

A tardív szindrómák kezelési lehetőségei

Horváth Krisztina¹, Aschermann Zsuzsanna², Komoly Sámuel², Kovács Attila³, Kovács Norbert²

214

¹ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Pécs

² Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

³ Pécsi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, Pécs

Összefoglalás: Dopamin receptorblokkoló hatással rendelkező gyógyszerek által kiváltott tardív szindrómák heterogén megjelenésűek lehetnek. A tardív diszkinézia, disztónia, mioklonus, tourettizmus, tremor és akatízia kezelése egyaránt nehéz feladat elé állítja a pszichiátereket és a neurológusokat. A terápiás irányelvek kidolgozását jelentősen nehezíti, hogy számos, a klinikai gyakorlatban elterjedt kezelési módszer hatékonyságát nem vizsgálták randomizált és kontrollált vizsgálatokkal. Jelen összefoglaló közleményben a rendelkezésre álló irodalmi adatok és irányelvek alapján mutatjuk be az alkalmazható kezelési módokat.

A 2013-ban publikált American Academy of Neurology irányelve szerint a legtöbb evidencia a clonazepam, a ginkgo biloba, az amantadine és a tetrabenazine hatását igazolja a tardív szindrómák kezelése során. Annak ellenére, hogy a kiváltó ágens dózisének csökkentése vagy elhagyása, az atípusos antipszichotikumra történő váltás, illetve az antikolinergikum alkalmazása elterjedt klinikai gyakorlat a különböző tardív szindrómák kezelésében, hatásosságukat bizonyító randomizált, kontrollált vizsgálatok még hiányoznak. Ígéretes terápiás eszköznek tűnhet az E-vitamin, a levetiracetam, a propranolol, a botulinum-toxin és a mély agyi stimuláció alkalmazása.

Kulcsszavak: tardív diszkinézia; tardív disztónia; tetrabenazine; mély agyi stimuláció

Summary: Tardive syndromes associated with dopamine-receptor blocking agents have heterogeneous appearance. The treatment of tardive dyskinesia, dystonia, myoclonus, tourettism, tremor and akathisia is challenging for both psychiatrists and neurologists. Lack of randomized and controlled examinations for many routinely applied clinical therapeutic options make the development of clinical guidelines difficult. The present review article summarizes the available evidence for the treatment of tardive syndromes.

According to the treatment guideline published by the American Academy of Neurology in 2013, the usage of clonazepam, ginkgo biloba, amantadine and tetrabenazine has enough evidence to draw conclusions. Although the lowering or stopping the eliciting agent, changing to atypical antipsychotics, adding anticholinergics are widely used techniques, there are no convincing controlled studies available to support their efficacy. The usage of Vitamin E, levetiracetam, propranolol, botulinum toxin and deep brain stimulation may be promising treatment options in the futures.

Keywords: tardive dyskinesia; tardive dystonia; tetrabenazine; deep brain stimulation

Bevezetés

Gyógyszeres kezelés által kiváltott mozgászavarok, régebbi nevükön extrapiramidális tünetegyüttesek (Extrapiramidal symptoms, EPS), szerteágazó megjelenésűek lehetnek (1. táblázat). Annak ellenére, hogy a köztudatban szinte kizárólag csak a neuroleptikus gyógyszerek (dopamin-receptorblokkoló vegyületek, dopamine-receptor blocking agents, DRBA) alkalmazásával hozzák kapcsolatba, gyógyszeres kezelés által kiváltott mozgászavarokat számos egyéb gyógyszer típus alkalmazása is eredmé-

nyezhet. A tardív szindrómák (TSZ) nemcsak az életminőséget és a környezeti stigmát befolyásolják negatívan, hanem a betegek és a családjuk terápiás attitűdjét és a gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos hozzáállását is jelentősen ronthatják. Mivel jelentős betegpopulációt érintenek és a terápiás lehetőségek korlátozottak, ezért a tardív tünetek kezelése pszichiáterek és neurológusok számára jelentős kihívást jelent. Jelen összefoglaló közlemény megírásának alapötletét az American Academy of Neurology (AAN) 2013-ben megjelent kezelési irányelve adta (1).

1. táblázat

A tardív szindrómák fenomenológiája

Szindróma	Főbb jellegzetességek
Tardív diszkinézia	Klasszikus tardív diszkinézia: orofaciális és linguális megjelenés. Tardív diszkinéziának tekintjük a törzs, a nyak és a végtagok choreiform hiperkinézisét is. Leggyakrabban idősebbekben és nőkben fordul elő. Beszéd alatt az orofaciális hiperkinézisek csökkenhetnek. Sok esetben az enyhébb fokú tardív diszkinézia a beteget nem zavarja és a tardív tünetek jelenlétének nincs is tudatában.
Tardív disztónia	Akaratlan, repetitív mintázatot mutató kényszertartás. Megjelenése alapján lehet fokális, szegmენტális és generalizált. Leggyakrabban az arcot és a nyakat érinti, kisebb gyakorisággal a törzset és a felső végtagokat, míg a legkisebb valószínűséggel az alsó végtagokat. Fiatal férfiakban fordul elő leggyakrabban.
Tardív mioklonus	Leggyakrabban a felső végtagokat érinti. Antiepileptikumok, antibiotikumok, antidepresszívumok és antipszichotikumok használata gyakrabban okoz akut, mintsem tardív mioklonusokat.
Tardív tikk (tardív tourettizmus)	A Tourette-szindrómához hasonló megjelenésű lehet azzal a különbséggel, hogy idősebb korban jelentkezik és a beteg anamnézisében neuroleptikus kezelés is szerepel.
Tardív tremor	3–5 Hz frekvenciájú tremor, mely nemcsak nyugalmi, hanem poszturális és kinetikus megjelenésű is lehet. Tardív tremor szindróma csak akkor mondható ki, ha a betegnél parkinsonizmusra utaló egyéb tünet (rigor, hipo- és bradikinézia nem észlelhető).
Tardív sztereotípiá	Nem céltudatos mozgásmintázat, amit hosszabb ideig folyamatosan ismételt a beteg ugyanolyan módon. A mozgásmintázat gyakran disztraktibilis.
Tardív akatízia	Belső nyugtalanság érzése, mely megakadályozza, hogy nyugodtan egy helyben álljon vagy üljön a beteg. Pszeudoakatízia során hasonló mozgásjelenségeket észlelhetünk, mint tardív akatízia során, azonban a beteg nem számol be belső nyugtalanságról.
Tardív fájdalom	Ritka, ellentmondásos megjelenési forma. A beteg főleg az orális vagy a genitális területeken számol be krónikus fájdalomról vagy kellemetlen érzésekről. A tardív fájdalom kimondása akkor lehetséges, ha klinikailag disztónia vagy diszkinézia nem észlelhető (azaz nem tardív disztóniához tartozó fájdalomról van szó).
Gyógyszermegvonáskor megjelenő diszkinézia	Főleg gyermekekben vagy fiatal felnőttekben jelentkezik a tartós DRBA kezelés hirtelen leállításakor. Általában choreiform megjelenésű és a DRBA visszaállításakor javul, vagy teljesen megszűnik. Ha a diszkinézia néhány hét alatt teljesen megszűnik (és nem alakul át tardív diszkinéziává), akkor a gyógyszermegvonáskor megjelenő diszkinézia szindróma diagnózisa utólagosan felállítható.

