkich populacji, niektóre trudno zaakceptować ze względu na znaczną uciążliwość stosowania i działania uboczne. Słusznym wydaje się wskazanie Simpsona (2000), by przy łagodnie nasilonych dyskinezach po zmniejszeniu dawki neuroleptyku przyjąć postawę wyczekującą. Również Egan (1997) i Casey (2000) zalecają by supresyjną farmakoterapię stosować jedynie przy umiarkowanych i ciężkich zaburzeniach. W sytuacjach gdy konieczny jest szybki efekt leczniczy można podać benzodiazepiny. Ich działanie jest jednak doraźne i nie są one polecane przy długotrwałej terapii. Złagodzenie objawów przynieść może także dołączenie leków antycholinergicznych z jednoczesnym zastosowaniem neuroleptyku o słabym działaniu antydopaminergicznym (tioridazyna, lewomepromazyna). Dużo kontrowersji budzi stosowanie witaminy E. Długotrwałe podawanie jej w wysokich dawkach nie jest obojętne dla metabolizmu wątrobowego, poza tym poprawa, która pojawia się dopiero po wielu tygodniach leczenia, stawia pod znakiem zapytania tego typu strategię. Proponowane w schemacie stosowanie środków dopaminergicznych obarczone jest ryzykiem wywoływania zaburzeń ruchowych oraz nawrotu bądź zaostrzenia objawów psychiatrycznych. Stosunkowo bezpieczną metodą i skuteczną u około 50% pacjentów wydaje



Rycina 2. Algorytm postępowania w późnych dyskinezach

się podawanie tetrabenazyny. Lek ten, jak dotąd, podawany był jedynie eksperymentalnie i nie jest zarejestrowany w Polsce. Ostrożności wymaga także stosowanie blokerów kanału wapniowego (nasilenie poneuroleptycznej hipotonii, bradykardia). Leki o działaniu noradrenergicznym nie mają wystarczająco udokumentowanej skuteczności działania.

Wydaje się, że aby znaleźć właściwe rozwiązanie w określonym przypadku konieczne jest zastosowanie niekiedy kilku metod leczenia i wybranie tej, która dawała największą poprawę i nie niosła ze sobą nasilonych działań niepożądanych. Pamiętać trzeba, że każda z podejmowanych prób terapii powinna być kontynuowana co najmniej przez 2 miesiące by można było ocenić jej skuteczność.

Piśmiennictwo

1. Abad V. Ovsiev F. Treatment of persistent myoclonic tardive dystonia with verapamil. *Br J Psychiatry* 1993, 162: 554–556
2. Adler L.A. Edson R. Lavori P. Peselow E. Duncan E. Rosenthal M. Rotrosen J. Long-term treatment effects of vitamin E for tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1998, 43: 868–872
3. Angus S. Sugars J., Boltezar R., Koskewich, Schneider N.M. A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1997, 17: 88–91
4. Barnes T.R.E. Trauer T. Reliability and validity of a tardive dyskinesia videotape rating technique. *Br J Psychiatry* 1982, 140: 508–515
5. Barnes T.R.E. McPhillips A. Novel antipsychotics, extrapyramidal side effects and tardive dyskinesia. *Int Clin Psychopharm* 1998 13 suppl 3: 49–57
6. Beasley C.M. Tollefson G. Tran P. Satterlee W. Sanger T. Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: Acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996, 14: 111–123
7. Bech P. Rating Scales for Psychopathology, Health Status and Quality of Life. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1993
8. Bleehen T. Leponex Literature review – Sandoz Pharma Ltd. Bassle Swterland 1993
9. Borkowska A. Rybakowski J. Pilaczyńska E. Loska J. Araszkiewicz A. Zaburzenia liniowych ruchów gałek ocznych w schizofrenii. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 1999, 6, supl 2(5): 17–21
10. Browne D. Siliver H. Martin R. Hart R. Mergener M. Williams P. The use of clonidine in the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1986, 6: 88–92
11. Bruce A. tardive dyskinesia Clinical Psychopharmacology Seminar, 1999, medline
12. Buzan R.D. Risperidone-induced tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1996, 153: 734–35
13. Cadet J.L. Lohr J.B. Possible involvement of free radicals in neuroleptic-induced movement disorders. Evidence from treatment of tardive dyskinesia with witamin E. *Ann Ny Acad Sci* 1989, 570: 176–185
14. Caligiuri M.P. Lacro J. P. Rockwell E. McAdams L.A. Jeste D.V. Incidence and risk factors for severe tardive dyskinesia in older patients. *Br J Psychiatry* 1997, 171: 148–153
15. Casey D.E. Affective disorders and tardive dyskinesia *L'Encephale* 1988, 14: 221–226
16. Casey D.E. Extrapyramidal Syndromes – epidemiology, pathophysiology and diagnostic dilemma. *CNS Drugs* 1996 Suppl 1: 1–12
17. Casey D.E. Gerlach J. Tardive dyskinesia: What is the long term outcome? W: Casey D.E. Gardos G. Tardive Dyskinesia and Neuroleptics: from dogma to reason. Washington DC: American Psychiatric Press 1986, 75–97

