

Późne dyskinezy polekowe — rekomendacje grupy ekspertów

Jarosław Sławek^{1, 2}, Monika Białecka³, Dominika Dudek⁴,
Dariusz Kozirowski⁵, Monika Rudzińska-Bar^{6, 7}

¹Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Oddział Neurologii Szpitala św. Wojciecha, Podmiot Leczniczy Copernicus sp. z o.o. w Gdańsku

³Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej Katedry Farmakologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

⁴Katedra Psychiatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁵Klinika Neurologii Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶Katedra i Klinika Neurologii Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁷Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego w Katowicach

STRESZCZENIE

Późne dyskinezy polekowe, mimo stosowania w leczeniu nowszych leków neuroleptycznych, nie przestały być problemem klinicznym. W obrazie chorobowym dominują płasawicze ruchy oromandibularne oraz polekowa dystonia, na przykład szyjna. Szczególne okoliczności terapeutyczne (np. konieczność kontynuacji leczenia podstawowego schorzenia) powodują, że leczenie często jest mało skuteczne, szczególnie gdy objawy trwają zbyt długo. Celem przedstawionych rekomendacji interdyscyplinarnej grupy ekspertów jest przybliżenie spektrum objawów klinicznych, epidemiologii, patofizjologii i sposobów postępowania (farmakologicznego, zabiegowego), ze szczególnym uwzględnieniem dostępnego od kilku lat w Polsce leku o nazwie tetrabenazyna.

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (3): 93–105

Słowa kluczowe: dyskinezy późne, neuroleptyki, dystonia, płasawica

Wprowadzenie

Zaburzenia ruchowe wywołane stosowaniem leków to niezamierzony (choć niekiedy spodziewany, co wynika z możliwych działań niepożądanych danego leku) efekt ich działania,

który nie jest błędem medycznym [1]. Polekowe zaburzenia ruchowe można podzielić na: ostre (tuż po zażyciu leku, pojawiające się w ciągu kilku dni), późne dyskinezy (TD, *tardive dyskinesias*), zespoły związane z odstawieniem leków, na przykład leki stosowane w chorobie Parkinsona (np. ostry zespół parkinsonizm-gorączka), czy też zespoły zaburzeń ruchowych w wyniku interakcji lekowych (np. zespół serotoninergiczny) (tab. 1).

Definicja TD polekowych powstała już dawno i w zasadzie obowiązuje do dziś. Według Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA, *American Psychiatric Association*) (1980) są to

Tabela 1. Polekowe zaburzenia ruchowe

Ostre (tuż po wprowadzeniu leku, pojawiające się w ciągu dni, zwykle odwracalne):

- reakcje dystoniczne
- akatyza
- zespół neuroleptyczny

Podostre (pojawiające w ciągu kilkunastu dni, tygodni, zwykle odwracalne):

- drżenie polekowe (np. po kwasie walproinowym)
- polekowy parkinsonizm (poneuroleptyczny)

Późne (pojawiające się po dłuższym leczeniu, zwykle nieustępujące nawet po odstawieniu leku):

- dyskinezy płasawicze — zwykle oromandibularne
- dystonia
- drżenie
- tiki
- mioklonie
- akatyza

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

Oddział Neurologii

Szpital św. Wojciecha

Podmiot Leczniczy Copernicus sp. z o.o. w Gdańsku

Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk

e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (3): 93–105

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2017 Via Medica

zaburzenia ruchowe, które pojawiają się minimum 3 miesiące po stosowaniu leku neuroleptycznego przy braku innej etiologii [2]. W 1984 roku Stanley Fahn podał nieco inną definicję: zaburzenia powinny się pojawić do 6 miesięcy od stosowania leku i utrzymywać co najmniej miesiąc po odstawieniu leku [3].

Problem zaburzeń ruchowych o charakterze polekowym pojawił się po wprowadzeniu w latach 50. XX wieku pierwszych leków neuroleptycznych, takich jak chlorpromazyna [4]. Już po kilku latach stosowania pojawiły się pierwsze doniesienia o zespołach zaburzeń pozapiramidowych wywołanych tą formą terapii [5]. Jednakże określenie *drug-induced movement disorders* po raz pierwszy zastosowano w literaturze dopiero w 1971 roku [6].

Szczególne trudności w rozpoznawaniu zespołów późnych (problem w ocenie związku przyczynowo-skutkowego) najczęściej wynika z braku poprawy po odstawieniu leku, który spowodował TD, a nawet nasilenia się objawów przy próbie redukcji dawki. Leki mogą też przyspieszyć ujawnienie się schorzenia idiopatycznego, na przykład choroby Parkinsona, która do tej pory była klinicznie bezobjawowa.

Późne dyskinezy przy umiarkowanym czy znacznym nasileniu istotnie upośledzają jakość życia chorych. Ruchy mimowolne w obrębie dolnej części twarzy i języka mogą utrudniać mówienie, jedzenie, być przykre z powodów socjalnych dla chorego i jego otoczenia (mlaskanie, wypychanie języka, ślinienie). Leczenie TD jest niezwykle trudne; niewiele leków zalecanych w podręcznikach przeszło badania kliniczne na odpowiednim poziomie umożliwiającym rekomendację. Dodatkowo postępowanie utrudnia konieczność leczenia choroby podstawowej, na przykład schizofrenii. Jedną z opcji terapeutycznych w TD jest także leczenie operacyjne za pomocą głębokiej stymulacji mózgu (DBS, *deep brain stimulation*).

Celem niniejszego opracowania jest przybliżenie epidemiologii (TD nie zniknęły w dobie terapii lekami II i III generacji), patomechanizmu i przede wszystkim zasad postępowania w tym trudnym problemie klinicznym. W pracach nad przygotowaniem tekstu wzięła udział grupa robocza złożona z członków: Polskiego Towarzystwa Neurologicznego — Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych, Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych, Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Polskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej i Terapii.

Fenomenologia, epidemiologia, przyczyny, czynniki ryzyka, różnicowanie oraz narzędzia oceny stopnia nasilenia późnych dyskinez

Późne dyskinezy mogą przybierać formę bardzo różnych zaburzeń ruchowych, najczęściej są to jednak ruchy o charakterze płasawicznym, obejmujące dolną część twarzy oraz język. Inną, drugą co do częstości formą TD są ruchy dystoniczne, na przykład dystonia szyjna, najczęściej związana z nadmiernym prostowaniem szyi (*retrocollis*). Późne tiki, mioklonie, akatyzya czy drżenie występują rzadziej.

Po stosowaniu klasycznych neuroleptyków ryzyko wystąpienia wszystkich polekowych zaburzeń ruchowych ocenia się na 5% w ciągu pierwszych lat stosowania, ale skumulowane ryzyko w ciągu 10 lat wynosi 50%. Rzadko obserwuje się je w ciągu pierwszych 6 tygodni stosowania, zwykle pojawiają się po około 3 miesiącach, a nawet do 5 lat [7].

W dużym badaniu, które objęło aż 35 tys. chorych, przeprowadzonym do końca lat 70. XX wieku, oceniono częstość występowania TD na 20%, natomiast w ogólnej populacji 11 000 osób, która nie była poddana ekspozycji na leki — na 5% [8]. Sytuacja zmieniła się nieznacznie w erze nowych leków przeciwpsychotycznych — w badaniach z lat 1996–2002 częstość tę oceniono na 16–43% [9, 10]. W pracy z 2004 roku zaobserwowano jednak, że leki przeciwpsychotyczne II generacji wykazują niższe ryzyko TD — wynosiło ono 2,1% wszystkich chorych (0,8% w populacji młodszych chorych i 5,3% u pacjentów po 50. roku życia). Z kolei po aripiprazolu, leku III generacji, to ryzyko ocenia się na 3,4% w ciągu 8 lat stosowania. Zdolność do wywoływania TD najpewniej zależy od siły wiązania z receptorami D2 i jest najmniejsza dla klozapiny i kwetiapiny, ale już risperidon czy olanzapina, a także aripiprazol nie są pozbawione silnego efektu wiązania. Po risperidonie ryzyko to wydaje się najwyższe, szczególnie w dawkach powyżej 6 mg/dobę. Ogólnie ocenia się, że ryzyko wystąpienia TD po nowych lekach stanowi około 20% ryzyka po lekach klasycznych (starszej generacji) [11–13].

W badaniu *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) nie wykazano jednak istotnych różnic między pacjentami leczonymi perfenazyną a lekami przeciwpsychotycznymi II generacji [14, 15]. Rzeczywista liczba chorych z TD po lekach nowej generacji jest jednak trudna do oszacowania. Dane pochodzą głównie z badań nad nowymi lekami prowadzonymi przez firmy

Tabela 2. Najczęstsze leki odpowiedzialne za rozwój polekowych zaburzeń ruchowych (na podstawie [16, 17])

Typowi antagoniści receptora D
Butyrofenony: haloperidol
Fenotiazyny i ich pochodne: chlorpromazyna, flufenazyna, prochlorperazyna, thioridazyna, prometazyna, pimozyd, tietylperazyna, prochlorperazyna
Tioksanteny: chlorprotiksen, flupentiksol
Atypowi antagoniści receptora D
II generacji: klopazyna, olanzapina, risperidon, kwetiapina, amisulprid
III generacji: aripiprazol
Inne leki
Metoklopramid
Antagoniści wapnia (cynaryzyna, flunarizyna, amlodipina)

Tabela 3. Czynniki ryzyka rozwoju późnych dyskinez (na podstawie [16, 17])

Płeć żeńska
Wiek > 65 lat
Długa ekspozycja na lek
Organiczne choroby OUN
Częste zmiany dawkowania
Niewydolność wątroby i nerek
Uzależnienie od kokainy

OUN — ośrodkowy układ nerwowy

farmaceutyczne, a badania te miały stosunkowo krótki czas trwania i niewielkie grupy chorych w porównaniu z codzienną praktyką kliniczną. Zasady protokołów badań klinicznych także z pewnością ograniczały ryzyko rozwoju TD. Ponadto w badaniach brało udział niewielu chorych leczonych *de novo*, nieleczonych wcześniej neuroleptykami [16].