215

A tardív szindrómák fogalma

A DSM-5 (2) szerint a gyógyszeres kezeléssel kiváltott tünetegyüttesek közé a neuroleptikumok mellékhatásaként megjelenő akut és tardív disztónia, akut és tardív diszkinézia, parkinsonizmus és akatízia sorolható. A DSM klasszifikáció alapján tardív diszkinéziának akkor hívjuk a gyógyszerek okozta hiperkinéziseket, ha:

- a nyelv, ajak, törzs, illetve a végtagok abnormális akaratlan mozgásai a neuroleptikumok alkalmazásával hozhatók összefüggésbe;
- az abnormális mozgásmintázat legalább 4 héten keresztül fennáll;
- az abnormális mozgásmintázat a neuroleptikus kezelés alatt, vagy a neuroleptikus ke-

zelés megvonását követő négy héten belül (depo készítményeknél 8 héten belül) alakul ki;

- legalább 3 hónapig (60 év feletti esetben legalább 1 hónapig) fennállt a neuroleptikum expozíció;
- egyéb organikus betegség nem feltételezhető a diszkinézia hátterében.

Annak ellenére, hogy a DSM definíciója az antipszichotikumokkal összefüggő tardív kórképek döntő részét lefedi, neurológiai szempontból e szindrómák tágabb értelmezése szükséges a kiváltó ok, az expozíciós idő és a megjelenő mozgásmintázat tekintetében.

A neurológia nézőpontjából nemcsak a neuroleptikumok (dopamin-receptorblokkoló ve-

gyületek), hanem számos egyéb gyógyszer típusok (pl. első generációs antihisztaminok, anti-epileptikumok) is képesek tardív mozgászavarokat előidézni (2. táblázat). Annak ellenére, hogy ezen gyógyszer csoportok alapvetően nem a dopamin-receptorokon fejtik ki a hatásukat, de a vér-agy gáton átjutva, valamilyen mértékben mégis interferálnak a dopaminerg pályarendszerekkel, így tardív szindrómákat okozhatnak.

Neurológiai szempontból a gyógyszeres kezelés időtartamát is flexibilisebben értelmezzük. Míg a pszichiátriai definíció szerint kizárólag hosszan tartó (>3 hónap, 60 év felettiéknél >1 hónap) expozíció szükséges ahhoz, hogy a megjelenő mozgászavarokat tardívnak minősítsük, addig ismerünk olyan eseteket is, ahol a kiváltó vegyület egyetlen adagja is képes volt hosszan tartó, vagyis „tardív” mozgászavart kiváltani (3, 4).

Az utóbbi időszakban a mozgászavarok fenomenológiai leírása és definíciói is jelentős átalakuláson mentek keresztül. Példaként említendő, hogy a Movement Disorders Society „diszkinézia” definíciója magában foglalja a choreiform hiperkinéziseket és a disztóniákat is. További nehézséget eredményez, hogy a tardív mozgászavarok esetében a különböző mozgáselemek (pl. chorea, disztónia, tremor) gyak-

ran egymással is kombinálódnak. A fenti megfontolások figyelembevételével született meg a tardív szindrómák neurológiai definíciója (5):

- gyógyszeres kezelés (nemcsak neuroleptikumok) által kiváltott, krónikusan fennálló mozgásformák;
- az abnormális mozgásmintázat magába foglalja a choreiform hiperkinéziseket (a korábban szorosan vett diszkinéziát), a disztóniát, az akatíziát, a blefarospaszmust, a tremort, a mioklónust és a tikkeket;
- leggyakrabban tartós, kumulatív gyógyszer-szedés a kiváltó ok (>3 hónap), ami egyaránt lehet folyamatos, vagy megszakításokkal tarkított, bizonyos esetekben azonban, akár egyetlen adag is képes lehet tardív tüneteket kiváltani.

A tardív szindrómák fenomenológiai megjelenése

A tardív szindrómák változatos megjelenésűek lehetnek és gyakran kombinálódnak. A tardív diszkinézia, akatízia, disztónia és tremor mellett a tardív tikk, mioklónus és tardív fájdalom (6) szindrómák kevésbé ismertek a társszaktmák művelői számára. A TSZ-k főbb típusait és jellemzőit az 1. táblázatban ismertetjük.

2. táblázat

A tardív szindrómákat kiváltani képes főbb gyógyszer csoportok

Gyógyszercsoport	Főbb képviselők
Típusos antipszichotikumok	haloperidol, droperidol, molindone, chlorpromazine, fluphenazine, pipotiazin, thiothixene, chlorprotixen
Atípusos antipszichotikumok	amisulpride, risperidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, clozapine, ziprazidone
Antikolinerg gyógyszerek	biperiden, benzhexol, procyclidine
Antidepresszívumok	MAO-gátló: phenelzine; SSRI: fluoxetine, sertraline; TCA: amitriptyline, imipramine, amoxapine
Antiemetikumok	metoclopramide, prochlorperazine
Antiepileptikumok	carbamazepine, ethosuximide, phenytoin
Antihisztaminok	chloropyraminediphenhydramine
Malária elleni gyógyszerek	chloroquine
Stimulánsok	methylphenidate, amphetamine
Parkinson-kór elleni gyógyszerek	bromocriptine, pergolide, ropinirole, pramipexole, rotigotine, levodopa
Anxiolitikumok	alprazolam
Kalcium-csatornablokkolók	flunarizine, cinnarizine

Sem neurológiai, sem pszichiátriai szempontból nem soroljuk a tardív szindrómák közé a gyakran észlelt gyógyszer-indukált parkinsonizmust, amit a gyors alternáló mozgások során jelentkező progresszív amplitúdócsökkenés (hipokinézia), a meglassultság (bradikinézia) és a rigoros izomtónus-fokozódás kombinációja jellemez. Mivel a DRBA elhagyását követően ez a mozgászavar az esetek többségében rövid idő alatt teljesen megszűnik, a „tardív parkinsonizmus” kifejezés megalapozott használata kérdéses.