18. Casey D.E. Hansen T.E. Spontaneous dyskinesia. W: Jeste D.V. Wyatt R. Movement Disorders Washington, DC: American Psychiatric Press, 1984, 68–95
19. Casey D.E. Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 1999, 35: 61–66
20. Chakos M.H. Alvir J.M.J. Woerner M.G. Koreen A. Geisler S. Mayerhoff D. Sobel S. Kane J.M. Borenstein M. Lieberman J.A. Incidence and correlates of tardive dyskinesia in first episode of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1996, 53: 313–319
21. Chatterjee A. Chakos M. Koreen A. Geisler S. Sheitman B. Woerner M. Kane J.M. Alvir, J. Lieberman J.A. Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995, 152: 1724–1729
22. Chouinard G. Effects of risperidone in tardive dyskinesia: An analysis of the Canadian Multicenter Risperidone Study. *J Clin Psychopharmacol*, 1995, 15 (Suppl. 1): 36–44
23. Chouinard G. Annable L. Rose-Chouinard A. Mercier P.A. 5-year prospective longitudinal study of tardive dyskinesia: Factors predicting appearance of new cases. *Clin Psychopharmacology* 1988, 8 (Suppl.): 21–26
24. Cowen M.A. Green M. Bertollo D.N. Abbot K. A Treatment for tardive dyskinesia and some other extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1997, 17: 190–193
25. Crow T.J. Cross A.J. Johnstone E.C. Owen F. Owen D.G.C. Wadington J.L. Abnormal involuntary movements in schizophrenia: are they related to the disease process or its treatment? Are they associated with changes in dopamine receptors? *J Clin Psychopharmacol* 1982, 2: 336–340, 1982
26. Daniel D.G. Smith K. Hyde T. Egan M. Neuroleptic-induced tardive dyskinesia. (Letter) *Am J Psychiatry*, 1996, 153: 734
27. Davis E.J.B. Borde M. Shrama L.N. Tardive dyskinesia and type II schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992, 160: 253–256
28. Dannon P.N. Lepkikfer E. Iancu I. Ziv R. Horesh, Kotler M. Witamin E treatment in tardive dyskinesia. *Hum Psychopharmacol* 1997, 12: 217–220
29. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994
30. Dorevitch, A. Lerner, V. Shalfman, M. Kalian, M. Lack of effect of vitamin E on serum creatine phosphokinase in patients with long-term tardive dyskinesia. *Int Clin Psychopharmacology* 1997, 12: 171–173
31. Egan M.F. Hyde T.M. Albers G.W. Elkashef A. Alexander R.C. Reeve A. Blum A. Saenz R.E. Wyatt R.J. Treatment of tardive dyskinesia with vitamin E. *Am J Psychiatry* 1992, 149: 773–777
32. Egan M. Dargham A.A. Kirch D.G. Wyatt R.J. Serum creatine phosphokinase elevations in patients with tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1993, 162: 551–553
33. Egan M.F. Apud J. Wyatt R.J. Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophr Bull* 1997, 23: 583–599
34. Fenton W.S. Wyatt R.J. McGlashan T.H. Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994, 51 (8): 643–650
35. Fenton W.S. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia *J Clin Psychiatry* 2000, 61, suppl 4: 10–14
36. Ganzini L. Heintz R.T. Hoffman W. F. Casey D.E. The Prevalence of tardive dyskinesia in neuroleptic-treated diabetics. *Arch Gen Psychiatry* 1991, 48: 259–263
37. Gardos G. Cole J.O. The treatment of tardive dyskinesia. W: Bloom F.E. Kupfer D.G. eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, NY. Raven Press, 1995: 1503–1511
38. Gardos G., Cole J. O., La Brie R., The Assessment of Tardive Dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1977, 34: 1206–1212
39. Gerlach J, Casey, D.E. Tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1988, 77, 369–378
40. Gerlach J. Hansen L. Clozapine and D1/D2 antagonism in extrapyramidal functions. *Br J Psychiatry* 1992, 160: 34–37

