

Późne dyskinezy wśród chorych na schizofrenię leczonych olanzapiną – wyniki prospektywnego, 20-miesięcznego, otwartego badania w warunkach naturalistycznych

Tardive dyskinesia in patients with schizophrenia treated with olanzapine – results from a 20-month, prospective, open study under naturalistic conditions

Tomasz Szafrąński

Specjalistyczna Praktyka Lekarska Tomasz Szafrąński

Summary

Objectives. The objective of the study was to assess the prevalence and incidence of tardive dyskinesia in patients treated with olanzapine during the follow-up period of 20 months.

Methods. It was a prospective, observational, non-interventional study under naturalistic conditions, without a control group. The evaluation of the severity and presence of tardive dyskinesia was performed with the Abnormal Involuntary Movement Scale and research criteria by Schooler and Kane.

Results. The study included 573 patients (woman 43,3%) with the diagnosis of schizophrenia (ICD-10), the mean age of 41.8 (\pm 12) years. The mean dose of olanzapine was 15.9 (\pm 4.2) mg. The prevalence of tardive dyskinesia was 16.4%. The cumulative incidence assessed in the group of 479 patients was 6.47%. The annual incidence was 3.9%. An increased risk of tardive dyskinesia was observed in smokers – RR of 1.99 (CI 0.88-4.49), those taking higher doses of olanzapine 1.57 (CI 0.91-2.7) and in those who used polytherapy: 3.55 (CI 1.43-8.82). Only in the case of polytherapy a multidimensional analysis confirmed that this factor had a significant influence on the risk of tardive dyskinesia ($p=0.006$)

Conclusions. The study demonstrated high (16,4%) prevalence of tardive dyskinesia, and the annual incidence (3,9%) comparable to the results of a meta-analysis by Corell et al. In the case of olanzapine in monotherapy the annual incidence was lower (1.96%) but the use of antipsychotics in polytherapy more than tripled the risk of tardive dyskinesia

Słowa kluczowe: późne dyskinezy, olanzapina, schizofrenia

Key words: schizophrenia, olanzapine, tardive dyskinesia

Deklaracja konfliktu interesów: Autor otrzymywał honoraria za konsultacje i wykłady od: Angelini, Apotex, Bristol-Myers-Squibb, Glaxo, Glenmark, Janssen-Cilag, Lekam, Lundbeck, Pro.med, Servier.

Wstęp

Późne dyskinezy (tardive dyskinesia – TD) to grupa zaburzeń pozapiramidowych polegających na nieprawidłowych ruchach mimowolnych (mioklonicznych, atetotycznych, dystonicznych, płasawicznych), które są wywołane środkami blokującymi receptor dopaminowy (antydopaminergicznymi). Objawy dotyczą mięśni twarzy, jamy ustnej, języka, kończyn, szyi i tułowia. Przebieg może być falujący z zaostrzeniami i remisjami, ale zwykle objawy postępują i nasilają się. Późne dyskinezy nasilają się pod wpływem stresu, natomiast ustępują w czasie snu. Według kryteriów rozpoznawania późnych dyskinez czas trwania objawów powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie, zaś ekspozycja na leki przeciwpsychotyczne trwać co najmniej 3 miesiące. Początek objawów TD powinien mieć miejsce w czasie przyjmowania leku lub w okresie kilku tygodni od odstawienia leku antydopaminergicznego [1–3].

