

# TARDIVNÍ DYSKINEZE VYVOLANÁ ATYPICKÝMI ANTIPSYCHOTIKY U RIZIKOVÝCH SKUPIN PACIENTŮ

MUDr. Klára Látalová

Psychiatrická klinika LF UP a FN, Olomouc

Tardivní dyskineze (TD) je chronický, polékově navozený extrapyramidový příznak, který pacienta nepříznivě ovlivňuje psychicky a fyzicky a může vést ke ztrátě compliance. Antipsychotika představují nejúčinnější farmaka při léčbě psychotických onemocnění. Antipsychotika první generace (A1G) i antipsychotika druhé generace (A2G) způsobují up-regulaci dopaminových receptorů, proto mohou být zdrojem nežádoucí extrapyramidové symptomatologie (EPS). Na základě prospektivního sledování souboru pacientů jsou stanovena a srovnána rizika TD při léčbě A1G a A2G. Předpokladem je skutečnost, že A1G i A2G mohou způsobovat TD, ale při léčbě A2G je toto riziko signifikantně nižší. Sledovaný soubor je tvořen 98 pacienty a jeho cílem je potvrdit či zpochybnit míru rizika vzniku TD při léčbě A2G.

## Úvod

Pohybová onemocnění, která jsou spojena s psychickými poruchami, jsou známá stovky let. Již ve středověkých uměleckých dílech byly zaznamenány abnormální obličejové pohyby. Jak Kraepelin (25), tak Bleuler (4) rozpoznali u některých psychotických pacientů orofaciální a končetinová pohybová onemocnění. Oba popsali pacienty s rysy podobnými extrapyramidovým symptomům a dyskineze jako katalepsie, stereotypie, manýrismus, třes, grimasování, dyskinetické pohyby jazyka a rtů a náhlá nedobrovolná gesta.

Kraepelin provedl první systematický popis těchto pohybů v roce 1919. Popsal „spasmodický jev v muskulatuře obličeje... pokřivení koutků úst, nepravidelné pohyby jazyka a rtů... spolu s nimi dále mlaskání a cvakání jazyka... několik pacientů neustále provádí podivné svíjení, nepravidelné posluhující pohyby směrem do prostoru... nejlépe charakterizované výrazem atetoidní ataxie“ (25). Bleuler (4) přisuzoval abnormální obličejové pohyby u schizofrenie psychologickým faktorům. Chápal je jako skryté vyjádření pohrdání. Ve 30. letech Leonard definoval podtyp schizofrenie, parakinetickou strnulost, kde „dobrovolná činnost je prováděna nepřírozeným, neohrabaným způsobem a mimovolní pohyby jsou křečovitě a připomínají formu posluhujících pohybů. Ty se zdají být přemáhány reaktivními a pseudo-excesivními pohyby“ (11). V roce 1957 popsal Schönecker (32) soubor abnormálních pohybů u starších chronických pacientů s cerebrální aterosklerózou. Abnormity byly zastoupeny jakoby automatickými pohyby rtů a čelistí – lízáním a žvýkáním. Všichni tito pacienti byli léčeni tehdy jediným dostupným antipsychotikem – chlorpromazinem. Symptomy byly zaznamenány v akutní fázi léčby, maximálně do 8. dne podávání. Jednalo se tedy o popis inici-

ální, resp. akutní dyskineze. V roce 1959 Sigwald et al. (33) popsali čtyři případy pacientek ve věku od 54 až 69 let, u kterých se objevila pohybová abnormita po více jak 27 měsících po ukončení léčby antipsychotiky.

Termín tardivní dyskineze se poprvé objevil v roce 1964 v práci Faurbye, který popsal 33 převážně psychotických pacientů s touto abnormitou. Zdůraznil orofaciální predominanci ztělesněnou bucco-linguo-masticatorní triádou a vyslovil domněnku o možném vztahu k parkinsonizmu. Poukázal na fakt, že variabilita může být doba nástupu dyskineze, její klinické projevy a že symptomy se mohou projevit až po několikaleté asymptomatické fázi. Pravděpodobnost výskytu poruchy a její intenzita může dle Faurbye souviset s vyšším věkem nemocných a mohutností incizivního efektu některých antipsychotik (9).

Zájem o problematiku TD vzrostl počátkem 80. let, zejména díky pracím M. Glazera, V. Jesteho, P. Kerka, G. M. Simpsona a W. Fentona (10, 14, 20, 24, 34). TD není překonaným problémem ani dnes v době atypických antipsychotik. Představuje pro psychiatry a zejména pro pacienty nepřijatelnou, zdolnou a ne vždy uspokojivě vyřešenou komplikaci. Může negativně ovlivnit compliance, přispívat k sociálnímu vyřazení a k nelichotivému hodnocení jinak prospěšné farmakologické léčby (26). Přesné odhady rizika TD je obtížné získat a mohou být zavádějící z několika důvodů. Odhady prevalence jsou založeny na procentech populace, která je postižena v daném časovém momentu, a proto mohou široce kolísat. Zjištěné údaje o prevalenci TD jsou obvykle založeny na velkém počtu jedinců sledovaných v konkrétním klinickém zařízení v určitém čase, kteří měli abnormální pohyby, jež je možno připsat léčbě antipsychotiky (22, 23). Dále při sro-