Za występowanie polekowych zaburzeń ruchowych, w tym TD, są odpowiedzialne nie tylko leki neuroleptyczne (tab. 2). Pewne grupy chorych natomiast są szczególnie narażone na występowanie TD (tab. 3). Podczas zbierania wywiadu należy pamiętać o zaburzonej farmakokinetyce (drogi wydalania: wątrobowa, nerkowa) i interakcjach lekowych, które mogą się przyczyniać do ekspozycji na większe stężenia leku, niż wynikałoby to z przyjętej dawki.

Późne dyskinezy oczywiście zawsze wymagają różnicowania z chorobami o podobnym obrazie klinicznym. W tabeli 4 przedstawiono najczęstsze schorzenia (choć wiele z nich jest rzadkich), które mogą w swojej fenomenologii klinicznej przypominać TD, szczególnie te o charakterze

Tabela 4. Różnicowanie późnych dyskinez z innymi schorzeniami o podobnej symptomatologii (szczególnie w obrębie twarzy) (na podstawie [16, 17])

Choroba Wilsona (jeśli: wiek < 50. rż., choroba wątroby)
Choroba Huntingtona (jeśli dodatni wywiad rodzinny)
Neuroakantocytoza (jeśli: płasawica, uszkodzenia warg, przygryzanie, neuropatia, akantocyty w rozmazie)
Zespół Lesch-Nyhana (spastyczność, samookaleczenia, dna moczanowa)
NBIA (<i>PANK2</i>) (jeśli: zaburzenia chodu, parkinsonizm, płasawica, dystonia)
Dystonia idiopatyczna, np. zespół Meige'a
<i>DYT1</i> (raczej nie dotyczy twarzy, karku i mięśni opuszkowych)
<i>DYT6</i> (dotyczy mięśni karku i opuszkowych)
Zespół Tourette'a

NBIA (*neurodegeneration with brain iron accumulation*) — encefalopatia z odkładaniem żelaza w mózgu spowodowana zwyrodnieniem ośrodkowego układu nerwowego

płaszczyznych ruchów oromandibularnych. Na objawowy charakter polekowych zaburzeń ruchowych (niezwiązanych z podawaniem leku) mogą wskazywać: szybka progresja, długo utrzymujące się objawy po jednej stronie, dodatkowe objawy neurologiczne (oprócz ruchów mimowolnych, np. ataksja, objawy piramidowe) oraz objawy uszkodzenia innych narządów (np. żółtaczką) [16, 17]. Do oceny stopnia nasilenia zaburzeń w TD powszechnie stosuje się skalę nieprawidłowych ruchów mimowolnych (*AIMS, Abnormal Involuntary Movement Scale*) (tab. 5) [18].

Patofizjologia późnych dyskinez

Mimo wielu badań etiologia TD wciąż nie jest do końca poznana [19, 20]. Ponieważ u ich podłoża leży przewlekła ekspozycja na substancje o działaniu blokującym receptory dopaminowe, najważniejsze teorie patofizjologiczne skupiają się na układzie dopaminergicznym.

Jednym z pierwszych modeli, zasugerowanym w latach 70. XX wieku [21], była nadwrażliwość receptorów dopaminowych. Blokada przez leki przeciwpsychotyczne receptorów dopaminowych, przede wszystkim D2, powoduje wzrost ich liczby (*up-regulację*) i nadwrażliwość. Ta nadwrażliwość może powodować odhamowanie w strukturach części wewnętrznej gałki bladej i jądra niskowzgórzowego, co prowadzi do pojawienia się różnorodnych hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych [22]. Teorii *up-regulacji* receptorów dopaminowych jako przyczyny PD nie udowodniono, choć przemawiają za nią

Tabela 5. Skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (AIMS, *Abnormal Involuntary Movement Scale*) stopnia nasilenia zaburzeń ruchowych w późnych dyskinezach (udostępniona do użytku publicznego) (na podstawie [18])

Stopień nasilenia dyskinezy	Wynik AIMS (0–40)	Opis objawów	
		Domena	Nasilenie objawów (0–4)*
Łagodna		Ruchy twarzy i ust	
		Ruchy kończyn	
		Ruchy tułowia	
Umiarkowana		Niezdolność do pracy z powodu nieprawidłowych ruchów	
		Ruchy twarzy i ust	
		Ruchy kończyn	
Ciężka		Ruchy tułowia	
		Niezdolność do pracy z powodu nieprawidłowych ruchów	
		Ruchy twarzy i ust	

*0 — nie występuje; 1 — minimalne objawy; 2 — łagodne; 3 — umiarkowane; 4 — ciężkie

REKOMENDACJA 1.

- Podczas leczenia lekami o potencjale wyzwalania TD należy monitorować chorych w kierunku rozwoju polekowych zaburzeń ruchowych, w tym TD, ponieważ ich wczesne rozpoznanie i odstawienie odpowiedzialnego za nie leku dają większe szanse na ustąpienie objawów
- Większe dawki leku oraz częste zmiany dawkowania, szczególnie w populacji starszych kobiet, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia TD
- Zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki leków i stosowanie leków nowej generacji, o ile to jest możliwe
- Zaleca się unikanie politerapii — tzn. stosowania 2 i więcej leków neuroleptycznych jednocześnie
- Należy unikać okresowego odstawiania leku neuroleptycznego
- Należy unikać długotrwałego stosowania neuroleptyków każdej generacji (o ile nie usprawiedliwia tego schorzenie podstawowe), także antagonistów kanałów wapniowych oraz leków przeciwwymiotnych i prokinetycznych
- Należy zwracać uwagę na wydolność wątroby i nerek, aby uniknąć kumulacji dawki leków
- Należy zwracać uwagę na interakcje lekowe, aby uniknąć nadmiernych stężeń leku związanych ze zmianą metabolizmu lub eliminacji
- Należy zwracać uwagę na uzależnienia, na przykład stosowanie kokainy zwiększa ryzyko rozwoju TD
- Należy zawsze wykluczyć inne potencjalne przyczyny ruchów mimowolnych (choroby neurozwyrodnieniowe czy genetycznie uwarunkowane)
- Do monitorowania stopnia nasilenia TD zaleca się stosowanie skali AIMS

obserwacje kliniczne wskazujące, że zwiększenie dawki antagonisty receptorów dopaminowych może przejściowo złagodzić objawy TD oraz że

pojawienie się lub nasilenie objawów może być związane z gwałtownym odstawieniem leku [22]. Z kolei wielu pacjentów przewlekłe stosujących leki neuroleptyczne nie doświadcza TD [19].

Skoro teoria dopaminowa nie wyjaśnia w pełni zjawiska TD, skupiono się na innych koncepcjach koncentrujących się wokół zaburzeń neurotransmisji. Wskazuje się na hipotetyczną rolę zaburzeń transmisji noradrenergicznej, serotonergicznej, cholinergicznej oraz zaburzeń równowagi między układem dopaminergicznym a cholinergicznym [23, 24]. Dużą popularność zyskała teoria niedoczynności GABA-ergicznej i degeneracji interneuronów w prążkowie [25, 26].

W ostatnich latach w badaniach skupiono się na zjawisku stresu oksydacyjnego i neurotoksycznego wpływu leków na struktury zwojów podstawy w wyniku działania wolnych rodników [24, 27–29]. Istnieją dane wskazujące na to, że neuroleptyki mogą nasilać tworzenie się wolnych rodników i peroksydację lipidów, co prowadzi do uszkodzenia neuronów i zwyrodnienia różnych struktur związanych z neurotransmisją [19]. Pośrednim potwierdzeniem tej teorii jest stwierdzona u pacjentów z TD zwiększona aktywność manganowej dysmutazy ponadtlenkowej w stosunku do osób zdrowych i osób leczonych neuroleptykami, ale niemających objawów TD [30]. Enzym ten katalizuje reakcję przekształcenia anionorodnika ponadtlenkowego do nadtlenu wodoru i tlenu cząsteczkowego i stanowi jeden z głównych mechanizmów obrony antyoksydacyjnej.

W badaniach neuropatologicznych mózgow zmarłych pacjentów z TD, przewlekle leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, stwierdzono zmiany strukturalne, w tym utratę neuronów i gliozę w jądrach podstawy [31]. Ta teoria neurodegeneracyjna częściowo wyjaśnia obserwację kliniczną, że objawy TD są w wielu wypadkach nieodwracalne i nie ustępują nawet po dłuższym czasie od zaprzestania ekspozycji na lek, który je wywołał [32].