Skutkiem późnych dyskinez mogą być zaburzenia mowy, połykania, chodu i postawy. Poważne utrudnienie wykonywania codziennych czynności obserwuje się u około 20% osób dotkniętych TD. Zwykle wiąże się to także z większym nasileniem objawów psychopatologicznych i gorszym przebiegiem choroby. Niektóre doniesienia wskazują na większą umieralność wśród osób chorych na schizofrenię, u których występują TD. Czynnikiem ryzyka wystąpienia późnych dyskinez jest przede wszystkim łączna dawka leków antydopaminergicznych przyjęta w ciągu życia, a zatem stosowanie dużych dawek silnych, klasycznych neuroleptyków. Inne to leczenie skojarzone solami litu, objawy pozapiramidowe w wywiadzie, używanie alkoholu, środków psychostymulujących, palenie tytoniu oraz uszkodzenie OUN [1–3]. W przypadku późnych dyskinez wskazuje się na predyspozycję genetyczną do ich występowania. Geny kandydujące to między innymi DRD2, MDR1, DRD3, GSTT1, 5HT2A [4]. Jednakże Tsai i wsp., którzy przeanalizowali 128 genów kandydujących u 710 osób biorących udział w badaniu CATIE, nie stwierdzili znaczących asocjacji z żadnym z pojedynczych markerów ani haplotypów [5]. Gałecki i wsp. wykazali, że ryzyko TD było związane z polimorfizmem genu manganowej dysmutazy ponadtlenkowej (MnSOD), co wskazuje na rolę stresu oksydacyjnego w patofizjologii TD [6]. Ostatnio opisano asocjację z genem pęcherzykowego transportera dopaminy (VMAT) [7]. Hipotezy dotyczące patofizjologii TD mówią o neurotoksycznym wpływie leków na strukturę zwojów podstawy (działanie cytotoksyczne?), nadwrażliwości receptorów dopaminowych D2 („up-regulacja”, rozwijająca się w trakcie leczenia antagonistami dopaminy i w efekcie powodująca nadwrażliwość na endogenną dopaminę). Być może istotna jest rola receptora dopaminowego D3. Istnieją również teorie podnoszące rolę innych układów [8–10].

W piśmiennictwie spotykamy różne dane dotyczące częstości występowania późnych dyskinez w zależności od badanej populacji i różnic w metodologii badania. Uważa się, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (LPP2) niesie ze sobą mniejsze ryzyko występowania TD niż stosowanie leków klasycznych [1, 3, 9]. De Leon [11] ocenił rozpowszechnienie późnych dyskinez w grupie 516 chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi i rzeczywiście było ono najwyższe u chorych leczonych przewlekłe ponad 5 lat lekami klasycznymi (42%). Wśród leczonych lekami

klasycznymi przez mniej niż 5 lat rozpowszechnienie TD wynosiło 19%, podobnie w grupie leczonych w przeszłości lekami klasycznymi, zaś obecnie przyjmujących LPP2. Pacjenci, którzy byli leczeni wyłącznie LPP2, mieli najniższe rozpowszechnienie TD wynoszące jedynie 5% [11]. Metaanaliza, którą opublikowali w 2008 roku Correll i Schenk [12], wykazała, że roczna zapadalność na późne dyskinezy wynosiła 3,9% dla osób leczonych LPP2 i 5,5% dla leczonych lekami klasycznymi. Rozpowszechnienie TD u chorych z rozpoznaniem schizofrenii wynosiło 13,1% wśród leczonych LPP2, 15,6% u osób, które nie brały leków, oraz 32,4% wśród leczonych lekami klasycznymi. Autorzy stwierdzili, że ich metaanaliza potwierdziła niższe ryzyko TD w przypadku LPP2 w porównaniu z lekami klasycznymi, jednakże występowanie TD wśród pacjentów było wyższe niż wcześniej sądzono [12]. Woods i wsp. opublikowali w 2010 roku badanie, w którym wykazali, że rozpowszechnienie i zapadalność na TD nie różniła się bardzo istotnie pomiędzy leczonymi lekami klasycznymi i LPP2, a co więcej – pomimo szerokiego stosowania LPP2 rozpowszechnienie późnych dyskinez w badanej populacji było podobne do tego, które stwierdzono w badaniach w latach 80. XX wieku [13].

Niewiele z dotychczas prowadzonych badań koncentrowało się na ocenie TD wśród chorych leczonych LPP2, ponadto średni czas obserwacji nie przekraczał zwykle 12 miesięcy.

Olanzapina należy do leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji i jest lekiem o niskim potencjale powodowania objawów pozapiramidowych i postulowanym niskim ryzyku powodowania TD. Celem niniejszego badania była ocena rozpowszechnienia późnych dyskinez w grupie chorych z rozpoznaniem schizofrenii leczonych olanzapiną, ocena częstości pojawiania się nowych przypadków TD w grupie chorych leczonych olanzapiną w okresie obserwacji trwającej 20 miesięcy oraz ocena korelatów klinicznych występowania objawów TD.