41. Gerlach J, Korsgaard S, Clemmesen P, Lund Lauersen A-M, Magelund G, Noring U, Povlsen UJ, Bech P, Casey DE. The St. Hans Rating Scale for extrapyramidal syndromes: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand* 1993, 87: 244–252
42. Gervin M., Barnes T.R.E., Assessment of drug-related movement disorders in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment* 2000, 6: 331–343
43. Gibson A.C. Depot injection and tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1978, 132: 361–365
44. Glazer W.M. Morgenstern H. Doucette J. The prediction of chronic persistent versus intermittent tardive dyskinesia: A retrospective follow-up study. *Br J Psychiatry* 1991, 58: 822–828
45. Glazer W.M. Review of incidence studies of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics *J Clin Psychiatry* 2000, 61 suppl 4: 15–20
46. Glazer W.M. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotic *J Clin Psychiatry* 2000, 61 suppl 4: 21–26
47. Glazer W.M., Extrapyramidal Side Effects, Tardive Dyskinesia. And the Concept of Atypicality. *J Clin Psychiatry* 2000, 61, suppl 3: 16–21
48. Hardoy MC, Hardoy M.J., Carta Mg, Cabras PL Gabapentin is a promising treatment for antipsychotic-induced movements disorders in schizoaffective bipolar patients. *J. Affect Disord* 1999, Aug 54, 3: 315–317
49. Hayashi T. Yokota N. Takahashi T. Tawara Y. Nishikawa T. Yano T. Furtani M. Fujikawa T. Horiguchi J. Yamawaki S. Benefits of trazodone and mianserin for patients with late-life chronic schizophrenia and tardive dyskinesia: an add-on, double-blind, placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacology* 1997, 12: 199–205
50. Hegerl U. Juckel G. Muller-Schubert A. Pietzcker A. Gaebel W. Schizophrenics with small P300; a subgroup with a neurodevelopmental disturbance and high risk for tardive dyskinesia? *Acta Psychiatr Scand*, 1995, 91: 120–125
51. Hoffman W.F. Casey D.E. Computed tomographic evaluation of patients with tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1991, 5: 1–12
52. ICD-10 Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii. Kraków–Warszawa 1997
53. Ismail B. Cantor-Graae E. Mc Neil T.F. Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other correlates. *J Psychiatr Res* 2000, 344: 5–56
54. Jager A.D. Abnormal movements in the first episode psychotic *Australasian Psychiatry* 2000, 8, 1 (medline)
55. Jeste D.V. Caliguri M.P. Tardive dyskinesia. *Schizophr Bull* 1993, 19: 303–311
56. Jeste D.V. Lohr J.B. Manley M. Study of neuropathologic changes in striatum following 4, 8 and 12 months of treatment with fluphenazine in rats. *Psychopharmacology* 1991, 106: 154–160
57. Jeste D.V. Tardive dyskinesia in older patients *J Clin Psychiatry* 2000, 61, suppl 4: 27–32
58. Kane J.M. Tardive dyskinesia: Epidemiological and clinical presentation. W: Bloom F.E. Kupfer D.J. *Psychopharmacology: The Fourth generation of Progress*. New York, NY: Raven Press, 1485–1496, 1995
59. Kane J.M. Marder S.R. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993, 19(2): 287–302
60. Kane J.M. Smith J.M. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors. *Arch Gen Psychiatry*, 1982, 39: 473–481
61. Kane J.M. Woerner M. Lieberman J.A. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *Psychopharmacology* 1985, 2 (Suppl): 72–78
62. Kane J.M. Woerner M. Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk Faktors. *J Clin Psychopharmacology* 1988, 8 (Suppl. 4): 52–56
63. Karbbendam L, van Harten P.N., Picus I., Jolles J. Tardive dyskinesia is associated with impaired retrieval from long-term memory: the Cuacao extrapyramidal syndromes study IV. *Schizophr Res* 1998, 42: 41–46
64. Keck P.E. Mc Elroy S.L., Strakowski S.M., Soutullo C.A. Antipsychotics in the treatment of mood disorders and risk of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2000, 61, suppl 4: 33–38