vnání prevalencí se často nedaří rozlišovat mezi rizikovými faktory (např. ženské pohlaví, věk, diabetes mellitus) a prediktivními faktory (časné extrapyramidové symptomy, trvání expozice antipsychotické léčbě, celková dávka aplikovaného léku). Věk je proměnnou nejpevněji se vztahující k nárůstu prevalence TD (30). Některé nevysvětlené predisponující faktory také přispívají k riziku rozvoje TD. Mezi pacienty přijímajícími ekvivalentní množství antipsychotika se u některých rozvíjí TD, zatímco u jiných ne. Klinické rozdíly se mohou odrážet ve vulnerabilitě k TD, např. pravděpodobně náchylnější jsou nepsycho- tičtí pacienti léčení antipsychotiky z jiných důvodů, zejména pro afektivní poruchu. Pacienti, kteří nikdy nedostali antipsychotika, ale mají abnormální pohyby nevztahující se k léčbě, mohou být považováni za falešně pozitivní. Mnoho pacientů je vyšetřováno až po obdržení antipsychotické medikace. Někteří z nich nemohou prokázat přítomnost TD a mohli by být považováni za falešně negativní. V literatuře se nejčastěji udává prevalence poruchy 15–20 %, přičemž většina sledování potvrzuje nárůst prevalence s věkem (3, 7, 15). Vzhledem k výskytu asi 4–5 % nerozpoznaných spontánních dyskinez je reálný odhad průměrné prevalence TD kolem 15 % (13, 21).

Práce zabývající se vztahem mezi akatizí a následným vznikem dyskineze (2, 23, 34) zmiňují skutečnost, že tardivní symptomatologie může vzniknout buď při léčbě či po jejím odnětí, tyto představy jsou částečně shodné pro akatizii i dyskinezi. Mimovolní pohyby diagnostikované jako „tardivní dyskineze“ mohou vznikat buď v průběhu kontinuální expozice antipsychotikům nebo v bezprostředním období po jejím přerušení, či po redukcí dávek. Eventuálně se porucha vzniká již při léčbě

může po jejím skončení nebo po redukci dávky zhoršit. Přesný vztah mezi těmito dvěma způsoby je však nejasný (18).

Je logické předpokládat, že mimovolní pohyby vzniklé při přerušení antipsychotické (či antidopaminergní) medikace pravděpodobně odrážejí mírnější nebo prognosticky příznivější patofyziologii. V souladu s tím je i skutečnost, že dyskineze vzniklé po odnětí jsou lépe řešitelné. Byl vysloven i názor (29), že dyskineze, které se stávají zřetelnými při odnětí léku, prostě reprezentují mírnější nebo časnější formu toho, co by nastalo u trvalé expozice.

Kumulativní efekt je dalším faktorem, který je uváděn jako rizikový pro vznik TD (1, 15). Je předmětem diskuse, zda bude mít stejné opodstatnění jako v éře A1G. Dostupná data hovoří o kumulaci s odstupem 5 let (0, 5, 10, 15), což jsou pro běžné studie příliš dlouhé intervaly.

## Cíle

Cílem klinického sledování bylo:

- stanovit riziko vzniku TD u nemocných s psychózami „neorganického původu“ léčených A2G
- porovnat rizika vzniku TD při léčbě A1G a A2G
- určit, zda jsou „věk nad 60 let“ a „ženské pohlaví“ rizikovými faktory pro vznik TD při léčbě pomocí A2G.

## Metodika

Soubor klinicky sledovaných nemocných tvořili hospitalizovaní i ambulantní pacienti Psychiatrické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc. Sledování probíhalo kontinuálně, pacienti byli zařazováni postupně v období od března 2002 do února 2005. Obě skupiny léčených pacientů, tj. léčených A1G i A2G, byly vnitřní strukturou srovnatelné vzhledem k délce terapie, která předcházela zahájení sledování pro účely tohoto klinického sledování. Vstupní, vylučovací vstupní a vylučovací kritéria v průběhu sledování jsou uvedeny v tabulce 1.

Mezi sledovanými antipsychotiky ze skupiny A1G byly: flufenazin (N05AB02), flupentixol (N05AF01), haloperidol (N05AD01), chlorpromazin (N05AF03), levomepromazin (N05AA02), perfenazin (N05AB03) a zykloperithol (N05AF05); mezi farmaky ze skupiny A2G byly olanzapin (N05AH03), quetiapin (N05AH04), risperidon (N05AX08) a klopazin (N05AH02).

Hodnocení projevů TD bylo prováděno formou ambulantních kontrol. Pacienti byli vyšetřováni iniciálně – při zařazení do klinického sledování a následně s odstupem šesti a dvanácti měsíců. K hodnocení pacientů byly při vyšetřeních použity „Stupnice pro hodnocení mimovolních abnormálních pohybů – Ab-

**Tabulka 1. Vstupní kritéria**

### Vstupní kritéria (pro zařazení musí platit všechna kritéria současně)

1. Pacient v době zařazení starší 18 let.
2. Iniciální nepřítomnost projevů TD.
- 3A. Léčba antipsychotikem A1G – zahájená nebo již probíhající – (maximálně však 5 let) nebo
- 3B. Léčba antipsychotikem A2G – zahájená nebo již probíhající – (maximálně však 5 let).
4. Léčba antipsychotikem pro onemocnění z diagnostického okruhu F 20 (schizofrenie), F 22 (trvalá porucha s bludy), F 23 (akutní psychotická porucha), F 25 (schizoafektivní porucha).
5. Písemný informovaný souhlas pacienta s ambulantní nebo hospitalizační péčí.