Material i metody

Badanie było prospektywnym, nieinterwencyjnym badaniem obserwacyjnym w warunkach naturalistycznych bez grupy kontrolnej.

W badaniu brali udział chorzy leczeni ambulatoryjnie, u których rozpoznano schizofrenię na podstawie międzynarodowych kryteriów diagnostycznych WHO (ICD-10), u których prowadzono leczenie przeciwpsychotyczne olanzapiną oraz którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu. Badanie prowadziło siedmiu badaczy w siedmiu ośrodkach na terenie Polski. Ocena obecności i nasilenia późnych dyskinez została dokonana za pomocą skali do oceny ruchów mimowolnych – AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale). Skala AIMS została opracowana przez Guya i jest najczęściej stosowanym narzędziem do oceny późnych dyskinez [14]. Pełne badanie zajmuje ok. 15–20 minut i pozwala na ocenę ruchów mimowolnych w 7 regionach: twarz, wargi i usta, szczęka, język, kończyny górne, kończyny dolne, szyja, barki i broda. Badający otrzymywali szczegółową instrukcję dotyczącą zasad prowadzenia badania i zasad oceny nasilenia objawów. Nasilenie jest oceniane od 0 (objaw nie występuje) do 4 (nasilenie ciężkie); zakres od 0 do 40. Oceny dokonywano na początku obserwacji, a następnie średnio co 8 tygodni przez 20 miesięcy.

Do stwierdzenia występowania TD zastosowano kryteria badawcze zaproponowane przez Schooler i Kane [15], które obejmują:

- co najmniej 3 miesiące łącznego czasu ekspozycji na leki antydopaminergiczne,
- wykluczenie innych przyczyn występowania ruchów mimowolnych (np. zmiany naczyniowe w OUN),
- jakiegokolwiek ruchy mimowolne w dwóch różnych regionach, których nasilenie oceniono jako co najmniej łagodne (2 w skali AIMS) lub ruchy mimowolne w jednym regionie, jeśli ich nasilenie oceniono jako umiarkowane (3 w skali AIMS).

Dane dotyczące prowadzonego leczenia zostały zebrane za pomocą kwestionariusza, lekarz prowadzący leczenie dokonywał oceny ogólnego nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych za pomocą zmodyfikowanej skali CGI (zakres od 1 – brak objawów do 7 – nasilenie bardzo ciężkie). Oceniano również nasilenie sztywności i drżenia (zakres od 1 – brak objawu do 5 – nasilenie ciężkie). Ocena obecności i nasilenia późnych dyskinez została dokonana za pomocą skali do oceny ruchów mimowolnych – AIMS. Ankiety wypełniane przez lekarzy na podstawie informacji uzyskanych od pacjentów były w pełni anonimowe, zaś gromadzone dane nie pozwalały na identyfikację pacjenta biorącego udział w tym badaniu.

Analizę wyników przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego PQStat ver. 1.4.2.324. Wyniki skal ilościowych (takich jak wiek, BMI, czas trwania choroby, ilość wypalanych papierosów, średnia dawka olanzapiny, objawy pozytywne i negatywne, ocena sztywności i drżenia oraz wyniki AIMS), porównując grupy pacjentów, analizowano testem U Manna-Whitneya (testując hipotezy o różnicy rozkładów) oraz testem t-Studenta (testując hipotezy o różnicy średnich). Wyniki skal jakościowych (takich jak grupy wiekowe, płeć, grupy BMI, grupy pod względem czasu trwania choroby, palenie papierosów, terapia, grupa pod względem dawki olanzapiny, sytuacja stomatologiczna), porównując grupy pacjentów, analizowano testem χ^2 oraz testem χ^2 z poprawką Yatesa dla tabel z liczebnością komórek poniżej 10 przypadków, a gdy jakieś liczebności w tabeli wynosiły zero, stosowano dokładny test Fishera. W przypadku występowania późnych dyskinez w zależności od grup wiekowych, płci, grupy BMI, grupy pod względem czasu trwania choroby, palenia papierosów, terapii oraz grupy pod względem dawki olanzapiny oszacowano relatywne ryzyko, a dla modelu wielowymiarowego przeprowadzono analizę regresji logistycznej. Analizy zmiany wyników skal AIMS w kolejnych wizytach przeprowadzono testem Friedmana. Za istotne przyjęto prawdopodobieństwo testowe na poziomie $p < 0,05$, a za wysoce istotne przyjęto prawdopodobieństwo testowe na poziomie $p < 0,01$.