65. Keepers G.A. Casey. D.E. Use of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms to predict future vulnerability to side effects. *Am J Psychiatry* 1991, 148:85–89
66. Khot V. Wyatt R.J. Not all that moves is tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1991, 148:661–666
67. Kopala L.C. Honer W.G. Schizophrenia and severe tardive dyskinesia responsive to risperidone. *J Clin Psychopharmacology* 1994, 14:430–431
68. Kuran W. Klinika i farmakoterapia choroby Parkinsona. *Farmakoterapia Psychtr Neurol* 1997, 3:5–23
69. Labbate L.A., Lande, R.G., Oleschansky J.F. Tardive dyskinesia in older out-patients: follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 1997, 96:195–198
70. Lam L.C.W. Chiu H.F.K. Hun S.F. Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia: A replication study. *J Nerv Ment Disorders* 1994, 182:113–114
71. Levkovitch Y. Kronenberg J. Kayser N. Zvyagelski M. Gaoni B. Gadoth N. Clozapine for tardive dyskinesia in adolescents. *Brain and Development* 1995, 17:213–215
72. Lohr, J.B. Caligiuri, M.P. A double-blind placebo – controlled study of vitamin E treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1996, 57:167–173
73. Loonen A.J.M. Verwey A.H. Roels P.R. Van Bavel L.P. Doorschot C.H. Is diltazem 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
74. Ludatscher J.I. Stable remission of tardive dyskinesia by L-dopa. *J Clin Psychopharmacology* 1989, 9:39–41
75. McGrath J.J. Soares KV Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia *Cochrane Database Syst Rev* 2000, medline
76. Mena M.A. Garcia M.J. Tabernero C. Casarejos M.J. Pardo B. Garcia J. Effects of calcium antagonist on dopamine system. *Clin Neuropharmacol* 1995, 18:410–426
77. Muscettola G., Pampallona S., Barbato G., Bollini P. Persistent tardive dyskinesia: demographic and pharmacological risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 1993, 87:29–36
78. Niedźwiedzka I. Tyczyński K. Późne dyskinezy. *FarmakoterapiaPsychiatr Neurol* 1999, 3:26–58
79. Pearsall R. Glick I.D. Picard I. Suppes T. Tauscher J. Jobson K.O. A new algorithm for treating schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1998, 34, 3:349–353
80. Pourcher E. Baruch P. Bouchard R. H. Filteau M.J. Bergeron D. Neuroleptic associated tardive dyskinesias in young people with psychoses. *Br J Psychiatry* 1995, 166:768–778
81. Richer-Rössler A. Häfner H. Stambaum M. Maurer K. Schmidt R. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull* 1995, 20, 1:203–214
82. Rietschel M., Krauss H., Muller D.J., Schulze T.G. Marwiński K. Mardolt A.O. Paus S. Grunhage F. Propping P., Maier W., Held T., Nothen M.M. Dopamine D3 receptor variant and tardive dyskinesia. *Eur Arch Clin Neurosci* 2000, 250:31–35
83. Ross D.E. Buchanan R.W. Lahti A. C. Medoff D. Bartko J.J. Compton A.D. Thaker G. K. The relationship between smooth eye movements and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998, 31:141–150
84. Ross D.E. Thaker G.K. Buchanan R.W. Kirkpatrick B. Lahti A.C. Medoff D. Bartko J.J. Goodman J. Tien A.Y. Eye tracking disorder in schizophrenia is characterized by specific ocular motor defects and is associated with the deficit syndrome. *Biol. Psychiatry* 1997, 42:781–796
85. Ross J.L. Mackenzie T.B. Hanson D.R. Charles C.R. Diltiazem for tardive dyskinesia. *Lancet* 1987, 1:824–825
86. Rzewuska M. Podstawy leczenia schizofrenii. *Farmakoterapia Psychtr Neurol* 1997, 2:27–91
87. Sachdev P. The Epidemiology of drug-induced akathisia: Part II. Chronic, tardive and withdrawal akathisia. *Schizophr Bull* 1995, 21, 3:51–461
88. Scooler N.R. Kane J.M. Research diagnosis for tardive dyskinesia 1982, *Arch Gen Psychiatry* 39; 486–487 (medline)