### Vylučovací kritéria vstupní (pro vyloučení musí být platné aspoň jedno kritérium)

1. Přítomnost další duševní poruchy – mentální retardace, abúzus a závislosti na návykových látkách a alkoholu.
2. Nestabilní tělesný stav, závažná tělesná choroba.
3. Přítomnost neurologického onemocnění, jež by mohlo imitovat nebo zhoršovat projevy TD.
4. Léčba více antipsychotiky současně.

### Vylučovací kritéria průběžná (pro vyloučení musí být platné aspoň jedno kritérium)

1. Změna terapeutické strategie (změna antipsychotika, převedení na kombinaci antipsychotik).
2. Závažné interkurentní onemocnění.
3. Vyjádření nesouhlasu pacienta s další psychiatrickou péčí.
4. Špatná compliance.

**Tabulka 2. Data o souboru pacientů**

|                                                     |           |             |
|-----------------------------------------------------|-----------|-------------|
| Celkem iniciálně zařazeno                           | 98        | osob        |
| <b>Celkem dokončilo cyklus klinického sledování</b> | <b>92</b> | <b>osob</b> |
| z toho muži                                         | 39        | (42,4 %)    |
| ženy                                                | 53        | (57,6 %)    |
| <b>Věk</b>                                          |           |             |
| střední hodnota                                     | 53,4      | let         |
| medián                                              | 51,0      | let         |
| směrodatná odchylka                                 | 17,1      | let         |
| minimum – maximum                                   | 19,0–82,0 | let         |
| osoby <60 let                                       | 52        | (56,5 %)    |
| ≥ 60 let                                            | 40        | (43,5 %)    |

normal Involuntary Movement Scale (AIMS)“ a „Schooler-Kaneova kritéria pro tardivní dyskinezi“.

K popisu souboru pacientů a vyhodnocení primárních dat bylo použito základních statistických funkcí (střední hodnota, směrodatná odchylka, medián, minimum, maximum). Pro posouzení a statistické vyhodnocení pracovních hypotéz bylo použito srovnávacích intervalových indexů, frekvenční analýzy, kvantilové analýzy distribuční funkce, Pearsonova  $\chi^2$ -testu, párového t-testu a korelační analýzy s použitím Pearsonova korelačního koeficientu.

## Výsledky

Do klinického sledování bylo zařazeno a iniciálně vyšetřeno celkem 98 pacientů, z toho 41 mužů (41,8 %) a 57 žen (58,2 %). Během kontroly po šesti měsících nebyl vyřazen žádný pacient. Celý dvanáctiměsíční cyklus sledování dokončilo celkem 92 pacientů (93,8 %), z toho 39 mužů (42,4 %) a 53 žen (57,9 %). Celkem 6 pacientů (6,1 %) bylo z klinického sledování vyřazeno. Důvodem

pro vyřazení z klinického sledování bylo nasazení (změna) antipsychotika (4 pacienti; 4,1 %) a špatná compliance – konkrétně opakované vysazování medikace (1 pacient; 1 %). Jeden pacient v průběhu klinického sledování zemřel (1 %). Příčina smrti tohoto pacienta nesouvisela s průběhem a medikací v rámci tohoto klinického sledování. Základní data o souboru pacientů zařazených do klinického sledování jsou uvedena v tabulce 2.

Iniciálně bylo celkem 35 pacientů (35,7 %) léčeno A1G a celkem 63 pacientů (64,3 %) bylo léčeno A2G. Dvanáctiměsíční cyklus sledování dokončilo celkem 33 pacientů (35,9 %) léčených A1G a celkem 59 pacientů (64,1 %) léčených A2G.

Ve skupině iniciálně léčených A2G bylo léčeno olanzapinem 18 pacientů (28,6 %), quetiapinem 12 (19,0 %), klopazinem 9 (14,3 %) a risperidonem 24 pacientů (38,1 %). Údaje o používaných průměrných denních dávkách jednotlivých farmak ze skupiny A2G jsou uvedeny v tabulce 3.

Frekvence výskytu projevů TD po dokončení šesti-, resp. dvanáctiměsíčního intervalu

**Tabulka 3. Průměrné dávky jednotlivých farmak ze skupiny A2G**

| Antipsychotikum | Průměrná dávka antipsychotika [mg] |
|-----------------|------------------------------------|
| Olanzapin       | 9,7                                |
| Quetiapin       | 317,0                              |
| Risperidon      | 2,9                                |
| Klozapin        | 228,0                              |

**Tabulka 4. Frekvence výskytu projevů TD**

|               | A1G           |                | A2G           |                |
|---------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
|               | po 6 měsících | po 12 měsících | po 6 měsících | po 12 měsících |
| Výskyt TD     | 35 / 3        | 33 / 10        | 63 / 3        | 59 / 5         |
| Výskyt TD [%] | 8,6           | 30,3           | 4,8           | 8,5            |

Poznámka: počet osob celkem / počet osob s projevy TD

**Tabulka 5. Doba expozice v měsících předcházejících klinickému sledování**

|                     | A1G    | A2G    |
|---------------------|--------|--------|
| střední hodnota     | 11,2   | 13,1   |
| medián              | 11     | 12     |
| směrodatná odchylka | 8,6    | 9,2    |
| minimum – maximum   | 0 – 30 | 0 – 40 |