Wciąż pozostaje jednak pytanie, dlaczego TD nie występują u wszystkich chorych leczonych neuroleptykami. Wyjaśnienie mogą przynieść badania nad podatnością genetyczną. Wyodrębniono geny kandydujące, w tym geny kodujące receptory dopaminowe D2 i D3, serotoninowe 5-HT_{2A}, manganową dysmutazę ponadtlenkową, katecholo-O-metylotransferazę (COMT, *catechol-O-methyltransferase*) [22]. Również polimorfizm Val66Met genu *BDNF* może się wiązać z ryzykiem wystąpienia i nasileniem TD [33].

Postępowanie w późnych dyskinezach

Leczenie TD często jest trudne i bywa nieskuteczne. Prowadzenie terapii nierzadko utrudnia konieczność utrzymania dotychczasowego leczenia schorzenia podstawowego, na przykład schizofrenii, co uniemożliwia całkowitą rezygnację z leków blokujących receptory dopaminowe. Z tego powodu niezwykle ważne są profilaktyka i zmniejszanie potencjalnego ryzyka rozwoju TD już na początku stosowania leków neuroleptycznych (*patrz* Rekomendacja 1.). Bardzo istotne jest, aby odstawienie leku odpowiedzialnego za rozwój TD zawsze konsultować z lekarzem psychiatrą. Należy także pamiętać, że nagłe odstawienie neuroleptyku odpowiedzialnego za TD zazwyczaj skutkuje nasileniem objawów w pierwszych tygodniach i może spowodować dekompensację stanu psychicznego.

Leczenie farmakologiczne

Leczenie TD stanowi wyzwanie kliniczne. Wprawdzie istnieje bardzo duża liczba leków, które próbowano stosować, brakuje jednak wystarczającej liczby badań o najwyższej wiarygodności, aby stworzyć jednoznaczne rekomendacje. Należy pamiętać, że w sytuacji, gdy dostępnych wyników dobrze zaprojektowanych badań klinicznych jest niewiele, znaczenia nabierają także rekomendacje grup ekspertów oparte na praktyce klinicznej. W 2013 roku Amerykańska Akademia Neurologii (AAN, *American Academy of Neuro-*

logy) opublikowała zalecenia dotyczące leczenia TD [34]. Odnoszą się one do problemów: odstawiania leków neuroleptycznych, postępowania wobec konieczności kontynuacji ich stosowania, zastosowania innych leków, w tym także toksyny botulinowej oraz DBS.

Odstawienie leku neuroleptycznego

Rekomendacje pochodzące z medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) nie dają wystarczających danych pozwalających na odstawienie leczenia przeciwdopaminowego lub zmianę neuroleptyku na atypowy (poziom U wg rekomendacji AAN) [34]. W praktyce klinicznej jednak często stosuje się zamianę typowego neuroleptyku najczęściej na atypowy, jak kwetiapina, kłozapina o mniejszym potencjale wyzwalania TD [35].

Trzeba pamiętać, że neuroleptyki atypowe również powodują TD (szczególnie często: risperidon, aripiprazol, olanzapina). Strategia, jaką powinno się zastosować w przypadku pojawienia się dyskinezy, to ewentualna próba stopniowego odstawienia neuroleptyku. Nigdy nie powinno się doprowadzić do nagłego odstawienia leku.

Nie udokumentowano skuteczności leczenia TD w wyniku odstawienia leku powodującego dyskinezy lub zmiany leczenia klasycznym neuroleptykiem na atypowy (poziom dowodu U). Brak jednoznacznego wniosku wynika z wielu ograniczeń w interpretacji badań oceniających wpływ wycofania neuroleptyku na redukcję dyskinezy polekowych, takich jak heterogenna populacja, różne protokoły, niewielka liczba badań z długim czasem obserwacji oraz sprzeczne wyniki dotychczas opublikowanych doniesień.

W badaniu Gardos i wsp. [36] obserwowano 36 chorych z TD, u których wycofano z leczenia neuroleptyk. Odstawienie neuroleptyku nasilało dyskinezy i wywoływało dysforyę, co spowodowało, że 33% pacjentów przerwało udział w badaniu i powróciło do leczenia neuroleptykami. Podobne obserwacje opublikowali Shenoy i wsp. [37] w grupie osób ze schizofrenią leczonych neuroleptykami, stwierdzili w nim zarówno brak pogorszenia, jak i poprawy polekowej dystonii w grupie chorych otrzymujących przez 6 tygodni placebo w porównaniu z grupą leczoną flufenazyną. Odstawienie neuroleptyku ponadto może spowodować nawrót zaburzeń psychicznych. Zidentyfikowano wiele czynników ryzyka nawrotu, takich jak: młody wiek, duża dawka neuroleptyku czy krótsza hospitalizacja.

REKOMENDACJA 2.

- Odstawienie leku neuroleptycznego zawsze należy konsultować z prowadzącym lekarzem psychiatrą
- Odstawienie leku powinno się odbywać stopniowo i powoli (nagłe odstawienie nasila objawy TD)
- Zaleca się, o ile to możliwe i konieczna jest kontynuacja terapii, zamianę leku neuroleptycznego na inny o mniejszym potencjale wyzwalania TD

Trzeba jednak zaznaczyć, że opublikowano także całkowicie odmienne wyniki badań. W dwóch badaniach, przeprowadzonych wprawdzie na niewielkiej grupie chorych, udokumentowano, że redukcja dawki leku przeciwpsychotycznego powodowała ponad 50-procentową redukcję objawów TD w porównaniu z chorymi, u których dawki nie zredukowano [38].

Reasumując, według zaleceń *American Psychiatric Association Task Force* (2000) odstawienie neuroleptyku nie jest rekomendowane, można natomiast przerwać leczenie tym preparatem, jeśli jest źle tolerowany [39]. Podobnie uzasadnione jest odstawienie neuroleptyku, szczególnie u osób starszych, jeśli nie jest stosowany z powodu zaburzeń psychotycznych. Nie jest wskazane stosowanie neuroleptyków jako leków I rzutu w leczeniu lęku i u tych chorych lek także można odstawić. Również nie jest zalecane leczenie przeciwwymiotne za pomocą metoklopramidu czy tietylperazyny dłuższe niż kilka dni, które można i należy jak najszybciej zakończyć.

Leczenie lekami neuroleptycznymi

Zastosowanie klasycznych neuroleptyków w leczeniu TD bywa skuteczne, ale jest kontrowersyjne. Leczenie haloperidolem redukuje TD przez pierwsze 2 tygodnie, ale później w kolejnych tygodniach powoduje pojawienie się zespołu pozapiramidowego, z tego powodu lek ten nie jest rekomendowany. Ponadto brakuje badań długoterminowej oceny skuteczności klasycznych neuroleptyków w leczeniu TD. W krótkotrwałej obserwacji supresja TD jest oceniana nawet na około 70%, natomiast mniej jednoznaczne są wyniki oceny skuteczności po 8 tygodniach. W badaniu, w którym przez 4 tygodnie stosowano leczenie haloperidolem, uzyskano redukcję nasilenia TD o około 74%, a thiopropazatem o 27%. Nie ma zatem wystarczających dowodów na działanie thiopropazatu w redukcji dyskinez polekowych. Podobne wnioski dotyczą sulpirydu, flupentyksolu, molindonu, fenotiazyny (poziom dowodu U) [34, 40].

Również niedostatecznie udokumentowana jest strategia postępowania wskazująca, że zmiana neuroleptyku z klasycznego na atypowy może zmniejszyć TD (poziom U, badania klasy IV) [34]. Opublikowano kilka badań weryfikujących tę strategię postępowania, których wyniki nie były jednoznaczne, mimo że atypowe neuroleptyki rzadziej, w porównaniu z klasycznymi, wywołują TD oraz inne objawy pozapiramidowe (odpowiednio: 3,9% v. 5,5%) [41]. Według rekomendacji *Evidence-based guideline* z 2013 roku leki te nie są zalecane w terapii dyskinez [34].

Wyniki badań porównujących działanie klasycznych neuroleptyków i atypowych w redukcji TD są niejednoznaczne, w wielu z nich jednak obserwowano przewagę neuroleptyku atypowego nad typowym. Badania w schemacie *crossover*, oceniające zamianę leczenia z haloperidolu na kłozapinę u chorych z TD w przebiegu schizofrenii, ujawniły sprzeczne wyniki — w jednym badaniu z zastosowaniem kłozapiny w dawce 225 mg/dobę wykazano brak poprawy TD, natomiast w kolejnych potwierdzono istotną redukcję TD [42]. W badaniu Tamminga i wsp. [43] porównywano haloperidol z kłozapiną w leczeniu TD, wykazując przewagę kłozapiny po 12 miesiącach terapii. Skuteczność leczenia kłozapiną TD potwierdzono także w kolejnym badaniu długotrwałym [44], w kilku badaniach otwartych oraz publikacjach przypadków [45].