Wyniki

W badaniu wzięło udział 573 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, średnia wieku badanych wynosiła 41,8 roku (± 12), kobiety stanowiły 43,3%. Średni czas trwania choroby wynosił 15,7 roku ($\pm 9,9$). Osoby palące tytoń stanowiły 33,2%, średnia dzienna ilość wypalanych papierosów wynosiła 15,7 ($\pm 9,9$). Na podstawie wskaźnika BMI w badanej grupie chorych wśród 13,6% początku badania stwierdzono otyłość

(BMI > 30), nadwagę miało 48,6% badanej grupy, wśród 37,1% wartości BMI były w granicach normy, zaś tylko u 3 osób (0,54%) stwierdzono BMI poniżej 18,5.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli leczeni olanzapiną, średnia dawka leku w trakcie badania wynosiła 15,9 mg (\pm 4,2). Monoterapię lekiem przeciwpsychotycznym stosowano wśród 44,9% badanych. U pozostałych prowadzono leczenie skojarzone przy użyciu klasycznych leków przeciwpsychotycznych lub LPP2.

Nasilenie objawów psychopatologicznych w badanej grupie było łagodne/umiarkowane. Objawy pozytywne na początku leczenia oceniane skalą CGI wynosiły 2,97 (\pm 1,3), zaś na końcu badania nasilenie zmniejszyło się do 2,07 (\pm 1,2). Objawy negatywne na początku badania oceniono średnio na 2,99 (\pm 1,32), zaś na końcu badania na 2,76 (\pm 1,22). Sztywność w stawie łokciowym oceniano na pierwszej wizycie średnio na 1,65 (\pm 0,74), zaś na ostatniej – 1,43 (\pm 0,65). Drżenie w trakcie obserwacji zmniejszyło się z 1,65 (\pm 0,84) do 1,49 (\pm 0,68).

Nasilenie objawów ocenianych skalą AIMS

Nasilenie ruchów mimowolnych ocenianych skalą AIMS w całej badanej grupie wynosiło średnio 5,33 (\pm 6,1). W trakcie 20-miesięcznej obserwacji stwierdzono, że doszło do istotnego zmniejszenia się nasilenia ruchów mimowolnych i średnia na ostatniej wizycie wynosiła 3,88 (\pm 5,1). Jeśli chodzi o poszczególne oceniane regiony to nasilenie objawów było największe w przypadku twarzy (0,75 \pm 0,73), następnie warg (0,6 \pm 0,72), kończyn górnych (0,52 \pm 0,82), języka (0,46 \pm 0,7), szczęki (0,44 \pm 0,67). Najmniejsze nasilenie TD obserwowano w zakresie kończyn dolnych (0,35 \pm 0,63) i szyi (0,32 \pm 0,6). Ogólna ocena ciężkości TD wynosiła 0,59 \pm 0,78, ocena niepełnosprawności 0,58 \pm 0,77, zaś ocena subiektywna dyskomfortu powodowanego przez TD 0,73 \pm 0,86.

Rozpowszechnienie i zapadalność

Rozpowszechnienie późnych dyskinez w badanej populacji oszacowano na podstawie kryteriów Schooler-Kane. Stwierdzono, że w badanej grupie na początku badania późne dyskinezy występowały wśród 16,4% chorych (n = 94). Średnie nasilenie objawów na skali AIMS w grupie z dyskinezami wynosiło 16,1 (\pm 5), zaś w grupie bez dyskinez 3,21 (\pm 3,46).

Grupa chorych bez późnych dyskinez na początku badania wynosiła 479 osób i stanowiła populację, w której oceniano występowanie nowych przypadków późnych dyskinez. Ogółem w tej grupie kiedykolwiek w trakcie 20-miesięcznej obserwacji późne dyskinezy spełniające kryteria Schooler-Kane stwierdzono wśród 31 pacjentów, co stanowiło 6,5% obserwowanej grupy.