A klinikai gyakorlatot tovább nehezíti az az új felismerés, hogy a neuroleptikus medikációban részesülő betegekben a klinikailag valószínű Parkinson-kór kialakulási aránya 3,2-szeresére nő a kontrollcsoporthoz képest (7).

A tardív szindrómák epidemiológiája

Annak ellenére, hogy a TSZ-k kialakulása leggyakrabban a szkizofréniában, a szkizoaffektív és a bipoláris zavarban tartósan alkalmazott antipszichotikum használatával hozható összefüggésbe, más betegpopulációban, egyéb gyógyszertípusok alkalmazása mellett is előfordulhat.

A nem neuroleptikum eredetű tardív szindrómák közül a neurológiai gyakorlatban – leggyakrabban az idősebb korosztályban – az antiemetikumként tartósan használt nagy potenciájú D2 receptor antagonistáknak, a metoclopramidnak, általában kiváltott tünetekkel találkozhatunk. A tardív szindrómák kialakulásában főbb szerepet játszó gyógyszer-csoportokat az 2. táblázatban mutatjuk be.

A tardív szindrómák pontos prevalenciájának és incidenciájának meghatározása nehéz, aminek számos oka van. Ilyen tényező a betegek hozzáállása, a tünetek gyakori ignorálása, a szimptomák súlyosságának változékonysága, illetve a gyógyszeres kezelés maszkoló hatása (8). A neuroleptikumokkal tartósan kezelt betegpopuláció 20–50%-ában fordulhat elő valamelyik TSZ. Az éves incidenciája 4–8%-ra becsülhető, miközben az ötéves kumulatív incidenciája akár a 25%-ot is elérheti (8). Az irodalmi adatok

alapján leggyakrabban az orofaciális tardív diszkinéziával, míg legritkábban, a tardív disztóniával találkozunk (9, 10).

A magasabb életkor, a női nem, az afroamerikai rassz, valamely major affektív zavar, diabetes mellitus, vagy demencia jelenléte, a nagyobb dózisu és hosszán tartó DRBA kezelés, illetve az anamnézisben szereplő korábbi agykárosodás jelentősen megnöveli a TSZ-k kialakulási valószínűségét. Azon betegek esetében, akiknél akut EPS jelentkezik, a TSZ-k is nagyobb eséllyel alakulnak ki (9, 10).

Mivel a D2-receptorok iránt kisebb affinitással rendelkeznek, az atípusos antipszichotikumok alkalmazásakor kevesebb TSZ megjelenését várhatnánk (11). Egyes vizsgálatok szerint az atípusos antipszichotikumok alkalmazása során 3,5-szer kisebb eséllyel alakul ki TSZ (12), azonban egy 30129 beteg anyagát feldolgozó metaanalízis szerint a típusos és az atípusos szerek mellett kialakuló TSZ incidenciájának különbség sokkal kisebb mértékűnek (5,5% vs. 39%) mutatkozott (13).

Az irodalmi adatok alapján az antidepresszív medikáció mellett kialakuló tardív szindrómák gyakorisága elérheti a 14%-ot, amit a klinikai gyakorlatban gyakran fel sem ismernek (14)!

A tardív szindrómák patomechanizmusa

Annak ellenére, hogy a TSZ-k patomechanizmusa kétféleképpen nem tisztázott, feltételezhető a központi idegrendszer dopamin receptorainak diszregulációja (15). A legtöbb elmélet szerint a neuroleptikumok okozta dopaminblokkád D2-receptorok up-regulációját és fokozott érzékenységét váltja ki, ami a striátumban a D1 és D2 receptorok által szabályozott körök egyensúlyának felbomlásához vezet (15–17). Újabb tanulmányok azonban a D2 receptorok szerepe mellett a D3, D4 és D5 receptorok diszregulációjára és a szinaptikus plaszticitás kóros szerepére is utalnak (18). Normál helyzetben a szinapszisok egyfajta „tanulási” folyamat alapján képesek a neurotranszmissziós folyamatokat erősíteni, vagy gyengíteni. A DRBA vegyületek

tartós D2 receptor blokkoló hatása maladaptív szinaptikus plaszticitáshoz vezet, ami a neuroleptikus kezelés felfüggesztését követően is fennmaradhat (18).

A dopaminrendszer kóroki szerepe mellett, TSZ-k kialakulásában a szerotonin és az adenzin-receptorok poliformizmusa is feltételezhető (19, 20). Bizonyos szerotonin receptorok (pl. 5-HT_{2A} és 5-HT_{2C}) gátolják a dopamin felszabadulást. Ezt támogatják azok a közlemények, amelyek szerint a markáns 5-HT_{2A/2C} antagonistá hatású clozapine és quetiapine – a többi típusos és atípusos antipszichotikumhoz képest – kisebb arányban vált ki TSZ-kat (11, 15).

A szkizofrénia és a tardív szindrómák családi halmozódása miatt számos farmakogenetikai vizsgálatot is végeztek. A D2 és D3 receptor polimorfizmusa mellett számos más gén, úgymint a szuperoxid-dismutase (21), a catekol-O-metiltranszferáz (COMT) (22) és az 5-HT_{2A} receptor géneinek polimorfizmusa is felelős lehet a TSZ-k kialakulásában. Farmakogenetikai vizsgálatok nemcsak a TSZ-khoz vezető polimorfizmusokat, hanem olyan konstellációkat is azonosítottak, amelyek a gyógyszeres kezelés hatékonyságát is befolyásolják. Érdekességként említhető, hogy az agyi eredetű neurotrofikus faktor (BDNF) egyik polimorfizmusának (Val66Met) jelenléte esetén a Gingko biloba hatékonyan enyhíti a TSZ-k tüneteit (23).