W badaniach porównujących chorych ze schizofrenią i TD leczonych przez 12 miesięcy kwetiapiłą lub haloperidolem stwierdzono znacząco większą redukcję TD u pacjentów leczonych kwetiapiłą [46]. W badaniu randomizowanym z 24-tygodniową obserwacją osób ze schizofrenią wykazano, że zamiana leczenia z klasycznych neuroleptyków na risperidon lub olanzapinę przyniosła poprawę w obu grupach [47]. Podobne wyniki dotyczą risperidonu stosowanego u chorych ze schizofrenią i TD, który zmniejszał objawy w dawce 6–16 mg/dobę w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [48]. Porównanie skuteczności risperidonu z olanzapiną w ograniczaniu TD ujawniło przewagę risperidonu [34]. W 8-miesięcznym badaniu olanzapiny podawanej w średniej dawce 12 mg/dobę redukcja nasilenia dyskinez była obserwowana aż u 70% chorych pod koniec badania, natomiast w kolejnym 24-tygodniowym badaniu klasy III olanzapina redukowała nasilenie TD tylko o 30% (ocena w skali AIMS) [34]. Niemniej jednak wyniki wielu badań z zastosowaniem risperidonu, kwetiapieny,

klozapiny i olanzapiny w leczeniu TD w ocenie długoterminowej nie są jednoznaczne w ocenie skuteczności tych preparatów [35].

W przypadku klozapiny należy pamiętać o ryzyku wystąpienia agranulocytozy, kardiomiopatii oraz napadów padaczkowych, które, choć rzadkie, wymagają monitorowania chorego. Pozostałe neuroleptyki, takie jak ziprazidon, aripiprazol, sertindol, mogą być stosowane jako alternatywne leczenie, co potwierdzają jednak jedynie badania klasy IV. W opracowaniach ekspertów, mimo tych niejednoznaczności, zaleca się zamianę typowego neuroleptyku na atypowy (lub zrezygnowanie z atypowego neuroleptyku o większym potencjale generowania TD na atypowy o mniejszym potencjale) u chorych, u których konieczna jest kontynuacja terapii.

Inne leki stosowane w leczeniu TD

Wśród wielu cząsteczek stosowanych w leczeniu TD według rekomendacji AAN najwyższą znajdują się tetrabenazyna (TBZ), klonazepam i amantadyna. Spośród tych leków szczególnego omówienia wymaga TBZ. Jest to lek mniej znany w Polsce i jeden z niewielu, w których TD jest wskazaniem w charakterystyce produktu lekowego.

Tetrabenazyna

Tetrabenazyna należy do grupy leków zaaprobowanych przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia płasawicy Huntingtona (HD, *Huntington's disease*) oraz innych schorzeń z kręgu zaburzeń hiperkinetycznych. Lek po raz pierwszy został zsyntetyzowany w 1950 roku. Co ciekawe, TBZ początkowo wykorzystywano w leczeniu psychoz oraz schizofrenii, szybko jednak zastąpiono pochodnymi fenotiazyny ze względu na ich większą skuteczność. Tetrabenazyna w niektórych krajach była również stosowana jako lek przeciwlękowy, hipotensyjny, a nawet przeciwozaczajny [49].

Mechanizm działania

Mechanizm działania TBZ ma bezpośredni związek z modyfikacją transmisji dopaminergicznej. Lek hamuje wychwyt zwrotny monoamin, głównie dopaminy (DA), w zakończeniach synaptycznych nerwów, działając w odwracalny i krótkotrwały sposób na proces ich wiązania z pęcherzykowymi transporterami monoamin (VMAT, *vesicular monoamine transporters*) [50]. Zgromadzone w pęcherzykach synaptycznych monoaminy są z nich uwalniane w procesie egzo-

cytozy, podczas gdy transport zwrotny serotoniny, dopaminy, norepinefryny czy histaminy zależy od aktywności VMAT. Dotychczas zidentyfikowano dwa typy transporterów: VMAT1 i VMAT2, z których ekspresję pierwszego stwierdzono głównie w zakresie tkanek neuroendokrynowych, a drugiego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Tetrabenazyna wykazuje większe powinowactwo do VMAT2, a hamowanie wychwytu dopaminy zachodzi głównie na poziomie jądra ogoniastego, półleżącego i skorupy. Zahamowanie aktywności VMAT2 początkowo prowadzi do zwiększenia, a następnie zmniejszenia stężenia DA w zakończeniach nerwowych i szczelinie synaptycznej, proces ten trwa 16–24 godzin. Obniżenie stężenia dopaminy w OUN odpowiada za zmniejszenie nasilenia hiperkinez. Mechanizm działania TBZ przypomina działanie rezerpiny z tą jednak różnicą, że rezerpina nieodwracalnie łączy się z VMAT1 i VMAT2. Niektóre publikacje wskazują na możliwość dodatkowego mechanizmu działania TBZ, polegającego na blokowaniu pre- i postsynaptycznych receptorów dopaminowych, jakkolwiek działanie to opisano głównie w modelu *in vitro* i prawdopodobnie nie odpowiada w istotny sposób za działanie leku u ludzi [49, 50].

Farmakokinetyka

Tetrabenazyna po podaniu doustnym wchłania się szybko i w znacznym stopniu, choć jej dostępność biologiczna jest mała i zmienna, co może wynikać ze znacznego efektu pierwszego przejścia. Pokarm nie zmienia stężenia maksymalnego TBZ, jak również pola pod krzywą stężenia leku we krwi (AUC, *area under the curve*), tym samym nie jest konieczne zachowanie zasady zażywania leku na czczo. Tetrabenazyna podlega działaniu reduktazy wątrobowej, wynikiem tej reakcji jest synteza dwóch metabolitów, to znaczy aktywnego metabolitu alfa-dihydrotetrabenazyny (α -HTBZ) oraz beta-dihydrotetrabenazyny (β -HTBZ), które z kolei podlegają metabolizmowi z udziałem cytochromu P450 (CYP). Dwa główne metabolity TBZ w niewielkim stopniu łączą się z białkami. Okres półtrwania TBZ wynosi 10 godzin, a jej metabolitów, odpowiednio: 2–8 godzin (α -HTBZ) i 2–5 (β -HTBZ). Tetrabenazyna oraz jej metabolity nie są substratami dla glikoproteiny P (P-gp), jak również nie są inhibitorami P-gp i nie wpływają na aktywność metaboliczną cytochromów wątrobowych [50, 51]. Eliminacja TBZ oraz jej metabolitów odbywa się poprzez wątrobę, w 75% lek jest wydalany drogą nerkową. U osób z łagodnymi lub

umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby $t_{1/2}$ jest wydłużony. Wraz ze zwiększeniem dawki TBZ z 12,5 mg do 50 mg obserwuje się zwiększenie zarówno stężenia maksymalnego (C_{max}), jak i AUC, co świadczy o liniowej kinetyce leku.

Dawkowanie

Dawkowanie TBZ wymaga uwzględnienia wydolności wątroby, w niektórych publikacjach podnosi się również znaczenie indywidualizacji leczenia TBZ na podstawie genotypu [4, 5]. Wzrost dawki powinien być stopniowy, do chwili uzyskania poprawy klinicznej lub pojawienia się działań niepożądanych. Dawka początkowa TBZ wynosi 12,5 mg, podawana jest w dawce jednorazowej w godzinach porannych, następnie poleca się stopniowe zwiększenie dawki do $2 \times 12,5$ mg. W sytuacji gdy pacjent wymaga dawki 37,5–50 mg, proponuje się podawanie leku w 3 dawkach dobowych, z zachowaniem maksymalnej dawki jednorazowej nieprzekraczającej 25 mg [49, 50]. Brak zadowalającej poprawy klinicznej podczas stosowania dawek większych niż 50 mg/dobę może wskazywać na konieczność wykonania badań genetycznych. Metabolizm leku odbywa się przy udziale cytochromu CYP2D6, którego aktywność jest uwarunkowana genetycznie i częściowo determinuje zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo terapii. Pacjenci charakteryzujący się ultraszybkim metabolizmem w zakresie CYP2D6 (typ metabolizmu określa się na podstawie badań genetycznych) rozpoczynają leczenie podobnie, wymagają jednak większych dawek dobowych. Niezależnie od typu metabolizmu maksymalna dawka TBZ nie może przekraczać 100 mg/dobę, a dawka jednorazowa — 37,7 mg (w charakterystyce produktu leczniczego dawka maksymalna TBZ wynosi 200 mg/d.). W przypadku pacjentów o wolnym typie metabolizmu dawka dobową nie powinna przekroczyć 50 mg/dobę, a jednorazowa — 25 mg. Badania genetyczne nie są obowiązkowe przed wprowadzeniem leczenia TBZ. Lek charakteryzuje się kinetyką liniową, gdzie stężenie wzrasta proporcjonalnie do dawki, a to przekłada się na nasilenie działań niepożądanych. Zwykle nasilenie i zakres działań niepożądanych są czynnikami determinującymi maksymalne dawki dobrze tolerowane przez chorego.