**Tabulka 6. Frekvence výskytu projevů TD u pacientů starších, resp. mladších 60 let léčených A1G**

|         | A1G           |                |
|---------|---------------|----------------|
|         | po 6 měsících | po 12 měsících |
| <60 let | 16 / 1        | 16 / 4         |
| ≥60 let | 19 / 2        | 17 / 6         |
| Celkem  | 35 / 3        | 33 / 10        |

Poznámka: počet osob celkem / počet osob s projevy TD

**Tabulka 7. Frekvence výskytu projevů TD u pacientů starších, resp. mladších 60 let léčených A2G**

|         | A2G           |                |
|---------|---------------|----------------|
|         | po 6 měsících | po 12 měsících |
| <60 let | 39 / 1        | 36 / 1         |
| ≥60 let | 24 / 2        | 23 / 4         |
| Celkem  | 63 / 3        | 59 / 5         |

Poznámka: počet osob celkem / počet osob s projevy TD

sledování u jednotlivých skupin farmak A1G a A2G uvádí tabulka 4.

Z dat uvedených v tabulce 4 vyplývá, že index A1G/A2G rizika nárůstu výskytu projevů TD po šesti měsících sledování je 1,79 a index A1G/A2G výskytu stejných projevů po dvanácti měsících sledování je 3,56. Z uvedeného vyplývá významně vyšší riziko přítomnosti projevů TD při použití A1G než při použití A2G (srovnávací intervalové indexy; Pearsonův  $\chi^2 = 4,22$ ;  $p = 0,05$ ).

Pro řádné srovnání rizika vzniku TD při použití A1G a A2G a potvrzení, resp. vyvrácení pracovní hypotézy „Riziko vzniku TD je při použití A2G menší než při použití A1G“, je však nutné zahrnout do srovnávacího výpočtu dobu expozice uvedeným skupinám farmak u jednotlivých pacientů, a to

ještě před započítáním ročního klinického sledování, které bylo prakticky pouze „roční sondou“ do výskytu příznaků TD u každého jednotlivého pacienta. Tabulka 5 uvádí dobu, po kterou byli pacienti v jednotlivých skupinách vystaveni léčbě příslušnými farmaky.

Z dat uvedených v tabulce 5 plyne shoda v dobách expozic u skupin pacientů vystavených působení A1G, resp. A2G. Tato shoda umožňuje vzájemné srovnání obou skupin z hlediska rizik výskytu TD.

Relativně nízká střední hodnota ve skupině pacientů exponovaných A1G (11,2 měsíce), stejně jako relativně nízká maximální hodnota v této skupině (30 měsíců) je zapříčiněna primárním výběrem dat, resp. omezujícím vstup-

ním kritériem, jež předem vylučuje všechny pacienty, kteří byli léčeni déle než 60 měsíců, nebo ty z nich, u nichž byly registrovány příznaky TD před započítáním tohoto klinického sledování.

Vyjádření časového rozložení výskytu projevů TD umožňuje srovnat rizika, která s sebou použití obou skupin farmak přináší. Nejpozději do 19 měsíců měla příznaky TD právě polovina pacientů, u nichž se příznaky vyskytly; 95 % z této skupiny pacientů mělo příznaky TD nejpozději do 32 měsíců. Nejpozději do 25 měsíců měla příznaky TD právě polovina pacientů, u nichž se příznaky vyskytly; 95 % z této skupiny pacientů mělo příznaky TD nejpozději do 42 měsíců.

Srovnání 50 %, resp. 95 % kvantilů potvrzuje hypotézu, že nástup příznaků TD je při použití farmak ze skupiny A2G nejen méně frekventní, ale že je zároveň i pozdější, než při použití farmak ze skupiny A1G, tj. tato skupina farmak je z hlediska vedlejších účinků více riziková. Rozdíl v 50 % kvantilech činí 6 měsíců, v 95 % kvantilech 10 měsíců, vše s přihlédnutím k vysokým indexům relativních četností výskytu A1G/A2G (1,79; resp. 3,56).

Součástí klinického sledování bylo rozdělení pacientů do dvou skupin podle metrického znaku „věk“, ke kterým pacienti náleželi v okamžiku prvního vyšetření pro účely tohoto sledování. Data o frekvenci výskytu projevů TD získaná od pacientů starších, resp. mladších 60 let léčených A1G ukazuje tabulka 6.

Z tabulky 6 plyne, že index výskytu příznaků TD sk. ≥60 / sk. <60 po šesti měsících sledování je 1,67 a tentýž index po dvanácti měsících sledování je 1,41. Z uvedeného vyplývá, že v obou po sobě jdoucích časových hodnoceních je sk. ≥60 léčená A1G rizikovější, co se výskytu příznaků TD týče. S použitím relativních parametrů lze potvrdit významně vyšší přítomnost projevů TD ve skupině pacientů starších 60 let léčených A1G ( $\chi^2 = 4,5$ ;  $p = 0,0339$ ).

Data získaná o frekvenci výskytu projevů TD u pacientů starších, resp. mladších 60 let léčených A2G ukazuje tabulka 7.