Na zakończenie badania średnie nasilenie objawów w grupie z „nowymi dyskinezami” wynosiło 11,26 (\pm 6,99), zaś w grupie chorych wolnych od objawów dyskinez 2,27 (\pm 2,93).

Roczna zapadalność na późne dyskinezy to liczba nowych przypadków wystąpienia późnych dyskinez podzielona przez wskaźnik pacjento-lat ekspozycji. W naszym

badaniu obserwowaliśmy 479 pacjentów przez 20 miesięcy, co daje wskaźnik 789,3 osobo-lat ekspozycji. Liczba nowych przypadków późnych dyskinez to 31 osób, zatem roczna zapadalność wynosi $31/789,3 = 0,039$ (3,9%).

Czynniki ryzyka wystąpienia późnych dyskinez

W badanej grupie 479 osób oceniono ryzyko względne (rate-ratio – RR) dla zapadalności na późne dyskinezy, uwzględniając takie zmienne jak wiek, płeć, czas trwania choroby, BMI, palenie, dawka olanzapiny i stosowanie innych leków.

Zależność między wiekiem a późnymi dyskinezami analizowano w trzech przedziałach wiekowych: poniżej 35. roku życia, między 35. a 50. rokiem i powyżej 50. roku życia. Za poziom odniesienia (RR = 1) przyjęto najmłodszą grupę wiekową. Stwierdzono, że dla osób w wieku 35 do 50 lat w porównaniu z tymi w wieku < 35 lat relatywne ryzyko wynosi 0,82 (przedział ufności – CI 0,37–1,08) i jest nieistotne ($p = 0,6$). Również ryzyko wystąpienia TD w badanej grupie u osób w wieku powyżej 50 lat w porównaniu z tymi w wieku < 35 lat wynosiło 0,87 (CI 0,35–2,17) i było nieistotne statystycznie ($p = 0,8$).

Ryzyko wystąpienia TD w przypadku kobiet w porównaniu z mężczyznami wynosiło 0,9 (CI 0,44–1,82) i było nieistotne statystycznie ($p = 0,8$).

Przeanalizowano również związek pomiędzy TD a BMI pacjentów. Chorych podzielono na cztery grupy w zależności od wartości BMI: grupę z niedowagą (BMI < 18,5), grupę z nadwagą (BMI 25–29,9) i grupę z otyłością (BMI > 30). Grupę odniesienia (RR = 1) stanowili pacjenci z prawidłowymi wartościami BMI (18,5–29,4). Stwierdzono, że relatywne ryzyko wystąpienia TD w przypadku osób z nadwagą w porównaniu z tymi o BMI w normie było niższe, wynosiło 0,35 (CI 0,16–0,8) i jest istotne statystycznie ($p = 0,012$). Relatywne ryzyko w przypadku osób z otyłością w porównaniu z tymi o BMI w normie wynosiło 0,86 (CI 0,33–2,23) i nie było istotne statystycznie ($p = 0,8$). Mała liczba badanych nie pozwalała na dokonanie oceny RR w grupie chorych z BMI < 18,5.

W odniesieniu do czasu trwania choroby podzielono chorych na cztery grupy: tych, u których choroba trwa poniżej 5 lat, 6–10 lat, 11–15 lat i powyżej 15 lat. Kategoria z najkrótszym czasem trwania choroby była kategorią odniesienia. Dla osób chorujących od 6 do 10 lat w porównaniu z tymi, u których choroba trwa do 5 lat, relatywne ryzyko wynosiło 1,1 (CI 0,41–3,00, $p = 0,8$); dla osób chorujących od 11 do 15 lat relatywne ryzyko wynosiło 0,34 (CI 0,07 do 1,64, $p = 0,2$), wreszcie dla osób chorujących powyżej 15 lat relatywne ryzyko wynosiło 0,9 (CI 0,35–2,32, $p = 0,8$).

Kolejnym analizowanym parametrem była zależność pomiędzy paleniem papierosów a późnymi dyskinezami. W badanej grupie RR dla osób palących w porównaniu z niepalącymi było podwyższone i wynosiło 1,69 (CI 0,84–3,39), ale nie było istotne statystycznie ($p = 0,14$).