Decyzja o zaprzestaniu stosowania leku nie wymaga stopniowej redukcji dawki, objawy neurologiczne zwykle pojawiają się po 12–18 godzinach po ostatnim zastosowaniu TBZ. Wznowienie leczenia przed upływem 5 dni od chwili jego od-

stawienia nie wymaga stopniowego zwiększania dawki, podczas gdy zaprzestanie leczenia na dłużej niż 5 dni skłania do ponownego stopniowego zwiększania dawki TBZ. Stężenie maksymalne leku w łagodnej i umiarkowanej niewydolności wątroby może się zwiększać 7–190-krotnie, a okres półtrwania wydłuża się w przypadku TBZ do 17,5 godzin, α -HTBZ i β -HTBZ do 10 i 8 godzin. W takich przypadkach zaleca się stosowanie 1/2 dawki początkowej oraz wolniejsze zwiększanie dawek. Lek nie był stosowany u chorych z ciężką niewydolnością wątroby [52, 53].

Działania niepożądane, stosowanie u kobiet w ciąży i dzieci, przeciwwskazania

Do najczęściej występujących działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia TBZ zalicza się: senność, ostrą akatyzię, i parkinsonizm. Pacjenci mogą się również skarżyć na lęk, bezsenność, dezorientację, niedociśnienie, trudności w przełykaniu, nudności, wymioty, biegunkę lub zaparcia. Stopień nasilenia wymienionych objawów może być kontrolowany szybkością zwiększania dawki leku oraz dawką dobową. Zwykle wolne dochodzenie do dawki skutecznej lub też redukcja dawki zmniejszają nasilenie działań niepożądanych. Podczas leczenia TBZ należy uwzględnić ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego, depresji lub nasilenia objawów zaburzeń nastroju, które występowały przed rozpoczęciem terapii.

Tetrabenazynę zaliczono do kategorii C w przypadku leków stosowanych w okresie ciąży (leki tej kategorii mogą być podawane kobietom w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści z ich stosowania u matki przewyższają ryzyko działań niepożądanych u płodu), jest ona również przeciwwskazana w trakcie karmienia. Brakuje wystarczająco obiektywnych badań dotyczących stosowania TBZ w terapii pediatrycznej [49, 54]. Tetrabenazyna jest przeciwwskazana u pacjentów z depresją, szczególnie w przypadku współwystępowania myśli samobójczych lub nieskuteczności terapii lekami przeciwdepresyjnymi.

Tetrabenazyna może wchodzić w interakcje kliniczne z wieloma lekami: na zmniejszenie jej stężenia wpływają rifampicyna i deksametazon, a na zwiększenie — leki przeciwdepresyjne (np. fluoksetyna, paroksetyna, bupropion). Jednoczesne stosowanie z lekami wydłużającymi odstęp QT może być niebezpieczne (m.in. sulpiryd, tiapryd, amiodaron, antagoniści receptorów beta), nie należy jej łączyć z inhibitorami monoaminooksydazy

(MAO), zarówno starej, jak i nowej generacji, jak i z linozeldem. Dokładny opis interakcji TBZ Czytelnik może znaleźć w publikacji „Interakcje leków w neurologii” [55].

Badania kliniczne

Według rekomendacji AAN na podstawie 2 badań klasy III stwierdzono, że TBZ jest prawdopodobnie skuteczna w leczeniu TD (poziom rekomendacji C), natomiast leczenie rezerpiną lub alfa-metyldopą uzyskało poziom rekomendacji U (1 badanie klasy III). W dwóch badaniach klasy III, porównujących działanie rezerpiny w dawce 0,75–1,5 mg oraz alfa-metyldopy w dawce 750–1500 mg/dobę, wykazano ich skuteczność w zmniejszeniu TD w porównaniu z placebo [34].

W badaniu klasy III u chorych z TD, u których odstawiono neuroleptyki i inne leki w celu leczenia dyskinez, TBZ okazała się skuteczna. Tetrabenazyna w średniej dawce 58 mg/dobę skutecznie redukowała dyskinezy o 60% w skali AIMS ocenianej przez pacjenta oraz o 54% w ocenie zaślepionego badacza oceniającego nagranie wideo [56]. Wyniki badania klasy IV z długim czasem obserwacji potwierdziły te obserwacje dotyczące skuteczności TBZ [34]. Podsumowując, opisane badania wskazują, że TBZ jest dobrze tolerowana, skuteczna oraz brakuje dowodów, że długotrwała terapia TBZ powoduje TD. Może ona jednak wywołać objawy parkinsonizmu.

W wielu badaniach wykazano, że TBZ jest obecnie lekiem z wyboru w leczeniu średnio oraz bardzo nasilonych TD [22]. Jednakże dotychczas opublikowano jedynie dwa zaślepione badania. W badaniu Kazamatsuri i wsp. [57] oceniano 24 psychotycznych pacjentów podczas hospitalizacji. Po wycofaniu leku przeciwpsychotycznego zastosowano 4-tygodniowe podawanie placebo, następnie prowadzono przez 14 tygodni terapię TBZ w dawce do 150 mg/dobę, po której ponownie przez 2 tygodnie stosowano placebo. Późne dyskinezy ustąpiły całkowicie u 8 chorych i znacząco zmniejszyły się u 6 kolejnych. U pozostałych 6 pacjentów zmniejszyły się w niewielkim stopniu lub pozostały niezmiennione. W porównaniu z placebo TBZ redukowała występowanie TD o 60% [57].

Kolejne badanie miało charakter otwarty i włączono do niego 19 chorych z TD, którzy byli leczeni przez 20 tygodni TBZ w średniej dawce 57,9 mg/dobę (maks. do 150 mg/d.). Wszyscy chorzy byli oceniani przed badaniem i po jego ukończeniu według skali AIMS przez zaślepionych badaczy. Średnia poprawa w skali AIMS

wynosiła 54%. U 11 badanych wykazano znaczącą poprawę, u 6 chorych średnią, a u 2 niewielką. Wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie TBZ po zakończeniu badania [56]. Wyniki te znalazły potwierdzenie w kolejnych badaniach otwartych z długim czasem obserwacji [58].

W otwartym, retrospektywnym badaniu Kenney i wsp. [59] w latach 1997–2004 (średnio 2,3–3,4 roku) obserwowano wpływ leczenia TBZ aż u 448 chorych z różnymi hiperkinezami, w tym TD (n = 149), płasawicą (n = 98), dystonią (n = 132), tikami (n = 92) i miokloniami (n = 19). Poprawę u chorych z TD, ocenianą jako znacząca redukcja ruchów mimowolnych i wybitna poprawa funkcji (stopień 1. w skali 1–5) oraz średnia redukcja ruchów mimowolnych i bardzo dobra poprawa funkcji (stopień 2. w skali 1–5), uzyskano u 83,5% badanych na pierwszej wizycie po wprowadzeniu leczenia i utrzymywała się ona nadal u 85,7% pacjentów na ostatniej wizycie. Podobne zakresy poprawy uzyskano w redukcji innych ruchów mimowolnych, takich jak płasawica (81–85% chorych), tiki (77–78%), dystonia (67–69%) i mioklonie (71–76%). Odstawienie leku na 3 dni spowodowało nasilenie objawów u 70% pacjentów [59].

W badaniu Jankovica i Beach [58] obserwowano 526 pacjentów leczonych TBZ w ciągu aż 15 lat (zakres dawek 25–200 mg) z polekowymi ruchami stereotypowymi (n = 93), polekową dystonią (n = 82), płasawicą (n = 29), miokloniami (n = 12), idiopatyczną dystonią (n = 108), tikami (n = 47) i innymi ruchami mimowolnymi (n = 29). Średni czas leczenia trwał 28 ± 31 miesięcy, a średnia dawka TBZ wynosiła 106 ± 61 mg. Najlepszą poprawę (1 stopień wg skali 1–5) uzyskano aż u 89,3% chorych z TD po pierwszej wizycie kontrolnej. Poprawa utrzymywała się w tym samym stopniu u 84,9% pacjentów po ostatniej wizycie. Działania niepożądane, podobne jak w badaniu Kenneya i wsp. [59], zmniejszały się po redukcji dawki TBZ. W przedstawionym badaniu nie zaobserwowano, aby TBZ powodowała występowanie TD [58]. Zestawienie dotychczas publikowanych badań dotyczących leczenia dyskinez polekowych TBZ przedstawiono w tabeli 6 [56–65].

Obecnie wchodzi do leczenia kolejne modyfikacje cząsteczki TBZ. Jedynym rekomendowanym obecnie przez FDA lekiem w terapii TD jest walbenazyna [66].