Z tabulky 7 plyne, že index výskytu příznaků TD sk. ≥60 / sk. <60 po šesti měsících sledování je 3,19 a tentýž index po dvanácti měsících sledování je 6,21. Z uvedeného vyplývá, že v obou po sobě jdoucích časových hodnoceních je sk. ≥60 léčená A2G rizikovější, co se výskytu příznaků TD týče. S použitím relativních parametrů lze potvrdit významně vyšší přítomnost projevů TD ve skupině pacientů starších 60 let léčených A2G ( $\chi^2 = 6,79$ ;  $p = 0,0084$ ). Z výše uvedeného a z vypočteného Pearsonova korelačního koeficientu pro obě párové skupiny hodnot (0,874; 0,911) plyne, že pracovní hypotéza „věk je rizikovým

Tabulka 8. Frekvence výskytu projevů TD u žen a u mužů léčených A1G

|        | A1G           |                |
|--------|---------------|----------------|
|        | po 6 měsících | po 12 měsících |
| Muži   | 14 / 1        | 14 / 3         |
| Ženy   | 21 / 2        | 19 / 7         |
| Celkem | 35 / 3        | 33 / 10        |

Poznámka: počet osob celkem / počet osob s projevy TD

Tabulka 9. Frekvence výskytu projevů TD u žen a u mužů léčených A2G

|        | A2G           |                |
|--------|---------------|----------------|
|        | po 6 měsících | po 12 měsících |
| muži   | 27 / 2        | 25 / 2         |
| ženy   | 36 / 1        | 34 / 3         |
| Celkem | 63 / 3        | 59 / 5         |

Poznámka: počet osob celkem / počet osob s projevy TD

Tabulka 10. Frekvence výskytu projevů TD při léčbě A1G

|              | A1G           |        |                |        |
|--------------|---------------|--------|----------------|--------|
|              | po 6 měsících |        | po 12 měsících |        |
| muži <60 let | 9 / 0         | 14 / 1 | 9 / 1          | 14 / 3 |
| muži ≥60 let | 5 / 1         |        | 5 / 2          |        |
| ženy <60 let | 7 / 1         | 21 / 2 | 7 / 3          | 19 / 7 |
| ženy ≥60 let | 14 / 1        |        | 12 / 4         |        |

Poznámka: počet osob celkem / počet osob s projevy TD

Tabulka 11. Frekvence výskytu projevů TD při léčbě A2G

|              | A2G           |        |                |        |
|--------------|---------------|--------|----------------|--------|
|              | po 6 měsících |        | po 12 měsících |        |
| muži <60 let | 19 / 0        | 27 / 2 | 18 / 0         | 25 / 2 |
| muži ≥60 let | 8 / 2         |        | 7 / 2          |        |
| ženy <60 let | 20 / 1        | 36 / 1 | 18 / 1         | 34 / 3 |
| ženy ≥60 let | 16 / 0        |        | 16 / 2         |        |

Poznámka: počet osob celkem / počet osob s projevy TD

**faktorem pro vznik TD při léčbě A1G i A2G**“ je platná.

Součástí klinického sledování bylo rozdělení pacientů do dvou skupin podle kategoriálního znaku „pohlaví“. Data o frekvenci výskytu projevů TD u žen a u mužů léčených A1G ukazuje tabulka 8.

Z tabulky 8 vyplývá, že index výskytu příznaků TD sk. ženy / sk. muži po šesti měsících sledování je 1,34; po dvanácti měsících je 1,72. Z toho plyne, že v obou po sobě jdoucích časových hodnoceních je sk. ženy léčená A1G rizikovější, co se výskytu příznaků TD týče. S použitím relativních parametrů lze potvrdit významně vyšší přítomnost projevů TD ve skupině žen léčených A1G ( $\chi^2=7,2$ ;  $p=0,0074$ ).

Data získaná o frekvenci výskytu projevů TD u žen a u mužů léčených A2G ukazuje tabulka 9.

Z tabulky 9 plyne, že index výskytu příznaků TD sk. ženy / sk. muži po šesti měsících sledování je sice 0,38, ale tentýž index po dvanácti měsících sledování je již 1,1. Z uvedeného

ho vyplývá, že z dat zjištěných během klinického sledování lze ženské pohlaví při léčbě A2G považovat za rizikový faktor co se výskytu příznaků TD týče až po dvanáctiměsíční expozici farmaky z této skupiny. Uvedené zjištění nelze věrohodně statisticky potvrdit, ale ani vyvrátit. S použitím relativních parametrů lze odhadnout (opět nikoliv statisticky potvrdit) vyšší přítomnost projevů TD ve skupině pacientů ženského pohlaví léčených A2G sledovaných po dvanácti měsících. Z výše uvedeného a z vypočteného Pearsonova korelačního koeficientu pro druhou párovou skupinu hodnot (0,787) plyne, že pracovní hypotéza „**ženské pohlaví je rizikovým faktorem pro vznik TD při léčbě A1G i A2G**“ je platná jen s platností pro prodloužený interval dvanáctiměsíční expozice, a to v obou skupinách sledovaných farmak.

Tabulky 10 a 11 uvádějí frekvence projevů TD při léčbě A1G, resp. A2G, s uvedením kombinací údajů pro metrický znak „věk“ a kategoriální znak „pohlaví“.