W zależności od średniej dawki olanzapiny stosowanej w trakcie 20 miesięcy obserwacji podzielono chorych na 4 grupy. Grupa, w której średnia dawka olanzapiny wynosiła 10 mg lub była mniejsza, stanowiła grupę odniesienia (RR = 1), kolejne grupy odpowiadały średniemu dawkowaniu olanzapiny 10–15 mg, 15,1–20 mg

i powyżej 20 mg/dzień. W przypadku osób ze średnią dawką olanzapiny między 10 mg a 15 mg w porównaniu z grupą leczonych najniższymi dawkami RR wystąpienia późnych dyskinez było wyższe i wynosiło 2,89, ale nie było to istotne statystycznie (CI 0,61–13,59; $p = 0,18$). Chorzy leczeni olanzapiną w dawce 15–20 mg mieli wyższe ryzyko wystąpienia TD – RR wynosiło 4,31 i było istotne statystycznie (CI 1,03–18,05; $p = 0,045$). Wreszcie dla grupy o najwyższych średnich dawkach olanzapiny (> 20 mg/dzień) RR w porównaniu z grupą odniesienia wynosiło 2,6, ale w tym przypadku nie osiągnęło to istotności statystycznej (CI 0,25–27,30; $p = 0,4$).

Ostatnim ocenianym czynnikiem ryzyka było stosowanie monoterapii (grupa odniesienia RR = 1) w porównaniu ze stosowaniem politerapii. W badanej grupie ($n = 479$) politerapię stosowano u 49,7% chorych. Dla osób z politerapią w porównaniu z tymi leczonymi olanzapiną w monoterapii ryzyko względne wystąpienia TD wynosiło 2,91 i było wysoce istotne statystycznie (CI 1,33–6,38; $p = 0,008$).

W celu oszacowania wpływu poszczególnych analizowanych zmiennych na ryzyko względne wystąpienia TD zastosowano wielowymiarową analizę regresji logistycznej (tab. 1). Podwyższone ryzyko wystąpienia objawów TD stwierdzono w przypadku osób palących: iloraz szans 1,99 (CI 0,88–4,49), przyjmujących wyższe dawki olanzapiny: 1,57 (CI 0,91–2,7) oraz tych, u których stosowano politerapię: 3,55 (CI 1,43–8,82). Jedynie w przypadku politerapii analiza wielowymiarowa potwierdziła istotny wpływ tego czynnika na ryzyko wystąpienia późnych dyskinez ($p = 0,006$).

Tabela 1. Wielowymiarowa analiza regresji logistycznej dla wystąpienia późnych dyskinez

	Wsp. b	Błąd b	-95% CI	+95% CI	Wald stat.	Wartość p	Iloraz szans	-95% CI	+95% CI
Wyraz wolny	-3,28	1,10	-5,45	-1,12	8,84	0,0029	0,04	0,004	0,33
Wiek	0,07	0,37	-0,67	0,80	0,05	0,8526	1,07	0,51	2,24
Płeć (mężczyźni)	-0,08	0,42	-0,91	0,74	0,04	0,8470	0,92	0,41	2,10
BMI	-0,378	0,32	-1,00	0,25	1,3788	0,2403	0,69	0,37	1,29
Czas trwania choroby	-0,22	0,24	-0,69	0,26	0,81	0,3693	0,80	0,50	1,29
Palenie papierosów	0,69	0,42	-0,12	1,50	2,76	0,0967	1,99	0,88	4,49
Politerapia	1,27	0,46	0,36	2,18	7,48	0,0062	3,56	1,43	8,82
Dawka olanzapiny	0,45	0,28	-0,09	0,99	2,65	0,1039	1,57	0,91	2,70

Wyraz wolny wynosi -3,28, co oznacza, że jeśli wszystkie pozostałe zmienne w modelu przyjmą wartości referencyjne (czyli pacjent będzie kobietą, poniżej 35 lat, z prawidłowym BMI, czasem trwania choroby poniżej 5 lat, niepalący i leczony w monoterapii olanzapiną w dawce 10 mg lub mniej), to prawdopodobieństwo, że występują u niego późne dyskinezy, jest bardzo małe. Iloraz szans w takim wypadku wynosi 0,04.