Klonazepam

Należący do grupy agonistów receptora GABA klonazepam jest lekiem najwyższej pozycjonowanym

Tabela 6. Zestawienie publikacji badań i opisów przypadków leczenia dyskinez polekowych tetrabenazyną (TBZ)

Autorzy publikacji (rok)	Dawka TBZ	Liczba pacjentów	Czas i typ badania	Ocena wyjściowa	Wyniki
Kazamatsuri wsp. (1972) [57]	150 mg/d.	24 chorych	12 tygodni; badanie podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, crossover	Występowanie ruchów w czasie 3 min	Poprawa o 60%
Ondo i wsp. (1999) [56]	Maksymalnie 150 mg/d.	19 chorych	20 tygodni; badanie otwarte	Ocena AIMS za pomocą wideo przez zaślepieniego badacza	Poprawa o 54%
Jankovic i Beach (1997) [58]	25–200 mg	526 chorych (w tym 175 z TD)	28,9 mies. ± 31,1	Ocena w skali 1–5 Skala od 1. stopnia (znaczące zmniejszenie) do 5. stopnia (pogorszenie)	Poprawa w stopniu 1. — 89,2% chorych z polekowymi ruchami stereotypowymi, u 82% z polekową dystonią
Kenney i wsp. (2007) [59]	Średnia początkowa dawka 50,0 ± 23,3 mg, średnia końcowa dawka 60,4 ± 35,7 mg	448 chorych (w tym 149 z TD)	Retrospektywna obserwacja (1997–2004); średnio 2,3–3,4 roku	Skala od 1. stopnia (znaczące zmniejszenie) do 5. stopnia (pogorszenie)	Poprawa w stopniu 1. i 2. u 83,5% chorych na początku badania i u 85,5% na końcu
Kimiagar i wsp. (2012) [60]	TBZ (średnio 141,6 mg) + klonazepam (średnio 4,3 mg) + klozapina (średnio 125 mg)	6 chorych	Średni czas obserwacji — 4 lata	Global Response Scale (1–5 stopni)	Ustąpienie TD u wszystkich chorych do miesiąca od wprowadzenia terapii
Rauchverger i wsp. (2007) [61]	25–75 mg	1 chory	4 tygodnie	Ocena kliniczna	Całkowite ustąpienie TD
Watson i wsp. (1988) [62]	37,5–150 mg	23 chorych	4 lata	Involuntary movement scale	Całkowite ustąpienie lub znaczne zmniejszenie TD u wszystkich chorych
Jankovic (1982) [63]	200 mg	19 chorych (w tym 4 z TD)	2–6 tygodni; badanie podwójnie zaślepienie, z placebo crossover	Ocena kliniczna zaślepionych badaczy (za pomocą wideo)	Poprawa u wszystkich chorych z TD
Asher i Aminoff (1981) [64]	Średnio 175 mg (25–200 mg)	10 chorych	3 tygodnie	Ocena kliniczna 2 zaślepionych badaczy (za pomocą wideo)	Poprawa u 6 chorych
Godwin-Austen i Clark (1971) [65]	100 mg	6 chorych		Ocena kliniczna	Całkowite ustąpienie TD u 3 chorych, zmniejszenie u 2

TD (*tardive dyskinesias*) — późne dyskinezy; AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*) — skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych

w rekomendacjach AAN i równocześnie uzyskał poziom zaleceń B [34]. Podstawą do tego było jedno badanie klasy pierwszej, w którym oceniono 19 pacjentów z TD [67]. Uzyskano w nim istotną statystycznie poprawę zarówno w zakresie dyskinez, jak i dystonii. Ze względu na silny potencjał uzależniający tego leku proponuje się, aby stosować go krótkotrwale — do 3 miesięcy [68].

Amantadyna

Amantadyna znajduje się również wśród najwyżej rekomendowanych leków. Dla stosowania

amantadyny w leczeniu TD w połączeniu z neuroleptykiem AAN ustaliła poziom zaleceń C [34]. Zalecenie to jest oparte na badaniu randomizowanym, klasy II, w którym prowadzono 18-tygodniową obserwację, uzyskując istotną poprawę w stosunku do placebo, przy jednocześnie małym ryzyku wystąpienia psychozy [69].

Leki antyoksydacyjne

Jednym z istotnych czynników — oprócz blokady receptorów dopaminowych, ich wzmożonej sensytyzacji — jest powstawanie zjawiska stresu

Tabela 7. Leki z najwyższym poziomem rekomendacji w leczeniu późnych dyskinez

Lek	Poziom zaleceń wg rekomendacji AAN	Dawka	Uwagi
Klonazepam	A	1–4 mg/d.	Tylko do krótkotrwałego leczenia
Tetrabenazyna	C	25–125 mg/d.	
Amantadyna	C	300 mg/d.	Do krótkotrwałego leczenia wraz z neuroleptykiem
Ekstrakt z ginkgo biloba EGb-76	B	240 mg/d.	U chorych ze współistniejącą schizofrenią

AAN (American Academy of Neurology) — Amerykańska Akademia Neurologii

oksydacyjnego, które może być kluczowym elementem w rozwoju objawów pozapiramidowych. Wydaje się, że dalsze badania nad zastosowaniem cząsteczek antyoksydacyjnych w leczeniu i prewencji TD ma istotne znaczenie, tym bardziej że substancje te zazwyczaj nie dają istotnych działań niepożądanych. Z przebadanych leków najwyższy poziom rekomendacji otrzymał ekstrakt z *ginkgo biloba* EGb-76 (poziom B) [34].

Wiarygodnych wyników dostarcza dostępna obecnie metaanaliza 3 badań randomizowanych z podwójnie ślepą próbą u chorych ze schizofrenią i TD, w których ruchy mimowolne były oceniane za pomocą skali AIMS. W leczonej grupie zaobserwowano istotnie statystycznie obniżenie ruchów mimowolnych ($p < 0,00001$), równocześnie bez nasilenia się działań niepożądanych [70].

Również witamina E była brana pod uwagę jako potencjalny czynnik stosowany w prewencji i leczeniu TD. Metaanaliza dotychczasowych badań przedstawiona w 2011 roku nie dostarcza danych na temat skuteczności witaminy E w leczeniu objawów TD. Natomiast możliwy jest efekt zapobiegawczy u osób przyjmujących neuroleptyki [71].

Kwas eikozapentaenowy jest prawdopodobnie nieskuteczny, a dane dotyczące pozostałych antyoksydantów, takich jak selegilina, witamina B6, *yi-gan san*, są rozbieżne i nie dają podstaw do pewnych rekomendacji.

Leki antycholinergiczne

W przypadku leczenia antycholinergicznego brakuje wiarygodnych badań dotyczących benzatropiny, biperidenu czy triheksyfenidylu. Nie pozwala to na dostarczenie wyższych rekomendacji w zastosowaniu antycholinergików w terapii TD (poziom U) [34]. Należy jednak brać pod uwagę ich użycie w przypadku leczenia późnej dystonii [68].

Leki antycholinergiczne należy włączać, powoli podnosząc dawkę (najlepiej o pół tabletki, np. biperidenu, co 7 dni). Trzeba brać pod uwagę ich

działania niepożądane, takie jak splątanie, pogorszenie funkcji poznawczych, zatrzymanie moczu, nudności, zaparcia, suchość śluzówek, oraz jaskrę jako przeciwwskazaniu.

Inne

Propranolol, baklofen, lewetiracetam, zolpidem były oceniane jedynie w niewielkich badaniach i mimo rekomendowania tych leków jako dodatkowych opcji przy nieskuteczności wcześniejszego postępowania nie należą one do leków pierwszej linii w terapii TD [16].

Toksyna botulinowa wydaje się najlepszą opcją (mimo braku specyficznych badań) w leczeniu ogniskowej dystonii polekowej, na przykład dystonii szyjnej (najczęściej w przebiegu TD przybierającej postać *retrocollis*) lub kurczu powiek, a nawet dystonii oromandibularnej (kiedy udaje się określić mięśnie odpowiedzialne za jej specyficzny wzorzec).

Podsumowanie przeglądu badań EBM według AAN [34], dotyczące skuteczności terapii TD na podstawie odpowiedniej jakości badań klinicznych, znajduje się w tabeli 7.

Leczenie zabiegowe

Dane dotyczące leczenia operacyjnego TD (głównie jednak tych o charakterze dystonicznym) za pomocą wszczepienia DBS pochodzą tylko z opisów przypadków [72]. Analogicznie do dystonii idiopatycznych, stosuje się implantację do części wewnętrznej gałki bladej (GPi, *internal globus pallidus*). Efekt wydaje się dobry, a metoda bezpieczna. Wskazują na to również obserwacje długoterminowe [73]. Brakuje jednak wiarygodnych badań i rekomendacji dla tej metody i obecnie powinna być stosowana jedynie w wyjątkowych przypadkach, w których nie można uzyskać poprawy inną metodą, a TD ma bardzo złożony charakter i istotnie zaburza codzienne życie chorego.

REKOMENDACJA 3.

