

TARDIVNÍ DYSKINEZE V PRAXI

MUDr. Michal Maršálek, CSc.

Psychiatrická léčebna Bohnice

Tardivní dyskineze (TD) vyvolávají antidopaminergní léky, především antipsychotika a gastroenterologikum metoclopramid, podstatně méně antidepresiva. TD se projevují choreiformními pohyby, nejčastěji na jazyku a v orální oblasti. Nebezpečné mohou být dyskineze polykacího a dýchacího svalstva. Průměrná prevalence TD je 15–20%. Rizikové faktory představují

a) predispoziční faktory: vyšší věk, ženské pohlaví, afektivní porucha, diabetes mellitus 2. typu, výskyt akutních extrapyramidových syndromů v anamnéze, projevy zvýšené vulnerability mozku a genetické odchylky (varianty dopaminového D3 receptoru, C/C genotyp jaterního cytochromu CYP1A2, varianta CYP2D6*10)

b) exogenní faktory: delší, intenzivnější a přerušovaná léčba neuroleptiky, abusus alkoholu a drog.

Při léčbě TD se především redukuje dávky neuroleptik nebo se nahrazují antipsychotiky 2. generace. Menší význam má přidání některého ze supresorů TD (beta blokátory, alfa2 agonisté, benzodiazepiny, blokátory kalciového kanálu, antioxidyanty). Nevhodná je léčba anticholinergními antiparkinsoniky. Nejdůležitější je prevence – časná diagnostika TD, užívání co nejnižších dávek antipsychotik a přednostní používání antipsychotik 2. generace.

Klíčová slova: tardivní dyskineze, rizikové faktory, diferenciální diagnóza, léčba, prevence.

Tardivní (pozdní) dyskineze (TD) patří mezi nejlépe prozkoumané extrapyramidové poruchy při léčbě neuroleptiky. Stejnou poruchu však mohou způsobit i jiná antidopaminergika, především metoclopramid, užívaný v gastroenterologii a mnohem vzácněji také antidepresiva. Porucha se nejčastěji vyskytuje u psychotických osob léčených psychiatrem, ale potíže mohou mít i neurologičtí pacienti, užívající některý z uvedených preparátů.

Klinický obraz

Tardivní dyskineze se projevuje mimovolními, stereotypními, choreiformními pohyby. Nejčastěji je postižen jazyk, ústa a žvýkací svalstvo (buko-lingvo-mastikatorní syndrom, BLM syndrom) (6). Na počátku onemocnění se obvykle objevují dyskineze jazyka, proto je vhodné při pátrání po časných známkách poruchy vyšetřit pacienta cíleně s otevřenými ústy. Dyskineze se mohou objevit i na jiných částech těla. Pacient mívá kroutivé pohyby jazyka, patrně někdy i přes tvář (syndrom bonbónu), špulí ústa, přežvýkuje, dělá grimasy. Dyskineze prstů mohou připomínat hru na kytaru nebo na klavír nebo pohyby při počítání peněz. Nápadné bývají nepravidelné kroutivé pohyby trupu nebo končetin (12). Nepravidelnost pohybů je pro TD typická. Porucha se snáší lépe než jiné polékové extrapyramidové syndromy. Nemocný si onemocnění často ani neuvědomuje. Relativně vzácné TD dýchacího nebo polykacího svalstva však mohou nejen obtěžovat, ale také ohrožovat život. Klinicky se projevují přerušovanou řečí, pazvuky, nepravidelným dýcháním, dysfagií, nevolností nebo zvracením.

Dyskineze může být fokální nebo generalizovaná. Na rozdíl od dystonie se místo nejnápadnějších projevů může během dne výrazně měnit. Stejně jako jiné extrapyramidové syndromy je TD ovlivnitelná psychickým stavem. Pohyby se zvyšují v rozrušení, slábnou v klidu a ve spánku mizí. Dyskineze lze zesílit motorickými nebo mentálními aktivačními manévry. Nejosvědčenějším motorickým manévrem je postupné dotýkání palce s ostatními prsty (test palec – prsty). Při mentální aktivaci pacient řeší jednoduché početní úkony.