A tardív szindrómák vizsgálata

Neuroleptikus kezelés alkalmazása során a betegek rendszeres neurológiai vizsgálata javasolt, melyet a kezelés alkalmazása előtt és minden ellenőrzés során el kellene végezni (24). Mivel a tardív szindrómák tünetei szerteágazóak (25), a fizikális vizsgálatnak a beteg éberségére, meglassultságára, izomtónusára, mozgáskoordinációjára és járására is ki kell terjednie. Amennyiben demencia tüneteit észleljük, minden esetben a Huntington-kór és Wilson-kór kizárása javasolt. Tardív szindrómák esetében a koponya MR általában negatív, azonban az egyéb okok kizárásának elvégzése nagyon fontos: Huntington-kórban a nucleus caudatus atrofíája és

hiperintenzitása látható, Wilson-kórban a pallidális és mesencephalicus fémlerakódás és gliosis (óriás panda jel) vizualizálható. A TSZ-k súlyosságának objektív vizsgálatára leggyakrabban az AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale), illetve az ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) használható. Mivel az ESRS az összes tardív szindróma vizsgálatára alkalmas, ezért a hosszmetzeti követésre használhatóbbnak tűnik (24), ugyanis a tardív szindrómák egymással kombinálódhatnak és az idő előrehaladtával egymásba át is alakulhatnak.

A tardív szindrómák főbb kezelési lehetőségei

A gyógyszeres kezelés hatékonysága TSZ-ban gyakran nem kielégítő. A kezelési lehetőségeket számos jelenség komplikálja: ugyanazon vegyület képes bizonyos esetekben TSZ-t kiváltani, míg más esetekben a TSZ kezelésére is alkalmazható (pl. clozapine [26], biperiden). Logikus lépésnek tűnne, hogy ha egy vegyület TSZ-t okoz, akkor a vegyület elhagyása javítani fog a tüneteken. A klinikumban azonban nem ilyen egyszerű a helyzet: a kiváltó ágens dóziscsökkentése vagy elhagyása akár „megvonásos” mechanizmussal a TSZ súlyosságát növelheti, illetve a dózis emelése átmenetileg képes lehet az általa kiváltott mozgászavarok súlyosságát csökkenteni („maszkolás” mechanizmus) (1, 24, 26, 27).

A TSZ evidenciákon alapuló kezelését nehezíti, hogy kevés jól megszervezett, randomizált és kontrollált tanulmány áll rendelkezésünkre. A kezelési irányelvek döntő részben az empirikus klinikai gyakorlaton és a nyílt vizsgálatok eredményein alapulnak.

Primer prevenció

A tardív szindrómák egyik leghatékonyabb „kezelési” módja a primer prevenció: a lehető legkisebb hatékony dózisban a lehető legrövidebb ideig alkalmazzuk a TSZ-kat kiváltani képes gyógyszereket. Mivel az atípusos szerek valami-

vel kisebb mértékben váltanak ki TSZ-kat, amennyiben lehetséges, ezek preferálásával a TSZ-k egy része megelőzhető. Vannak olyan centrumok, ahol „profilaktikusan” a neuroleptikus kezelés mellé antikolinerg gyógyszereket is használnak. Mivel az antikolinerg gyógyszerek a beteg kognitív teljesítményét ronthatják (28) és primer prevenció hatásuk sem bizonyított, ezért ennek a kezelési stratégiának az alkalmazása nem ajánlott rutinszerűen.

Dopamin receptor-blokkoló gyógyszerek elhagyása

Amennyiben a betegnél valamely DRBA alkalmazása mellett tardívnak imponáló mozgászavar alakul ki, akkor logikus klinikai döntés a kiváltó ágens dózisának csökkentése, vagy lehetőség szerinti elhagyása. Ezt több szakmai irányelv javasolja is (2, 24). Kivitelezése főleg azokban az esetekben egyszerű feladat, ha nem neuroleptikus terápia, hanem pl. antiemetikum okozza a TSZ-t. Ezzel szemben az antipszichotikumok alkalmazása során megjelenő TSZ kezelésében a neuroleptikum dózisának csökkentése után a pszichotikus tünetek fellángolása és a TSZ-k átmeneti rosszabbodása is előfordulhat (29, 30). Egy 36 beteget felvonultató vizsgálat során a neuroleptikum leállítása oly mértékben fokozta a TSZ-k súlyosságát, hogy az esetek harmadában az eredeti antipszichotikus terápiát vissza kellett állítani (30). Klinikailag szintén ellentmondásosnak tűnik, hogy a kiváltó neuroleptikum dózisának emelése rövid távon a TSZ-t javíthatja. E jelenséget maszkolási hatásnak hívják (1, 24, 26, 27). A 2013-as AAN irányelvek szerint, az említett ellentmondások és a rendelkezésre álló tudományos evidenciák alapján nem lehet megmondani, hogy a TSZ megjelenésekor az antipszichotikum elhagyása, vagy dóziscsökkentése az előnyösebb (1).

Speciális eset, ha a tardív tünetegyüttes az antipszichotikum dóziscsökkentése, vagy elhagyása során jelenik meg. Ezek a megvonási TSZ-k elsősorban fiatal felnőttekben, vagy gyermekekben jelentkeznek, és az esetek többségében 1–2 hónap alatt spontán megszűnnek (24).

Atípusos antipszichotikumok alkalmazása

Mivel az atípusos antipszichotikumok mellett ritkábban jelennek meg tardív tünetek, ezért logikus az a klinikai döntés, hogy ha a tardív szindróma típusos (első generációs) neuroleptikum mellett jelentkezik, akkor atípusos szerre váltsunk. Legtöbb adat a clozapine (31–35) alkalmazására vonatkozik, azonban quetiapine (36–42) és risperidone (43–45) mellett is számos vizsgálati eredmény szól. Mivel csak nyílt vizsgálatok érhetőek el, és azok eredményei is ellentmondásosak, az AAN irányelv nem foglal állást követendő klinikai gyakorlatról (1).

Mivel az új generációs antipszichotikumok is okozhatnak – igaz sokkal ritkábban – tardív tüneteket, ugyanakkor el is maszkolhatják azokat, ezért alkalmazásuk nem javasolt a TSZ-k (pl. metoclopramid okozta diszkinézia) kezelésére (1). A rendelkezésekre álló evidenciák alapján a risperidone valószínűleg alkalmas lehet a TSZ-k tüneti kezelésére, de az általa kiváltott másodlagos parkinsonizmus miatt használata erre nem javasolt (1).

Clonazepam

A clonazepam hatékonyságát a tardív diszkinézia kezelésében egy 19 beteget magában foglaló randomizált és kontrollált vizsgálat igazolta (46). A clonazepam hosszú távú hatékonyságát azonban a tolerancia kialakulása csökkentheti (46), ezért gyakran kombinált kezelés részeként alkalmazzák tetrabenazine és/vagy clozapine (47–50) mellett. Clonazepam a tardív mioklonusok (51, 52) és tikk (53) kezelésében is hatékony lehet. Az AAN irányelvei szerint a clonazepam „valószínűleg hatékony” a TSZ-k kezelésében (B-szintű evidencia).