V tabulkách 10 a 11 jsou potvrzením vyznačeny ty kategorie obou testovaných znaků, které lze z hlediska výskytu příznaků TD považovat za rizikové. Ze srovnání těchto vyznačených parametrů a z jejich potvrzeného významu pro vznik příznaků TD v předchozím textu lze párovým t-testem dvou výběrů potvrdit, že u diskutovaných rizikových skupin je riziko ve skupinách A2G vždy nižší než ve skupinách léčených A1G ( $\sigma=0,8$  pro  $d=1$ ;  $p=0,05$ ). Z výše uvedeného lze konstatovat platnost pracovní hypotézy „**u rizikových pacientů vyvolávají A2G TD méně často než A1G**“.

## Diskuze

### Pracovní kritéria pro tardivní dyskineze

Kritéria, která jsou užívána k charakterizaci pohybové poruchy jako „tardivní“, jsou proměnlivá a nepřesvědčivá a mohou vytvářet překážku v interpretaci standardizovaných kritérií poruchy. V práci byla použita pracovní kritéria pro TD – Schooler-Kaneova, která obsahují minimální časové kritérium pro tříměsíční expozici. Toto schéma je v podstatě odvozeno empiricky a může být zpochybněno. Na druhé straně užití tohoto kritéria je hodnotné při zavedení určitého stupně standardizace a dovoluje spolehlivější srovnání mezi studii.

### Problém správného stanovení diagnózy

Neexistuje žádné laboratorní či jiné vyšetření, které by umožnilo klinickému lékaři stanovit diagnózu TD místo něj. Jak bylo zmíněno, koncept je epidemiologickou jednotkou a diagnóza zůstává na užití pravděpodobnosti. Je velmi pravděpodobné, že antipsychotická medikace přispívá ke klinické prezentaci, a pokud tomu tak je, jsme si dostatečně jistí, abychom tento názor prezentovali pomocí inference naší diagnózy? Významným krokem ve stanovení rozumné úrovně pravděpodobnosti je přehled psychiatrických diagnóz. Je známo, že řada organických poruch se může prezentovat schizofreniformní symptomatologií, často roky před vznikem fyzických známek, a u některých jsou mimovolní pohyby jejich nedílnou součástí (Huntingtonova chorea). V takových případech může přednostní užití antipsychotik následkem jejich supresního účinku opravdu oddálit nástup mimovolních pohybů, zatímco jejich rozvoj či zhoršení po snížení medikace nebo jejím vysazení upevní názor, že jejich vznik opravdu souvisí s léky (19).

### Vztah jednotlivých diagnóz a rozdílná rizika vzniku dyskinezi

Do sledovaného souboru byli zařazeni pacienti, kteří trpěli psychotickým onemocněním,



tedy ti, u nichž byla stanovena diagnóza psychotického okruhu tj. s jednoznačnými psychotickým fenomény typu poruchy vnímání, myšlení, ztráty kontaktu s realitou aj. Vyloučení byli ti, kterým byla antipsychotika podávána z důvodů jiných – pro stabilizaci nálady, k úpravě insomnie, pro pokus o redukci nepříznivých osobnostních rysů. Jak již bylo výše uvedeno, samo psychotické onemocnění může vést ke vzniku dyskineze spontánní (zvláště mladší pacienti s akutně vzniklou psychotickou poruchou) a tento fakt může zkreslit počty vzniklých TD na základě léčby A1G nebo A2G.

### Ženské pohlaví jako rizikový faktor pro vznik TD

Ženské pohlaví se podle našich výsledků neukazuje jako rizikový faktor pro vznik TD. Existuje několik studií, u kterých se TD jeví běžnější u žen (3, 7). Dle dříve shromážděných údajů je poměr ženy:muži 1,6:1. Byly také publikovány některé teorie předpokládající zvýšení citlivosti dopaminergního systému účinkem cirkulujících estrogenů (1, 14). Na druhou stranu někteří autoři namítají, že se může jednat o zdánlivou shodu. Převaha žen byla rozhodně opakovaným, i když ne univerzálním zjištěním dřívějších studií, které byly rozsáhle prováděny u dlouhodobě hospitalizovaných pacientů. Také vzorky mají tendenci skládat se z většího podílu žen, které jsou v průměru starší než muži (23, 30).

Zajímavé pozorování pak obvykle málo komentované je, že schizofrenie u žen se jeví obtížněji léčitelná než u mužů. Příčiny tohoto pozorování ale nejsou probádány a je nejisté, zda toto zjištění platí i dnes.

### Věk jako rizikový faktor pro vznik TD

Věk je nejshodněji opakovaným rizikovým faktorem v incidenčních studiích. U mladých dospělých bývá roční kumulativní incidence tardivní dyskinezi referována mezi 4–5%. Ve studiích, které se zaměřily specificky na starší jedince, jsou odhady incidence 5 až 6krát vyšší. Jeste a kol. (21) v jedné studii zjistili kumulativní 1roční incidenci tardivní dyskinezi 29 % mezi staršími pacienty (průměrný věk 65 let), zatímco Kane a kol. (22) u mladších nemocných zjistili jednorocní kumulativní incidenci 5%. Za dva roky byla tato hodnota 50% u starších nemocných a 10% u mladších, respektive 63% a 15% za 3 roky. Podle našeho sledování je věk rizikovým faktorem pro vznik TD u skupiny pacientů léčených A1G i A2G, nicméně při léčbě A2G je riziko vzniku TD signifikantně nižší. Otázka náchylnosti starších pacientů ke vzniku TD nebyla zatím uspokojivě vysvětlena. Významnou roli hrají pravděpodobně změny farmakokinetické, změny distribučního objemu (v závislosti

na celkovém zvyšování podílu tukové tkáně v těle) aj. (30).