U těžkých forem TD byly popsány traumatické ulcerace jazyka a úst, hypertrofie svalů jazyka nebo trupu nebo degenerativní změny temporomandibulárního kloubu. Při dysfagii může dojít ke značnému úbytku hmotnosti a k aspirační pneumonii. Dochází k pádům a zraněním při poruchách chůze. Popsána byla i fatální myoglobinurie z nadměrného pohybu (9). Několik prací zaznamenalo vyšší mortalitu u nemocných s těžkou TD (18), jiné práce však tento náález nepotvrdily. U těžkých stavů nebo při přetrvávání potíží se někdy pacienti pokusí o sebevraždu.

Epidemiologie, průběh, rizikové faktory

Název „tardivní“ nebo „pozdní“ označuje onemocnění, které se projevuje s větším časovým odstupem od podání léku, který poruchu vyvolává. Tardivní dyskineze vznikají při léčbě trvající alespoň 3 měsíce a při užívání neuroleptik v dávce alespoň 100 mg chlorpromazinového ekvivalentu (14). Během prvního roku expozice se projevuje pouze 10–20 % všech TD. Většina poruch vzniká až po několika letech léčby. Doba podávání se však počítá kumulativně, tzn. že se počítají všechna období, kdy pacient antipsychotikum užíval, bez ohledu na mezidobí, kdy byl bez medikace. Překvapivě se proto může TD objevit krátce po nasazení neuroleptika, pokud s ním byl pacient již v minulosti opakovaně krátkodobě léčen. Průměrná prevalence TD je 15–20 %, s přihlédnutím k možnému výskytu asi 5 % nepoznaných spontánních dyskinez se reálně blíží spíše 15 % (7). Incidence TD lineárně stoupá (alespoň v prvních 5 letech léčby), hodnoty se silně liší podle vzorku pacientů (8). Riziko TD roste s věkem, který je vůbec nejvýznamnějším rizikovým faktorem, je větší u žen, osob s afektivní poruchou, s diabetem 2. typu, při výskytu akutních extrapyramidových syndromů v anamnéze, při projevech mozkové vulnerability (kognitivní změny, negativní schizofrenní příznaky, neurologické měkké známky apod.) a vlivem genetických faktorů (10, 12). Z genetických faktorů je nejvýznamnější náález varianty genotypu dopaminového receptoru D3 obsahujícího glycinové varianty alel, který má vztah k výskytu, tíži a perzistenci TD (1). Vyšší riziko TD je u kuřáků s C/C genotypem jaterního cytochromu CYP1A2,

což je varianta s menší schopností vylučovat při kouření neuroleptika z organismu (2). Riziko poruchy také stoupá při genotypové variantě CYP2D6*10, odpovědné za pomalé metabolismování neuroleptik (11). Vnější vlivy hrají patrně menší roli a uplatňují se především při současné predispozici. Můžeme je však lépe ovlivnit. Nejdůležitější z nich je delší, masivnější nebo přerušovaná léčba neuroleptiky a zneužívání alkoholu nebo jiných návykových látek (10, 12). Užívání anticholinergních antiparkinsonik proti původním předpokladům patrně rizikovým faktorem není. Antiparkinsonika dyskineze pouze demaskují. Podobně TD zesiluje špatný stav chrupu nebo špatně sedící zubní protéza, působící zřejmě centrální senzomotorickou zpětnovazebnou aktivací. Obecně je prognóza dyskineze lepší u mladších osob, při mírné formě poruchy a při včas zahájené léčbě. Prospektivní studie ukazují, že pokud je pacient na nízké udržovací dávce antipsychotik, mají TD ve většině případů dlouhodobě undulující průběh a sklon ke spontánní remisi (6). Zlepšování je však pozvolné, může trvat i několik let. Pokud se stav nezlepší ani 5 let po vysazení farmak, lze mluvit o ireverzibilní formě.