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba kivonatot tartalmazó termékeket a világon széles körben használják tinnitus, szédülékenység, enyhe kognitív zavar és cerebrovasculáris események megelőzése céljából.

Újabban szabadgyök-fogó hatását is leírták (54). Egy 157 szkizofrén betegen végzett duplavak, randomizált vizsgálat alapján napi 240 mg Ginkgo biloba, a betegek közel 53%-ában hatékonyan csökkentette tardív diszkinéziát (55), s ez a hatékonyság bizonyos genetikai polimorfizmustól is függ (23). A fentiek alapján az AAN irányelvek szerint a Ginkgo biloba napi 240 mg adagban, szkizofréniában „valószínűleg hatásos” (B-szintű evidencia) a TSZ-k kezelésében. Hatékonysága azonban más dózisban és más betegcsoporton kellőképpen még nem bizonyított.

A Ginkgo bilobát egy relatíve biztonságos, gyógynövény tartalmú gyógyszerként ismerjük, nagyobb dózisban valószínűleg trombocita-aggregáció gátló hatással is rendelkezik (56, 57). Ezért egyéb trombocita-aggregáció gátló szerrel adva fokozott vérzékenység lehetőségével kell számolni (56, 57).

Tetrabenazine

A tetrabenazine (TBZ) egy – az 1970-es évek óta elérhető – monoaminerg depletáló vegyület, ami a vezikuláris monoamin-transzporter 2-es típusát gátolja. A TBZ indikációs területébe tartozik a chorea, ballizmus, disztónia és egyéb hiperkinetikus mozgászavarok kezelése. Annak ellenére, hogy számos szakértői vélemény (58) szerint a TSZ-k terápiájában az egyik leghatékonyabb a tetrabenazine, és eddig 11 nyílt vizsgálat igazolta hatékonyságát, az AAN irányelvei szerint (kontrollált és kettősvak vizsgálatok hiánya miatt) csak „lehetséges hatékony” gyógyszernek sorolták be (C szintű evidencia) (1). A TBZ relatíve kevés mellékhatással rendelkezik (58). Mivel a félélet-ideje rövid és hatása reverzibilis, a dóziscsökkentés, vagy a kezelés teljes felfüggesztése hatására mellékhatásai hamar javulnak (58). A TBZ csak ritkán okoz tardív diszkinéziát (eddig egy esettanulmányt publikáltak – 59), azonban nemkívánatos hatásként parkinsonizmus, depresszió és szedáció jelentkezhet.

A TBZ hazai használatát jelentősen limitálja, hogy csak egyedi engedélyeztetéssel hozzáférhető. Magyarországon 0%-os ártámogatással

normatív finanszírozással csak a Motetis® érhető el. Mivel a Motetis® kizárólag Huntington-chorea kezelésére törzskönyvezett, ezért TSZ kezelésére először az OGYI-GYEMSZI számára egy indikáción túli („off-label”) alkalmazási kérelmet, majd az OEP-hez egy egyedi ártámogatási kérelmet kell benyújtani. Az off-label alkalmazásból származóan jelentősen megnövekedő orvos-szakmai felelősségvállalást elkerülendő, a szerzők a klinikai gyakorlatban egy másik termék (Xenasine®) egyedi importos beszerzését preferálják. Mivel a Xenasine® indikációi között (a Huntington-chorea mellett) a tardív diszkinézia is szerepel, ezért „csak” egy OGYI-GYEMSZI egyedi behozatali engedély és egy OEP egyedi ártámogatási engedély szükséges. Ha ilyen módon jár el a kezelőorvos, elkerülhetővé válik az indikáción túli (off-label) alkalmazás miatti orvosi felelősségvállalás.

Amantadin

Az NMDA-receptorgátló hatású amantadint eredetileg Parkinson-kórban a levodopa okozta choreiform diszkinézia kezelésére törzskönyvezték. Egy új kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálat szerint az amantadin 21%-kal csökkentette a diszkinézia súlyosságát (60). Ennek ellenére az AAN irányelvei alapján csak „lehetséges hatásos” (C szintű evidencia) gyógyszerként jellemezték a tardív diszkinézia és disztónia kezelésében.

Propranolol

Már az 1980-as években megjelentek olyan feltételezések, hogy az alacsony dózisú propranolol enyhíti egyes TSZ-k súlyosságát (61), azonban ezt a hatást a neuroleptikumok megnövekedett szabad koncentrációjával magyarázták. Ennek az indirekt hatásmechanizmust feltételező hipotézisnek ellentmondani látszik, hogy az alacsony, 80 mg/nap, dózisú propranolol is hatékonyan képes csökkenteni a metoclopramide és risperidone okozta tardív szindrómákat még akkor is, amikor a kiváltó vegyületet a betegek

régóta nem szedték (62). Annak ellenére, hogy az AAN irányelvekben a propranolol hatékonyságáról megfelelő szintű bizonyítékok hiányában nem mondtak véleményt, könnyű elérhetősége, olcsósága és jól ismert mellékhatásprofilja miatt, a mindennapi klinikai gyakorlatban alkalmazása javasolható.

Antikolinerg gyógyszerek

A klinikai gyakorlatban a TSZ-k megjelenésekor gyakran alkalmazunk antikolinerg gyógyszereket. Az antikolinergikum főleg a tardív disztónia és a gyógyszer-indukált parkinsonizmusban lehet hatásos, míg az orofaciális tardív diszkinéziát fokozhatja (24). Az antikolinerg szerek használatát mellékhatásprofiljuk jelentősen

korlátozza (3. táblázat). Újabb vizsgálatok szerint tartós alkalmazásuk irreverzibilis kognitív teljesítményromlást idézhet elő, főleg az idősebb betegekben (63–66). A 2013-as AAN irányelvek szerint jelenleg sem az antikolinerg szerek alkalmazására, sem ennek ellenkezőjére nem áll rendelkezésünkre elegendő tudományos evidencia (1).