89. Seeger T.F. Seymour P.A. Schmidt A.W. A new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, 275: 101–113
90. Silver H. Geraisy N. Schwartz M. No difference in the effect of biperiden and amantadine on parkinsonian and tardive dyskinesia-type involuntary movements: a double-blind crossover, placebo-controlled study in medicated chronic schizophrenic patients *J Clin Psychiatry* 1995, 56, 4: 167–171
91. Simpson G. M., Lee J. H., Zoubok B., Gardos G., A rating Scale for Tardive Dyskinesia, *Psychopharmacology*, 1979, 64, 171–179
92. Simpson G.M. The treatment of tardive dyskinesia and tardive dystonia, *J Clin Psychiatry*, 2000, 61, suppl 4: 39–44
93. Simpson G.M. Lindenmayer J.P. Extrapiramidal Symptoms in patients treated with risperidone *J Clin Psychopharmacol* 1997, 17 194–200
94. Smith R.C. Tammiga C.A. Haraszi J. Pandey G.N. Davis J.M. Effects of dopamine agonist in tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1977, 134: 763–767
95. Soares K.V.S. Mc Grath J.J. – The tretment of tardive dyskinesia: a systematic review and meta-analysis, *Schizophr Res* 1999, 391–16
96. Soares K.V., McGrath J.J., Deeks J.J. Gamma-aminobuyric acid agonist for neuroleptic induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, medline
97. Soares K.V. McGrath J.J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive diskinesia *Cochrane Database Syst Rev* 2000 medline
98. Spivak B. Schwartz B. Radwan M. Weizman A. Alpha-tocopherol treatment for tardive dyskinesia. *J Nerv Ment Disorder* 1992, 180: 400–401
99. Spivak B. Mester R. Abesgaus J. Wittenberg N. Adlersberg S. Gonen N. Weizman A. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1997, 58: 318–322
100. Spohn H. Lacoursiere R. Mazur D. Hayes K. Relation of neuroleptic dose and tardive dyskinesia to attention, information – processing, psychophysiology in medicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1985, 42: 849–859
101. Spohn H.E. Coyne L. Spray J. The effect of neuroleptics and tardive dyskinesia on smooth-pursuit eye movement in chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1988, 45: 833–840
102. Sobucka K. Rzewuska M. Zastosowanie antagonistów kanału wapniowego w późnych dyskinezach. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 1994, 3: 287–297
103. Steen V.M. Lovlie R., MacEwan T., McCreadie R.G. Dopamine receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients *Mol Psychiatry* 1997, 2: 139–145
104. Sweet R.A. Musalant B.H. Gupta B. Rifai A.H. Pasternak R.E. McEachran A. Zubenko, G.S. Duration of neuroleptic treatment and prevalence of tardive dyskinesia in late life. *Arch Gen Psychiatry* 1995, 52: 478–486
105. Toenniessen L.M. Casey D.E. Farland B.H. Tardive dyskinesia in the aged: duration of treatment relationships. *Arch Gen Psychiatry* 1985, 42: 278–284
106. Tollefson G.D. Beasley CH.M. Tamura R.N. Tran P.V. Potvin J.H. Kontrolowane, długoterminowe badanie porównawcze z podwójnie ślełą próbą występowania późnych dyskinez, w czasie leczenia olanzapiną lub haloperidolem. Olanzapina lek przeciwpsychotyczny nowej generacji. *Biblioteka Psychiatrii Polskiej* 1998 (tłum. *Am J Psychiatry* 1997, 159: 1248–54
107. Tran P.T. Dellva, M.A. Tollefeson G.D. Beasley Ch.M. Potvin J.H. Kiesler G.M. Objawy pozapiramidowe i tolerancja olanzapiny w porównaniu z haloperidolem, w leczeniu zaostrzenia schizofrenii. Olanzapina lek przeciwpsychotyczny nowej generacji. *Biblioteka Psychiatrii Polskiej* 1998 (tłum. *J Clin Psychiatry* 1997, 58: 205–211)
108. Van Harten P. Hoek H.W. Matroos G.E. Koeter M. Kahn R.S. Intermittent neuroleptic treatment and risk for tardive dyskinesia: CuraCao Extrapryramidal Syndrom Study III. *Am J Psychiatry* 1998, 155: 4: 565–67
109. Van Os J. Fahy T. Jones P. Harvey I. Toone B. Murray R. Tardive dyskinesia: who is at risk? *Acta Psychiatr Scand* 1997, 96: 206–216

110. Van Putten T. Wirshing W. Marder S. Tardive Meige's syndrome responsive to clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1990, 10:381-382
111. Vesely C. Kufferle B., Brucke T., Kasper S. Remission of severe tardive dyskinesia in a schizophrenic patient treated with atypical antipsychotic substance quatepine. *Int Clin Psychopharm* 2000, 15:57-60
112. Waddington J.L. Youssef H.A. Dolphin C. Kinsella A. Cognitive dysfunction, negative symptoms, and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987, 44:907-912
113. Woerner M.G. Saltz B.L. Kane J.M. Lieberman J.A. Alvir J.M.J. Diabetes and development of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1993, 150:966-968
114. Wyatt R.J. Neuroleptic and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991, 17(2):325
115. Yassa R. Lal S. Korpassy A. Ally J. Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1987, 22:67-72
116. Yassa R. Jeste D.V. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull* 1992, 22:254-258
117. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluation. Assessment of EPS and Tardive Dyskinesia in Clinical Trials, *J Clin Psychiatry* 1999, 59, suppl 12:23-27