### Rizika TD u A2G

Kane a kolegové (22) uskutečnili jednoletou studii výskytu TD spojené s clozapinem u 28 pacientů s diagnózou schizofrenie či schizofrenie s afektivní poruchou. Údaje skupiny léčené clozapinem byly srovnány s údaji pacientů léčených A1G (N=409). V klozapinové skupině obdrželi pouze 2 pacienti charakteristiku mírné TD.

Jeste (23) sledoval riziko perzistující TD u pacientů léčených risperidonem. Celkem 330 pacientů bylo léčeno 0,5–2 mg risperidonu denně. Byla nalezena 2,6% kumulativní roční incidence perzistentní TD mezi 133 pacienty, kteří studii dokončili. Kumulativní incidence perzistentní TD v dávkovém rozmezí 0,75–1,5 mg risperidonu byla pouze kolem 1%.

Nedávná studie (20) zkoumala kumulativní roční incidenci perzistentní TD při léčbě quetiapinem u 85 pacientů. Roční incidence perzistentní tardivní dyskineze pacientů byla menší než 3%.

Dle studie Jesteho a kol (20), která porovnávala riziko vzniku TD u pacientů léčených olanzapinem s pacienty léčenými haloperidolem, bylo celkové relativní riziko vzniku TD v prvním roce 0,52% u olanzapinu a 7,45% u haloperidolu, poměrný rizikový kvocient byl 11,86. Během prvního roku léčby je riziko vzniku TD u pacientů léčených olanzapinem oproti pacientům užívajících haloperidol s velkou pravděpodobností nižší než jedna desetina. V průběhu tří let pozorování je odhadované každoroční riziko vzniku TD, jež by se vyskytla během léčby olanzapinem, menší než 1%.

Výsledky našeho sledování potvrzují fakt, že nástup příznaků TD je při použití farmak ze skupiny A2G nejen méně frekventní, ale že je zároveň i pozdější než při použití farmak ze skupiny A1G, tj. tato skupina farmak je z hlediska vedlejších účinků více riziková. Vzhledem k menší velikosti souboru nebyla atypická antipsychotika posuzována jednotlivě, ale byla hodnocena celá skupina A2G. Autoři se domnívají, že toto „shrnutí“ do A2G skupiny je možné, i když může být předmětem námitek. Na druhé straně, tato farmaka splňují obecná kritéria pro zařazení mezi „atypická antipsychotika“, tudíž lze předpokládat jistou homogenitu celé skupiny. Výsledky sledování jsou ve shodě s dříve publikovanými pracemi, které referují, že riziko vzniku TD při léčbě A2G se pohybuje na 10–20% úrovni rizika při léčbě pomocí A1G.

### Dávky antipsychotik

Mnozí autoři (2, 8, 9) mezi rizikové faktory pro vznik TD uvádějí na jednom z prvních míst dávku antipsychotika ať v jednorázových,

nebo kumulovaných formách. Je zřejmé, že „závažnější onemocnění“ psychotického charakteru bude asi vyžadovat vyšší dávky antipsychotik než např. „pouhá redukce“ symptomů u onemocnění, kde jsou antipsychotika empiricky doporučenou léčbou. Předkládaná práce dávky antipsychotik nezohledňuje, neboť by nebylo možné podle tohoto kritéria získaný soubor náležitě statisticky vyhodnotit. Navíc u řady pacientů docházelo k titraci, resp. úpravě dávky, což by další interpretaci dále komplikovalo.

### Míra antipsychotického potenciálu

V minulé éře A1G někteří autoři (5, 6, 16) zdůrazňovali rozdíly rizika pro vznik abnormálních pohybů v závislosti na tzv. „antipsychotickém potenciálu“. Mělo to své opodstatnění, jelikož rozdělení A1G na sedativní a incizivní bylo do jisté míry přesné a odráželo „sílu“ té či oné skupiny potlačovat pozitivní psychotické příznaky. V mnoha sledováních se užívalo přepočtu na chlorpromazinový ekvivalent ve snaze sjednotit resp. utřídit soubory s ohledem na dávkování a vyhnout se pozdější složitější interpretaci.

V průběhu let se tato potřeba stanovovat ekvivalenty dávek stávala méně aktuální. V moderních pracích (17, 35) se s použitím chlorpromazinového efektu již nesetkáváme, zejména proto, že terapeutický efekt atypických antipsychotik nespočívá pouze v potlačení pozitivní symptomatologie, ale zejména v úpravě symptomatologie negativní, a tento efekt není vždy v přímé úměře k jejich dávkování (9).