Diferenciální diagnóza

Klinicky shodné s TD jsou dyskineze z vysazení (odezní do 1–12 týdnů po vysazení neuroleptika) a spontánní dyskineze (vznik bez jakékoli léčby v orofaciální oblasti). Dyskineze indukovaná L-DOPA při léčbě M. Parkinson představuje akutní variantu dyskineze s odlišnou patofyziologií, kolísavým průběhem a častějším výskytem na periférii (13). Intoxikace mnoha léky vyvolá akutní krátkodobé dyskineze (kofein, estrogeny, lithium, fenytoin, inhibitory monoaminoxidázy, antihistaminika apod.) (12, 16). Choreatické pohyby mohou vznikat při zneužívání dopaminergních amfetaminů, metylfenidátu, metadonu, kokainu nebo při alkoholových abstinčních příznacích (12). Choreatické pohyby se mohou manifestovat také u Huntingtonovy nemoci, Wilsonovy nemoci, neuroakantocytózy, Hallervordenovy-Spatzovy nemoci, u endokrinních a metabolických onemocnění (hypertyreóza, hypoparatyreóza, hypokalcémie, hypo- a hypernatrémie, hypomanganémie, u řady infekčních mozkových onemocnění (HIV encefalitis, encephalitis lethargica, virové encefalitidy), u intoxikací (CO, těžké kovy) a u vaskulárního, traumatického nebo nádorového poškození mozku (12, 16). Odlišit se musí také vzdáleně podobné schizofrenní manýrování a stereotypie nebo hysterické konverzní příznaky. V diferenciální diagnostice pomůže vedle klinického obrazu pečlivá anamnéza, průběh onemocnění a speciální vyšetření.

Léčba

Návrh léčby TD je založený převážně na výsledcích kontrolovaných studií (přehledy 3, 4, 5, 10). O postupu se rozhoduje podle závažnosti stavu.

1. U lehkých a středně těžkých potíží, které nemocného příliš neobtěžují, by se mělo podle možnosti vysadit nebo alespoň

spoň snížit neuroleptikum (nebo jiné antidopaminergikum). Vysazení neuroleptika vede k přechodnému zhoršení asi na 2 týdny, po kterém následuje několikátýdenní ústup příznaků (předpokládá se desenzibilizace hypersenzitivních dopaminových receptorů ve striátu). Pokud bylo ordinováno anticholinergní antiparkinsonikum, mělo by se postupně vysadit. Měl by se také sledovat stav chrupu, při potížích by měla být provedena stomatologická úprava.

Pokud není snížení klasických neuroleptik možné nebo předchozí manévry nebyly úspěšné, je vhodný převod na atypická antipsychotika s výjimkou clozapinu (risperidon, olanzapin, quetiapin, ziprasidon). Při neúspěchu jednoho atypického antipsychotika se zkusí další. Clozapin není v tomto kroku doporučován kvůli vyššímu riziku vzniku agranulocytózy a nasazuje se teprve při dalším zhoršování.

2. U střední a těžké TD se subjektivní nepohodou se doporučuje napřed vysadit neuroleptikum. Pokud to není možné, přejde se ihned na atypická antipsychotika mimo clozapin. Při neúspěchu se zkusí jiné atypické antipsychotikum. Vysadí se anticholinergika a ošetří chrup. Při selhání předchozích kroků se přidá jeden ze supresorů TD. Dostatečně ověřené v kontrolovaných pokusech jsou antiadrenergika (beta blokátor propranolol nebo alfa2 agonista clonidin), GABAergika (clonazepam – pozor na riziko útlumu dechového centra v kombinaci s clozapinem!), blokátory kalciového kanálu (nifedipin) a antioxidy (alfatocopherol, piracetam). Při neúspěchu jednoho supresoru lze zkusit jiný. Pokud léčba není stále úspěšná, nasadí se atypické antipsychotikum clozapin. Nutné je podávat vyšší dávky (400–900 mg/den) alespoň 4 měsíce. Při neúspěchu se zkouší jako poslední pokus některý z nedostatečně terapeuticky testovaných supresorů: dopamin depleční látky (tetraabenazin, rezerpin) nebo další antiadrenergika (disulfiram, oxyperitin).

3. Zvláštní situace:

a) Léčba tzv. paradoxní TD, což je dyskineze klinicky shodná s klasickou TD, ale paradoxně reagující na léčbu anticholinergiky (asi 20 % všech TD). U takto reagující dyskineze se léčba doplní anticholinergním antiparkinsonikem. Následující intervence vyžadují značné zkušenosti s léčbou poruchy a nepatří k rutinním postupům. Uváděny jsou jen pro úplnost.

b) U TD ohrožující život (např. u dyskineze dýchacího svalstva) se klasická neuroleptika rychle titrují do vysokých dávek, a pak se postupně snižují. Dosáhne se krátkodobé redukce potíží v rámci první pomoci za cenu prohloubení TD v budoucnosti.

c) Poslední možnost: elektrokonvulze, stereotaktická operace (postup málo ověřený).