- Tetrabenazyna może być skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu TD, szczególnie tych o charakterze płasawiczym i o lokalizacji oromandibularnej
- Włączenie tetrabenazyny powinno być stopniowe: od dawki 12,5 mg/dobę, ze zwiększaniem o kolejne 12,5 mg co 7 dni, docelowo lek podaje się 3 razy/dobę
- Należy monitorować bezpieczeństwo terapii (szczególnie ważne w zakresie depresji oraz objawów parkinsonowskich)
- Rekomendowane w większości przypadków dawki to 50 mg/dobę, nie zaleca się przekraczania dawki 100 mg/dobę
- Klonazepam jest skuteczny w leczeniu TD, ale ograniczeniem terapii są szybko rozwijająca się tolerancja i uzależnienie
- Amantadyna może być zalecana jako uzupełnienie terapii TD nawet w połączeniu z utrzymaniem leczenia neuroleptycznego
- Toksyna botulinowa może być dobrą opcją terapeutyczną w leczeniu ogniskowej/segmentalnej dystonii polekowej
- W przypadkach złożonych i bardzo nasilonych ruchów (szczególnie dystonicznych), niepoddających się innej formie terapii, warto rozważyć leczenie za pomocą DBS

PIŚMIENNICTWO

1. Friedman JH. Introduction: medication-induced movement disorders. In: Medication-induced movement disorders. Friedman J.H. (ed). Cambridge University Press, Cambridge 2015: 1–2, doi: [10.1017/cbo9781107588738.001](https://doi.org/10.1017/cbo9781107588738.001).
2. Tardive dyskinesia: summary of a Task Force Report of the American Psychiatric Association. By the Task Force on Late Neurological Effects of Antipsychotic Drugs. Am J Psychiatry. 1980; 137(10): 1163–1172, doi: [10.1176/ajp.137.10.1163](https://doi.org/10.1176/ajp.137.10.1163), indexed in Pubmed: 6106389.
3. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. The tardive syndromes: phenomenology, concepts on pathophysiology and treatment, and other neuroleptic-induced syndromes. Elsevier Sanders, Philadelphia 2011: 415–446.
4. Delay J, Deniker P, Delay J, et al. Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry. J Clin Exp Psychopathol. 1955; 16(2): 104–112, indexed in Pubmed: 14392209.
5. Ayd F. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. JAMA. 1961; 175(12): 1054–1060, doi: [10.1001/jama.1961.03040120016004](https://doi.org/10.1001/jama.1961.03040120016004).
6. North RR. Drug-induced movement disorders. Postgrad Med. 1971; 50(3): 180–185, indexed in Pubmed: 5092993.
7. Kane JM. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. J Clin Psychiatry. 2004; 65(Suppl)9: 16–20, indexed in Pubmed: 15189107.
8. Kane JM, Smith JM. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. Arch Gen Psychiatry. 1982; 39(4): 473–481, doi: [10.1001/archpsyc.1982.04290040069010](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290040069010), indexed in Pubmed: 6121548.
9. Van Os J, Jones P, Harvey I, et al. Tardive dyskinesia: who is at risk? Acta Psychiatr Scand. 1997; 96(2): 206–216, indexed in Pubmed: 9296552.
10. Muscettola G, Barbato G, Pampallona S, et al. Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol. 1999; 19(3): 203–208, doi: [10.1097/00004714-199906000-00002](https://doi.org/10.1097/00004714-199906000-00002), indexed in Pubmed: 10350026.
11. Tarsy D, Lungo C, Baldessarini RJ, et al. Epidemiology of tardive dyskinesia. Handbook of clinical neurology. Elsevier, Philadelphia 2011: 601–616.
12. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Reduced risk for tardive dyskinesia associated with second generation antipsychotics: systematic review of one-year studies. Am J Psychiatry. 2004; 161(3): 414–425.
13. Mehta S, Sethi K. Drug induced movement disorders. In: Movement disorders in neurologic and systemic disease. Cambridge University Press, Cambridge 2014, doi: [10.1017/cbo9781139175845.015](https://doi.org/10.1017/cbo9781139175845.015).
14. Jeffrey A, Lieberman MD, Stroup S. The NIMH-CATIE schizophrenia study: what did we learn? Am J Psychiatry. 2011; 168(8): 770–775, doi: [10.1176/appi.ajp.2011.11010039](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11010039), indexed in Pubmed: 21813492.
15. Miller DD, Eudicone JM, Pikalov A, et al. Comparative assessment of the incidence and severity of tardive dyskinesia in patients receiving aripiprazole or haloperidol for the treatment of schizophrenia: a post hoc analysis. J Clin Psychiatry. 2007; 68(12): 1901–1906, doi: [10.4088/jcp.v68n1210](https://doi.org/10.4088/jcp.v68n1210), indexed in Pubmed: 18162021.
16. Saifee TA, Edwards MJ. Tardive movement disorders: a practical approach. Pract Neurol. 2011; 11(6): 341–348, doi: [10.1136/practneurol-2011-000077](https://doi.org/10.1136/practneurol-2011-000077), indexed in Pubmed: 22100943.
17. Tarsy D, Parihar R. Tardive syndromes: clinical manifestations, pathophysiology and epidemiology. In: Medication-induced movement disorders. Friedman J.H. (ed). Cambridge University Press Cambridge 2015: 61–71, doi: [10.1017/cbo9781107588738.007](https://doi.org/10.1017/cbo9781107588738.007).
18. Rush JA. Handbook of Psychiatric Measures, American Psychiatric Association. Handbook of Psychiatric Measures, American Psychiatric Association, Washington 2000: 166–168.
19. Kulkarni SK, Naidu PS. Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: current concepts and future perspectives. Drugs Today (Barc). 2003; 39(1): 19–49, doi: [10.1358/dot.2003.39.1.799430](https://doi.org/10.1358/dot.2003.39.1.799430), indexed in Pubmed: 12669107.
20. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, et al. Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update. Ochsner J. 2017; 17(2): 162–174, indexed in Pubmed: 28638290.
21. Klawans H, Ilahi MM, Shenker D. Theoretical implications of the use of L-dopa in parkinsonism. A review. Acta Neurol. Scand. 1970; 46(4-5): 409–441, doi: [10.1111/j.1600-0404.1970.tb05804.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1970.tb05804.x), indexed in Pubmed: 4323341.
22. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. Tremor Other Hyperkinet Mov. 2013; 3.
23. Niedźwiecka I, Tyczyński K. Późne dyskinezy: występowanie, diagnostyka i metody leczenia. Farmakoter Psychiatr Neurol. 2001; 1: 92–112.
24. Rabe-Jabłońska J. Zaburzenia ruchowe. In: Przewodnik psychofarmakoterapii. Działania niepożądane i powikłania. Rabe-Jabłońska J., Pawełczyk T., Strzelecki D. (ed). Via Medica, Gdańsk, 2010: 85–88.
25. Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, et al. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction. Can J Psychiatry. 2005; 50(9): 541–547, doi: [10.1177/070674370505000907](https://doi.org/10.1177/070674370505000907), indexed in Pubmed: 16262110.
26. Gittis AH, Leventhal DK, Fensterheim BA, et al. Selective Inhibition of Striatal Fast-Spiking Interneurons Causes Dyskinesias. J Neurosci. 2011; 31(44): 15727–15731, doi: [10.1523/jneurosci.3875-11.2011](https://doi.org/10.1523/jneurosci.3875-11.2011).
27. Lerner PP, Miodownik C, Lerner V. Tardive dyskinesia (syndrome): Current concept and modern approaches to its management. Psychiatry Clin Neurosci. 2015; 69(6): 321–334, doi: [10.1111/pcn.12270](https://doi.org/10.1111/pcn.12270), indexed in Pubmed: 25556809.
28. Lerner V, Miodownik C, Kapsan A, et al. Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. J Clin Psychiatry. 2007; 68(11): 1648–1654, doi: [10.4088/jcp.v68n1103](https://doi.org/10.4088/jcp.v68n1103), indexed in Pubmed: 18052557.
29. Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y, et al. Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. J Clin Psychiatry. 2007; 68(7): 1031–1037, doi: [10.4088/jcp.v68n0709](https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0709), indexed in Pubmed: 17685739.
30. Zhang ZJ, Zhang XB, Hou G, et al. Interaction between polymorphisms of the dopamine D3 receptor and manganese superoxide dismutase genes in susceptibility to tardive dyskinesia. Psychiatr Genet. 2003; 13(3): 187–192, doi: [10.1097/00041444-200309000-00010](https://doi.org/10.1097/00041444-200309000-00010), indexed in Pubmed: 12960753.
31. Kiriakakis V, Bhatia KP, Guinn NP, et al. The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases. Brain. 1998; 121(11): 2053–2066, doi: [10.1093/brain/121.11.2053](https://doi.org/10.1093/brain/121.11.2053), indexed in Pubmed: 9827766.
32. Elkashef AM, Wyatt RJ. Tardive dyskinesia: possible involvement of free radicals and treatment with vitamin E. Schizophr Bull. 1999; 25(4): 731–740, doi: [10.1093/oxfordjournals.schbul.a033414](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033414), indexed in Pubmed: 10667743.
33. Miura I, Zhang JP, Nitta M, et al. BDNF Val66Met polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia occurrence and severity: a meta-analysis. Schizophr Res. 2014; 152(2-3): 365–372, doi: [10.1016/j.schres.2013.12.011](https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.12.011), indexed in Pubmed: 24411528.
34. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2013; 81(5): 463–469, doi: [10.1212/WNL.0b013e31829d86b6](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829d86b6), indexed in Pubmed: 23897874.

35. Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA. Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics*. 2014; 11(1): 166–176, doi: [10.1007/s13311-013-0222-5](https://doi.org/10.1007/s13311-013-0222-5), indexed in Pubmed: [24310603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24310603/).
36. Gardos G, Cole JO, Rapkin RM, et al. Anticholinergic challenge and neuroleptic withdrawal. Changes in dyskinesia and symptom measures. *Arch Gen Psychiatry*. 1984; 41(11): 1030–1035, doi: [10.1001/archpsyc.1983.01790220020003](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790220020003), indexed in Pubmed: [6149737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6149737/).
37. Shenoy RS, Sadler AG, Goldberg SC, et al. Effects of a six-week drug holiday on symptom status, relapse, and tardive dyskinesia in chronic schizophrenics. *J Clin Psychopharmacol*. 1981; 1(3): 141–145, doi: [10.1097/00004714-198105000-00005](https://doi.org/10.1097/00004714-198105000-00005), indexed in Pubmed: [6117584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6117584/).
38. Soares-Weiser K, Rathbone J. Neuroleptic reduction and/or cessation and neuroleptics as specific treatments for tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, doi: [10.1002/14651858.CD000459.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000459.pub2), indexed in Pubmed: [16437425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437425/).
39. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. American Psychiatric Association, Washington 2000.
40. Korsgaard S, Noring U, Gerlach J. Flupirtine in tardive dyskinesia and parkinsonism. *Psychopharmacology*. 1984; 84(1): 76–79, doi: [10.1007/bf00432029](https://doi.org/10.1007/bf00432029), indexed in Pubmed: [6149595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6149595/).
41. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*. 2008; 21(2): 151–156, doi: [10.1097/YC0.0b013e3282f53132](https://doi.org/10.1097/YC0.0b013e3282f53132), indexed in Pubmed: [18332662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18332662/).
42. Simpson GM, Lee JH, Shrivastava RK. Clozapine in tardive dyskinesia. *Psychopharmacology*. 1978; 56(1): 75–80, doi: [10.1007/bf00571412](https://doi.org/10.1007/bf00571412), indexed in Pubmed: [415329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/415329/).
43. Tamminga GK, Thaker M, Moran T, et al. Clozapine in tardive dyskinesia: observations from human and animal model studies. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55: 102–106.
44. Lieberman JA. An interview with Jeffrey A. Lieberman: Tardive dyskinesia. [Interview by Sussman Norman]. *CNS Spectr*. 2007; 12(10): 747–750, doi: [10.1017/s109285290001542x](https://doi.org/10.1017/s109285290001542x), indexed in Pubmed: [18018327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18018327/).
45. van Harten PN, Tenback DE. Tardive dyskinesia: clinical presentation and treatment. *Int Rev Neurobiol*. 2011; 98: 187–210, doi: [10.1016/B978-0-12-381328-2.00008-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381328-2.00008-0), indexed in Pubmed: [21907088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21907088/).
46. Emsley R, Turner HJ, Schronen J, et al. A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(5): 696–701, doi: [10.4088/jcp.v65n0516](https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0516), indexed in Pubmed: [15163258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15163258/).
47. Chan HY, Chiang SC, Chang CJ, et al. A randomized controlled trial of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(9): 1226–1233, doi: [10.4088/jcp.09m05155yel](https://doi.org/10.4088/jcp.09m05155yel), indexed in Pubmed: [20441726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20441726/).
48. Chouinard G. Effects of Risperidone in tardive dyskinesia: an analysis of the canadian multicenter risperidone study*. *J Clin Psychopharmacol*. 1995; 15: 36–44, doi: [10.1097/00004714-199502001-00007](https://doi.org/10.1097/00004714-199502001-00007), indexed in Pubmed: [7537286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7537286/).
49. Chen JJ, Ondo WG, Dashtipour K, et al. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature. *Clin Ther*. 2012; 34(7): 1487–1504, doi: [10.1016/j.clinthera.2012.06.010](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.06.010), indexed in Pubmed: [22749259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749259/).
50. Kaur N, Kumar P, Jamwal S, et al. Tetrabenazine: spotlight on drug review. *Ann Neurosci*. 2016; 23(3): 176–185, doi: [10.1159/000449184](https://doi.org/10.1159/000449184), indexed in Pubmed: [27721587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721587/).
51. Yero T, Rey JA. Tetrabenazine (Xenazine), an FDA-Approved treatment option for Huntington's disease-related chorea. *P T*. 2008; 33(12): 690–694, indexed in Pubmed: [19750050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19750050/).
52. Product Information. Xenazine (Tetrabenazine). Deerfield, 2008.
53. Pidgeon C, Rickards H. The pathophysiology and pharmacological treatment of Huntington disease. *Behav Neurol*. 2013; 26(4): 245–253, doi: [10.3233/BEN-2012-120267](https://doi.org/10.3233/BEN-2012-120267), indexed in Pubmed: [22713409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22713409/).
54. Paleacu D. Tetrabenazine in the treatment of Huntington's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007; 3(5): 545–551, indexed in Pubmed: [19381278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19381278/).
55. Ślawek J, Białecka M. Interakcje leków w neurologii. *Via Medica, Gdańsk* 2014.
56. Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(8): 1279–1281, indexed in Pubmed: [10450276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10450276/).
57. Kazamatsuri H, Chien C, Cole JO. Treatment of tardive dyskinesia. I. Clinical efficacy of a dopamine-depleting agent, tetrabenazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1972, doi: [10.1001/archpsyc.1972.01750250081011](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1972.01750250081011), indexed in Pubmed: [4555831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4555831/).
58. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology*. 1997; 48(2): 358–362, doi: [10.1212/wnl.48.2.358](https://doi.org/10.1212/wnl.48.2.358), indexed in Pubmed: [9040721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9040721/).
59. Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord*. 2007; 22(2): 193–197, doi: [10.1002/mds.21222](https://doi.org/10.1002/mds.21222), indexed in Pubmed: [17133512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17133512/).
60. Kiniagar I, Dobronevsky E, Prokhorov T, et al. Rapid improvement of tardive dyskinesia with tetrabenazine, clonazepam and clozapine combined: a naturalistic long-term follow-up study. *J Neurol*. 2012; 259(4): 660–664, doi: [10.1007/s00415-011-6235-2](https://doi.org/10.1007/s00415-011-6235-2), indexed in Pubmed: [22068977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22068977/).
61. Rauchverger B, Isakov V, Jabarin M. Olanzapine-induced tardive dystonia successfully treated by tetrabenazine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007; 19(4): 484–485, doi: [10.1176/jnp.2007.19.4.484a](https://doi.org/10.1176/jnp.2007.19.4.484a), indexed in Pubmed: [18070868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18070868/).
62. Watson MW, Skelton D, Jamali F. Treatment of tardive dyskinesia: preliminary report on use of tetrabenazine. *Can J Psychiatry*. 1988; 33(1): 11–13, doi: [10.1177/070674378803300104](https://doi.org/10.1177/070674378803300104), indexed in Pubmed: [2965967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2965967/).
63. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind crossover study. *Ann Neurol*. 1982; 11(1): 41–47, doi: [10.1002/ana.410110108](https://doi.org/10.1002/ana.410110108), indexed in Pubmed: [6460467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6460467/).
64. Asher SW, Aminoff MJ. Tetrabenazine and movement disorders. *Neurology*. 1981; 31(8): 1051–1054, doi: [10.1212/wnl.31.8.1051](https://doi.org/10.1212/wnl.31.8.1051), indexed in Pubmed: [6455607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6455607/).
65. Godwin-Austen RB, Clark T. Persistent phenothiazine dyskinesia treated with tetrabenazine. *Br Med J*. 1971; 4(5778): 25–26, doi: [10.1136/bmj.4.5778.25](https://doi.org/10.1136/bmj.4.5778.25), indexed in Pubmed: [4938245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4938245/).
66. Citrome L. Valbenazine for tardive dyskinesia: A systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved novel medication. What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract*. 2017; 71(7), doi: [10.1111/ijcp.12964](https://doi.org/10.1111/ijcp.12964), indexed in Pubmed: [28497864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497864/).
67. Thaker GK, Nguyen JA, Strauss ME, et al. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy. *Am J Psychiatry*. 1990; 147(4): 445–451, doi: [10.1176/ajp.147.4.445](https://doi.org/10.1176/ajp.147.4.445), indexed in Pubmed: [1969244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1969244/).
68. Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-Induced Dyskinesia, Part 2: Treatment of tardive dyskinesia. *Drugs*. 2016; 76(7): 779–787, doi: [10.1007/s40265-016-0568-1](https://doi.org/10.1007/s40265-016-0568-1), indexed in Pubmed: [27091214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27091214/).
69. Angus S, Sugars J, Boltezar R, et al. A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol*. 1997; 17(2): 88–91, doi: [10.1097/00004714-199704000-00004](https://doi.org/10.1097/00004714-199704000-00004), indexed in Pubmed: [10950469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10950469/).
70. Zheng W, Xiang YQ, Ng CH, et al. Extract of ginkgo biloba for tardive dyskinesia: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacopsychiatry*. 2016; 49(3): 107–111, doi: [10.1055/s-0042-102884](https://doi.org/10.1055/s-0042-102884), indexed in Pubmed: [26979525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26979525/).
71. Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, doi: [10.1002/14651858.cd000209.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.cd000209.pub2), indexed in Pubmed: [21328246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21328246/).
72. Sobstyl M, Ząbek M, Mossakowski Z, et al. Deep brain stimulation of the internal globus pallidus for disabling haloperidol-induced tardive dystonia. Report of two cases. *Neurol Neurochir Pol*. 2016; 50(4): 258–261, doi: [10.1016/j.pjnns.2016.04.006](https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2016.04.006), indexed in Pubmed: [27375139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27375139/).
73. Deng ZD, Li Dy, Zhang Cc, et al. Long-term follow-up of bilateral subthalamic deep brain stimulation for refractory tardive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017, doi: [10.1016/j.parkreldis.2017.05.010](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.05.010), indexed in Pubmed: [28552340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28552340/).