221

E-vitamin

Számos II. és III. szintű vizsgálat történt az E-vitamin hatékonyságának vizsgálatára (1200–1600 IU/nap). Ezek egy része pozitív (67), míg más része negatív eredménnyel (68) zárult. A relatíve új kezdetű (<5év) TSZ-k esetében tűnt az E-vitamin kezelés hatásosnak (69, 70). A rendelkezés-

3. táblázat

A tardív szindrómák kezelésére alkalmazható főbb gyógyszerek (Az American Academy of Neurology 2013-as irányelvében megadott evidencia szintek sorrendjében [1])

Evidencia	Kezelés	Adag	Indikáció	Főbb mellékhatás
B	Clonazepam	0,25–6 mg/nap	Tardív diszkinézia, disztónia és mioklonus	Szedáció, addikció
B	Ginkgo biloba	240 mg/nap	Tardív diszkinézia és disztónia	Trombocita-aggregáció gátló hatása miatt vérzésveszélyt okozhat, ha egyéb aggregáció-gátlóval együtt adjuk
C	Tetrabenazine (TBZ)	12,5–200 mg/nap	Tardív disztónia, diszkinézia, tremor és tourettizmus	Szedáció, parkinsonizmus, depresszió, ritkábban akatízia
C	Amantadin	100–300 mg/nap	Tardív diszkinézia, disztónia, akatízia, tremor	Főleg az idősebbekben hallucinációkat, szedációt és kognitív teljesítményromlást okozhat
U	Antikolinerg gyógyszerek (trihyphenidyl, biperiden, procyclidine)		Tardív disztónia	Orofaciális diszkinéziát ronthatja, vizelet retenció, kognitív teljesítményromlás, hallucináció, szájszárazság
U	Propranolol	20–160 mg/nap	Klasszikus tardív diszkinézia és tardív akatízia	Vérnyomáscsökkentő, pulzusszám csökkentő, ortosztatikus hipotenzió, erektilis diszfunkció, asztmás rohamot provokálhat
U	Levetiracetam	500–3000 mg/nap	Tardív diszkinézia	szedáció
U	Botulinum toxin	egyedi	Tardív disztónia, blefarospasmus, orofaciális diszkinézia	
U	Mély agyi stimuláció		Súlyos, refrakter tardív disztónia, Pallidum belső szegmens diszkinézia és tourettizmus	

Evidencia szintjei: B: valószínűleg hatásos, C: lehetséges, hogy hatékony, U: nem ismert, hogy hatásos

re álló evidenciák alapján, az AAN irányelvek és a Cochrane adatbázis szerint, az E-vitamin hatékonysága nem ismert (1, 71), azonban a további vizsgálatok számára ígéretes célpont lehet.

222

Levetiracetam

Számos esettanulmány, illetve nyílt vizsgálat (72) utal arra, hogy a levetiracetam alkalmas lehet a TSZ-k enyhítésére. Egy 12 hétig tartó, ötven beteget randomizáló, dupla-vak, III. szintű vizsgálat, a levetiracetam hatékonyságára utalt (43,5%-os javulás az aktív csoportban vs. 18,7%-os javulás a placebo csoportban) (73). Mivel a betegek közel 20%-a idő előtt befejezte a vizsgálatot (73), az AAN 2013-as irányelve a levetiracetam kezelés hatékonyságát az ígéretesnek tűnő eredmények ellenére ismeretlen hatékonyságúnak (U szint) minősítette (1).

Botulinum toxin

Primer (nem tardív eredetű) fokális (főleg cervikális) disztónia, blefarospasmus és orofaciális diszkinézia (Meige-szindróma) kezelésében a kemodenerváció hatékony és biztonságos eljárás (74, 75). A tardív eredetű fokális disztónia és diszkinézia kezelésére azonban csak nyílt vizsgálatok nyújtanak bizonyítékot (76). Az AAN irányelv szerint a jelenleg rendelkezésre álló evidenciák alapján nem lehet kimondani, hogy a kemodenerváció hatásos vagy hatástalan kezelés lenne a TSZ-k kezelésében (1).

Mély agyi stimuláció

A primer szegmentális és generalizált disztónia kezelésében a globus pallidus belső szegmensének mély agyi stimulációja (DBS, deep brain stimulation) törzskönyvezett és hatékony kezelési eljárás (77). Esettanulmányok alapján a súlyos fokú, gyógyszeres kezelésre nem reagáló tardív disztónia kezelésében a pallidális DBS szintén hatásosnak tűnik (78–82). Egy esettanulmány alapján a stimuláció a tardív eredetű status dystonicus – a disztónia életveszélyes megjelenési formája – kezelésében is hatékony lehet (83). Az ígéretesnek tűnő adatok ellenére, a kontrollált vizsgálatok hiányára való tekintettel, az AAN irányelv szerint nem lehet határozottan kimondani, hogy a pallidális DBS hatásos vagy hatástalan terápiás módszer a tardív disztónia kezelésében (1).

Összefoglalás

A tardív szindrómák kezelése nagy kihívást jelent a pszichiáterek és neurológusok számára. A 2013-ban publikált American Academy of Neurology irányelvek szerint a clonazepam, a ginkgo biloba, az amantadin és a tetrabenazine valószínűleg hatékony kezelési lehetőségnek tűnik. Annak ellenére, hogy a kiváltó ágens dózisának csökkentése, elhagyása, vagy atípusos antipszichotikumra történő váltás, illetve antikolinergikum alkalmazása elterjedt klinikai gyakorlat a különböző tardív szindrómák kezelésében, a hatásosságukat bizonyító randomizált, kontrollált vizsgálatok még hiányoznak.

Köszönetnyilvánítás

Dr. Kovács Norbert – publikációt megalapozó – kutatása a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott.

Irodalom

1. BHIDAYASIRI R, FAHN S, WEINER WJ, GRONSETH GS, SULLIVAN KL, ZESIEWICZ TA: 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.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
3. SINGH GP, KUMAR R, BHARTI P: Tardive dystonia with olanzapine: a rare case report. *Indian J Psychol Med* 2012; 34(2):187–189.
4. MOOS DD, HANSEN DJ: Metoclopramide and extrapyramidal symptoms: a case report. *J Perianesth Nurs* 2008;23(5):292–299.