### Závěr

S použitím definovaných kritérií pro tardivní dyskineze byla stanovena rizika vzniku TD při použití atypických antipsychotik u dvou rizikových skupin pacientů, které jsou pro vznik veškeré extrapyramidové symptomatologie náchylnější (ženy a pacienti starší 60 let). Pokud se ve sledovaných souborech projevy TD vyskytly, byly poprvé zaznamenány nejdříve po šestiměsíčním užívání, ne dříve, neměly tendenci k úpravě či spontánní remisi, jejich tíže nepřekročila 3 body Schooler-Kaneových kritérií, predilekčním místem jejich projevů byla orofaciální oblast. Výsledky jsou ve shodě s předpokladem, že **riziko vzniku TD při léčbě A2G je na 10–20% úrovni oproti riziku při léčbě pomocí A1G. Tento závěr platí i pro rizikové skupiny pacientů, kde se podle současných poznatků pohybuje míra rizika při léčbě pomocí A1G mezi 22–50%.** Rizikovou skupinou pro vznik TD jsou pacienti starší 60 let, bez ohledu na pohlaví. Naopak **pohlaví se podle získaných výsledků neukazuje jako rizikový faktor** pro vznik tardivní extrapyramidové symptomatologie.

## Literatura

- Basile VS, Masellis M, Badri F, Paterson AD, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Macciardi F, Kennedy JL. Association of the Msc1 polymorphism of the dopamine D3-receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 17–27.
- Bell RCH, Smith RC. Tardive dyskinesia: characterisation and prevalence in a statewide system. *J Clin Psychiatry* 1998; 39: 39–47.
- Bergen J, Kitchin R, Berry C. Predictors of course tardive dyskinesia in patients receiving neuroleptics. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 580–594.
- Bleuler, E. *Dementia praecox or the Group of Schizophrenia*, New York, Ny: International Universities Press; 1950
- Casey, DE. Tardive dyskinesia: animal models. *Psychopharmacological Bulletin* 1984; 20: 376–379.
- Casey, DE. Spontaneous and tardive dyskinesia: Clinical and laboratory studies. *Journal of Clinical Psychiatry* 1985; 46–47.
- Češková 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* 1990; 86: 269–274.
- Dose M. Recognition and management of acute neuroleptic-induced extrapyramidal motor and mental syndromes. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33 (Suppl 1):3–13.
- Faurbye A., Rash P. J., Peterson P.B., Brandborg G. & Pekkenberg, G. Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1964; 40: 10–27.
- Fenton WS, Wyatt RJ, Mc Glashan TH. Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psych* 1994; 51: 483–486.
- Fish F. Leonards Classification of Schizophrenia. *J Ment Sci* 1958; 104: 943–947.
- Fukuzako H, Tominaga H, Izumi K, Kojia T, Nomoto M, Hokazomo Y, Kamei K, Fujii H, Fukuda T, Matsumoto K. Postural myoclonus associated with long-term administration of neuroleptics in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1116–1126.
- 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* 1994; 151: 836–841.
- Glazer WM. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000; 6(Suppl 4): 21–26.
- Gune LM, Andersson U, Bondenson U et al. Spontaneous chewing movements in rats during acute and chronic antipsychotic drug administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 25: 897–901.
- Gunne LM, Barany, S. Haloperidol-induced tardive dyskinesia in monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1976; 50: 237–240.
- Horáček J. Novel antipsychotics and extrapyramidal side effects. Theory and Reality. *Pharmacopsychiatry*, 2000; 33 /Suppl 1): 34–42.
- Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A et al. Factors related to tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*, 1979; 136: 79–82.
- Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A. Supersensitivity psychosis and tardive dyskinesia: a survey of schizophrenic outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22: 891–896.
- Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS et al. Risk of tardive dyskinesia in older patient: a prospective longitudinal study of 266 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 756–765.
- Jeste DV, Lacro JP, Palmer B et al. Incidence of tardive dyskinesia in early stages of low-dose treatment with typical neuroleptics in older patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 309–311.
- Kane JM Smith JM. Tardive dyskinesia Prevalence and risk factors. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 473–481.
- Kane JM, Woerner M, Borenstein M et al. Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22:54–258.
- Kerk PE, McElroy SL, Strakowski SM. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: (Suppl 6): 74–81.
- Kraepelin E. *Dementia praecox and Paraphrenia*, Edinburg, Scotland: E & S Livingstone, 1919.
- Krebs MO, Olie JP. Tardive dystonia induced by risperidone [letter]. *Canadian Journal of psychiatry* 1999; 44: 507–508.
- Látalová K, Pidman V, Bouček J. Tardivní dyskineze – klinický obraz a léčba. *Psychiatrie pro praxi* 2003; 6: 41–65.
- Maršálek M. Tardive drug-induced extrapyramidal syndromes. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33n(Suppl 1): 14–33.
- Maršálek M, Roth Z. Subtypes of tardive dyskinesia (Abstract). *Clin Neuropsychopharmacol* 1992; 15 (Suppl1): 268B.
- Morgenstern H, Glazer WM. Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medications. *Arch Gen Psych* 1993; 50: 723–733.
- Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psych* 1982; 39: 486–487.
- Schöneck M. Research diagnosis for tardive dyskinesia. *Archi Genl Psych* 1957; 39: 486–487.
- Sigwald J, Bouttier D, Raymond C, Piot C. Quatre cas de dyskinesie facio-bucco-linguo- masticatoire a evaluation prolongee secondaire a un traitement par les neuroleptiques. *revue Neurologique (Paris)*, 1959; 100: 751–755.
- Simpson GM, Angus JWS A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psych Scand* 1970; (Suppl 212): 11–19.
- Simpson GM, Jaffe ME. Reduction of tardive dystonia with olanzapin. *Am J Psych* 2000; 42: 852–900.