Prevence

Protože TD je chronická porucha s menší úspěšností léčby, má hlavní význam prevence, spočívající v časném vyhledávání příznaků TD, zvýšeném sledování rizikových skupin (hlavně starších osob a osob s diabetem 2. typu)

a především v neuroleptické léčbě co nejnižšími dávkami léků a jen ve vhodných indikacích (jen výjimečně podávat u nepsychotických stavů). V poslední době se zdůrazňuje preventivní význam léčby antipsychotiky 2. generace, z nichž některá (risperidon, olanzapin, quetiapin, ziprasidon)

indukují prokazatelně méně EPS než klasická neuroleptika (17). Zvláštní postavení mezi nimi má clozapin, který jako jediný z antipsychotik prakticky nevyvolává TD a při vyšších dávkách a delší léčbě velmi pravděpodobně působí antidyskineticky (10, 12, 15, 17).

Literatura

1. Basile VS, Masellis M, Badri F, Paterson AD, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Macciardi F, Kennedy JL: Association of the MscI polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 21, 1999, 17–27.
2. Basile VS, Ozdemir V, Masellis M, Walker ML, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Alva G, Karow W, Macciardi F, Kennedy JL: A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 5, 2000, 410–417.
3. Česková E, Švestka J, Peška I, Náhunek K, Ryšánek R: Pozdní dyskineze při dlouhodobé léčbě neuroleptiky – souhrn literatury a vlastní zkušenosti s jejich léčbou. *CS Psychiatrie* 86, 1990, 269–274.
4. Egan MF, Apud J, Wyatt RJ: Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophr Bull* 23, 1997, 583–609.
5. Feltner DE, Hertzman M: Progress in the treatment of tardive dyskinesia: theory and practice. *Hosp Commun Psychiatry* 44, 1993, 25–34.
6. Gardos G, Casey DE, Cole JO, Perényi A, Kocsis E, Arato M, Samson JA, Conley C: Ten-year outcome of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 151, 1994, 836–841.
7. Kane JM, Smith JM: Tardive dyskinesia. Prevalence and risk factors, 1959–1979. *Arch Gen Psychiatry*, 39, 1982, 473–481.
8. Kane JM, Woerner M, Lieberman J: Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *J Clin Psychopharmacol* 8 (Aug suppl), 1988, 52S–56S.
9. Lazarus AL, Togliu JU: Fatal myoglobinuric renal failure in a patient with tardive dyskinesia. *Neurology* 35, 1985, 1055–1057.
10. Maršálek M: Tardive drug – induced extrapyramidal syndromes. *Pharmacopsychiatry* 33 (Suppl 1), 2000, 14–33.
11. Ohmori O, Suzuki T, Kojima H, Shinkai T, Terao T, Mita T, Abe K: Tardive dyskinesia and debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genotype in Japanese schizophrenics. *Schizophr Res* 27, 1998, 107–113.
12. Owens DGC: A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs. 1st edn. Cambridge University Press, Cambridge, 1999.
13. Rektor I, Rektorová I: Parkinsonova nemoc a příbuzná onemocnění v praxi. 1st edn. Triton, Praha, 1999, 72–76.
14. Schooler NR, Kane JM: Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 39, 1982, 486–487.
15. Švestka J: Clozapin. Prototyp antipsychotik nové generace. 1st edn. Maxdorf, Praha, 1998, 84–88.
16. Tardive Dyskinesia: A Task Force Report of the American Psychiatric Association. American Psychiatric Association, Washington DC, 1992.
17. Waddington JL, Casey DE: Comparative pharmacology of classical and novel (second generation) antipsychotics. In: Buckley PF, Waddington JL (eds) *Schizophrenia and mood disorders: the new drug therapies in clinical practice*. 1st edn. Butterworth-Heinemann, Oxford, 2000, 3–13.
18. Youssef HA, Waddington JL: Mortality and morbidity in tardive dyskinesia: association in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 75, 1987, 74–77.