5. LERNER V, MIODOWNIK C, SHEVA B, ET AL: Evidence-based guideline: Treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; 81(22):1967.
6. FORD B, GREENE P, FAHN S: Oral and genital tardive pain syndromes. *Neurology* 1994; 44(11):2115–2119.
7. FOUBERT-SAMIER A, HELMER C, PEREZ F, ET AL: Past exposure to neuroleptic drugs and risk of Parkinson disease in an elderly cohort. *Neurology* 2012;79(15):1615–1621.
8. TARSY D, BALDESSARINI RJ: Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord* 2006;21(5):589–598.
9. TENBACK DE, VAN HARTEN PN: Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia. *Int Rev Neurobiol* 2011; 98:211–230.
10. TENBACK DE, VAN HARTEN PN, VAN OS J: Non-therapeutic risk factors for onset of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Mov Disord* 2009; 24(16):2309–2315.
11. MELTZER HY: Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med* 2013;64:393–406.
12. CORRELL CU, LEUCHT S, KANE JM: Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):414–425.
13. CORRELL CU, SCHENK EM: Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21(2):151–156.
14. LEE Y, LIN PY, CHANG YY, CHONG MY, CHENG AT: Antidepressant-induced tardive syndrome: a retrospective epidemiological study. *Pharmacopsychiatry* 2013;46(7):281–285.
15. LOONEN AJ, IVANOVA SA: New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectr* 2013;18(1):15–20.
16. TURRONE P, REMINGTON G, KAPUR S, NOBREGA JN: The relationship between dopamine D2 receptor occupancy and the vacuous chewing movement syndrome in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 165(2):166–171.
17. SILVESTRI S, SEEMAN MV, NEGRETE JC ET AL: Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 152(2):174–180.
18. TEO JT, EDWARDS MJ, BHATIA K: Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis. *Mov Disord* 2012;27(10):1205–1215.
19. BISHNOI M, CHOPRA K, KULKARNI SK: Involvement of adenosinergic receptor system in an animal model of tardive dyskinesia and associated behavioural, biochemical and neurochemical changes. *Eur J Pharmacol* 2006;552(1-3):55–66.
20. BISHNOI M, CHOPRA K, KULKARNI SK: Protective effect of adenosine reuptake inhibitors in haloperidol-induced orofacial dyskinesia and associated behavioural, biochemical and neurochemical changes. *Pharmacology* 2007;79(3):171–183.
21. HORI H, OHMORI O, SHINKAI T, ET AL: Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(2):170–177.
22. BAKKER PR, BAKKER E, AMIN N, VAN DUJIN CM, VAN OS J, VAN HARTEN PN: Candidate gene-based association study of antipsychotic-induced movement disorders in long-stay psychiatric patients: a prospective study. *PLoS One* 2012; 7(5):e36561.
23. ZHANG XY, ZHANG WF, ZHOU DF, ET AL: Brain-derived neurotrophic factor levels and its Val66Met gene polymorphism predict tardive dyskinesia treatment response to Ginkgo biloba. *Biol Psychiatry* 2012; 72(8):700–706.
24. PRINGSHEIM T, DOJA A, BELANGER S, PATTEN S: Treatment recommendations for extrapyramidal side effects associated with second-generation antipsychotic use in children and youth. *Paediatr Child Health* 2011;16(9):590–598.
25. BHIDAYASIRI R, BOONYAWAIROJ S: Spectrum of tardive syndromes: clinical recognition and management. *Postgrad Med J* 2011;87(1024):132–141.
26. HAZARI N, KATE N, GROVER S: Clozapine and tardive movement disorders: a review. *Asian J Psychiatr* 2013; 6(6):439–451.
27. JESTE DV, OLGATI SG, GHALI AY: Masking of tardive dyskinesia with four times-a-day administration of chlorpromazine. *Dis Nerv Syst* 1977; 38(9):755–758.
28. VINOGRADOV S, FISHER M, WARM H, HOLLAND C, KIRSHNER MA, POLLOCK BG: The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166(9):1055–1062.
29. SHENOY RS, SADLER AG, GOLDBERG SC, HAMER RM, ROSS B: 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.
30. 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.
31. ADITYANJEE, ESTRERA AB: Successful treatment of tardive dystonia with clozapine. *Biol Psychiatry* 1996; 39(12):1064–1065.
32. AUKST-MARGETIC B, MARGETIC B: Treatment of generalized tardive dystonia with clozapine. *Psychiatr Danub* 2008; 20(3):329–331.
33. DALACK GW, BECKS L, MEADOR-WOODRUFF JH: Tardive dyskinesia, clozapine, and treatment response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22(4):567–573.
34. BASSITT DP, LOUZA NETO MR: Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248(4):209–211.
35. MODESTIN J, STEPHAN PL, ERNI T, UMARI T: Prevalence of extrapyramidal syndromes in psychiatric inpatients and the relationship of clozapine treatment to tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 2000;42(3):223–230.
36. VESELY C, KUFFERLE B, BRUCKE T, KASPER S: Remission of severe tardive dyskinesia in a schizophrenic patient treated with the atypical antipsychotic substance quetiapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(1):57–60.
37. ALPTEKIN K, KIVIRCIK BB: Quetiapine-induced improvement of tardive dyskinesia in three patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(5):263–264.
38. BOUCKAERT F, HERMAN G, PEUSKENS J: Rapid remission of severe tardive dyskinesia and tardive dystonia with quetiapine. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(3):287–288.
39. FARAH A: Reduction of tardive dyskinesia with quetiapine. *Schizophr Res* 2001;47(2-3):309–310.
40. GOURZIS P, POLYCHRONOPOULOS P, PAPANETROPOULOS S, ASSIMAKOPOULOS K, ARGYRIOU AA, BERATIS S: Quetiapine in the treatment of focal tardive dystonia induced by other atypical antipsychotics: a report of 2 cases. *Clin Neuropharmacol* 2005;28(4):195–196.
41. UGURLU GK, TUFAN E, BILICI R, UGURLU M, SAGLAM S: Olanzapine induced tardive dyskinesia treated successfully with quetiapine: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(1):276–277.
42. EMSLEY R, TURNER HJ, SCHRONEN J, BOTH A, SMIT R, OOSTHUIZEN PP: A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2004;65(5):696–701.
43. BAI YM, YU SC, CHEN JY, LIN CY, CHOU P, LIN CC: Risperidone for pre-existing severe tardive dyskinesia: a 48-week prospective follow-up study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20(2):79–85.
44. BAI YM, YU SC, LIN CC: Risperidone for severe tardive dyskinesia: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003;64(11):1342–1348.
45. 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.
46. THAKER GK, NGUYEN JA, STRAUSS ME, JACOBSON R, KAUP BA, TAMMINGA CA: Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy. *Am J Psychiatry* 1990;147(4):445–451.
47. BLAKE LM, MARKS RC, NIERMAN P, LUCHINS DJ: Clozapine and clonazepam in tardive dystonia. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11(4):268–269.

48. KIMIAGAR I, DOBRONEVSKY E, PROKHOROV T, MINIOVITZ A, RABEY JM: 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.
49. SHAPLESKE J, MICKAY AP, MCKENNA PJ: Successful treatment of tardive dystonia with clozapine and clonazepam. *Br J Psychiatry* 1996;168(4):516–518.
50. SHARMA H: Treatment of Tardive Dyskinesia by tetrabenazine, clonazepam and vitamin E. *Indian J Psychiatry* 2009;51(2):162–163.
51. FUKUZAKO H, TOMINAGA H, IZUMI K ET AL: Postural myoclonus associated with long-term administration of neuroleptics in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1990;27(10):1116–1126.
52. KASANTIKUL D, KANCHANATAWAN B: Antipsychotic-induced tardive movement disorders: a series of twelve cases. *J Med Assoc Thai* 2007;90(1):188–194.
53. KUNIYOSHI M, INANAGA K, ARIKAWA K, MAEDA Y, NAKAMURA J, UCHIMURA N: A case of tardive Tourette-like syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992;46(1):67–70.
54. KAPTAN ZK, EMIR H, GOCMEN H ET AL: Ginkgo biloba, a free oxygen radical scavenger, affects inflammatory mediators to diminish the occurrence of experimental myringosclerosis. *Acta Otolaryngol* 2009; 129(8):826–831.
55. ZHANG WF, TAN YL, ZHANG XY, CHAN RC, WU HR, ZHOU DF: Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72(5):615–621.
56. PEDROSO JL, HENRIQUES AQUINO CC, ESCORCIO BEZERRA ML, ET AL: Ginkgo biloba and cerebral bleeding: a case report and critical review. *Neurologist* 2011;17(2):89–90.
57. RYU KH, HAN HY, LEE SY, ET AL: Ginkgo biloba extract enhances antiplatelet and antithrombotic effects of cilostazol without prolongation of bleeding time. *Thromb Res* 2009;124(3):328–334.
58. FASANO A, BENTIVOGLIO AR: Tetrabenazine. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(17):2883–2896.
59. LEWITT PA: Tardive dyskinesia caused by tetrabenazine. *Clin Neuropharmacol* 2013;36(3):92–93.
60. PAPPA S, TSOULI S, APOSTOLOU G, MAVREAS V, KONITSIOTIS S: Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2010;33(6):271–275.
61. BACHER NM, LEWIS HA: Low-dose propranolol in tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1980;137(4):495–497.
62. FACTOR SA: Propranolol therapy for tardive dyskinesia revisited. *Mov Disord* 2012;27(13):1703.
63. PERRY EK, KILFORD L, LEES AJ, BURN DJ, PERRY RH: Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol* 2003;54(2):235–238.
64. YOSHIYAMA Y, KOJIMA A, ITOH K, UCHIYAMA T, ARAI K: Anticholinergics boost the pathological process of neurodegeneration with increased inflammation in a tauopathy mouse model. *Neurobiol Dis* 2012;45(1):329–336.
65. POMARA N, WILLOUGHBY LM, WESNES K, SIDTIS JJ: Increased anticholinergic challenge-induced memory impairment associated with the APOE-epsilon4 allele in the elderly: a controlled pilot study. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29(2):403–409.
66. BeDARD MA, PILLON B, DUBOIS B, DUCHESNE N, MASSON H, AGID Y: Acute and long-term administration of anticholinergics in Parkinson's disease: specific effects on the subcortico-frontal syndrome. *Brain Cogn* 1999;40(2):289–313.
67. DABIRI LM, PASTA D, DARBY JK, MOSBACHER D: Effectiveness of vitamin E for treatment of long-term tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1994;151(6):925–926.
68. SHRIQUI CL, BRADWEJN J, ANNABLE L, JONES BD: Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1992;149(3):391–393.
69. LOHR JB, CALIGIURI MP: A double-blind placebo-controlled study of vitamin E treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1996;57(4):167–173.
70. EGAN MF, HYDE TM, ALBERS GW ET AL: Treatment of tardive dyskinesia with vitamin E. *Am J Psychiatry* 1992;149(6):773–777.
71. SOARES-WEISER K, MAAYAN N, MCGRATH J: Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(2):CD000209.
72. KONITSIOTIS S, PAPPA S, MANTAS C, MAVREAS V: Levitracetam in tardive dyskinesia: an open label study. *Mov Disord* 2006;21(8):1219–1221.
73. WOODS SW, SAKSA JR, BAKER CB, COHEN SJ, TEK C: Effects of levitracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008;69(4):546–554.
74. HAHN K, NIKLAI E, GARZULY F, SZUPERA Z: [Botulinum toxin therapy for focal dystonia]. *Orv Hetil* 2009;150(29):1381–1384.
75. BIHARI K: Safety, effectiveness, and duration of effect of BOTOX after switching from Dysport for blepharospasm, cervical dystonia, and hemifacial spasm dystonia, and hemifacial spasm. *Curr Med Res Opin* 2005;21(3):433–438.
76. BRASHEAR A, AMBROSIUS WT, ECKERT GJ, SIEMERS ER: Comparison of treatment of tardive dystonia and idiopathic cervical dystonia with botulinum toxin type A. *Mov Disord* 1998;13(1):158–161.
77. DELI G, BALÁS I, KOMOLY S ET AL: DISZTÓNIA KEZELESE MÉLY AGYI STIMULÁCIÓVAL: 40 ESET TAPASZTALATÁNAK ÖSSZEFOGLALÁSA. *Ideggyogy Sz* 2012;65(7-8):249–260.
78. TRINH B, HA AD, MAHANT N, KIM SD, OWLER B, FUNG VS: Dramatic improvement of truncal tardive dystonia following globus pallidus pars interna deep brain stimulation. *J Clin Neurosci* 2014;21(3):515–517.
79. SPINDLER MA, GALIFIANAKIS NB, WILKINSON JR, DUDA JE: Globus pallidus interna deep brain stimulation for tardive dyskinesia: case report and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(2):141–147.
80. MENTZEL CL, TENBACK DE, TIJSSEN MA, VISSER-VANDEWALLE VE, VAN HARTEN PN: Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tardive dyskinesia and/or dystonia: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(11):1434–1438.
81. CHANG EF, SCHROCK LE, STARR PA, OSTREM JL: Long-term benefit sustained after bilateral pallidal deep brain stimulation in patients with refractory tardive dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88(5):304–310.
82. CAPELLE HH, BLAHAK C, SCHRADER C ET AL: Chronic deep brain stimulation in patients with tardive dystonia without a history of major psychosis. *Mov Disord* 2010;25(10):1477–1481.
83. KOVACS N, BALAS I, JANSZKY J, SIMON M, FEKETE S, KOMOLY S: Status dystonicus in tardive dystonia successfully treated by bilateral deep brain stimulation. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113(9):808–809.