Omówienie wyników

W naszym 20-miesięcznym badaniu obserwacyjnym w warunkach naturalistycznych stwierdziliśmy, że rozpowszechnienie późnych dyskinez wśród chorych z rozpoznaniem schizofrenii leczonych olanzapiną wynosiło 16,4%, zaś współczynnik rocznej zapadalności wynosił 0,039 (3,9%).

Rozpowszechnienie TD mieści się w zakresie wartości przytaczanych w piśmiennictwie dla populacji pacjentów leczonych LPP2 [1, 3, 11–13]. Jest ono jednak wyższe niż w kilku innych badaniach dotyczących porównania olanzapiny i innych LPP2 z lekami klasycznymi, w których wyjściowe rozpowszechnienie TD wynosiło średnio 8,7% [13]. W Polsce jedynym zidentyfikowanym przez nas badaniem, które oceniało punktowe rozpowszechnienie późnych dyskinez, jest badanie Krzystanka i wsp. [16]. Jest to wynik badania obserwacyjnego 6 174 chorych z rozpoznaniem schizofrenii leczonych olanzapiną w średniej dobowej dawce 13,4 mg (w naszym badaniu średnia dawka wynosiła 15,9 mg). Krzystanek i wsp. późne dyskinezy obserwowali u 8% osób leczonych, autorzy badania nie podają jednak, jakie kryteria stwierdzenia późnych dyskinez przyjęli w swoim badaniu. Blumberger i wsp. zwracają uwagę, że w zależności od przyjętych kryteriów wyniki dotyczące rozpowszechnienia i zapadalności na TD mogą różnić się nawet dziesięciokrotnie [17].

Najważniejszym celem naszego badania było określenie ryzyka zapadalności, czyli pojawienia się nowych przypadków późnych dyskinez w trakcie leczenia olanzapiną, na podstawie relatywnie długiej, 20-miesięcznej obserwacji. Dotychczasowe badania, w których oceniano zapadalność na TD u chorych leczonych olanzapiną, podawały różne wskaźniki rocznej zapadalności. Zarówno niższe niż stwierdzone w naszym badaniu (Beasley [18] stwierdził roczną zapadalność na poziomie 0,6%, zaś Dossenbach [19] – 1,5%), jak też wyższe wskaźniki (Woerner i wsp. [20] – 6,7%, Dossenbach i wsp. [21] – 9,1%, Liberman i wsp. w badaniu CATIE [22, 23] – 15,1%). Cytowana na wstępie metaanaliza Corrella i Schenka wykazała, że roczna zapadalność na późne dyskinezy wynosiła wśród chorych leczonych LPP2 3,9% [12]. Jest to dokładnie taka wartość, jaką uzyskaliśmy w naszym badaniu. Naszym zdaniem uprawdopodobnia to nasze wyniki. Oczywiście należy wziąć pod uwagę, że ocenialiśmy grupę chorych, której średnia wieku wynosiła ponad 40 lat, a czas trwania choroby wynosił średnio 15 lat.

Bardzo istotnym wnioskiem z naszego badania jest stwierdzenie związku pomiędzy występowaniem późnych dyskinez a stosowaniem politerapii. Spośród analizowanych czynników ryzyka, takich jak wiek, płeć, czas trwania choroby, palenie tytoniu (bardziej zaznaczony stres oksydacyjny), BMI, stosowana dawka olanzapiny, to jedynie politerapia okazała się czynnikiem, który blisko trzykrotnie, w istotny statystycznie sposób zwiększał ryzyko wystąpienia TD. Zależność tę potwierdzono, stosując analizę wielowymiarową – a dostosowany współczynnik ryzyka utrzymał się na takim samym wysokim poziomie.

Łączna dawka leków przeciwpsychotycznych jest jednym z najlepiej udokumentowanych czynników ryzyka wystąpienia TD [1, 3, 9]. Politerapia najczęściej wiąże się z przyjmowaniem przez chorych sumarycznie wysokich dawek leków przeciwpsy-

chotycznych. Kiedy oszacowaliśmy roczną zapadalność na TD oddzielnie w grupie leczonych olanzapiną w monoterapii i chorych, u których stosowano politerapię, stwierdziliśmy, że roczna zapadalność w przypadku monoterapii olanzapiną wynosiła 1,96%, zaś w przypadku politerapii wynosiła aż 5,8%. Z jednej strony powyższa obserwacja potwierdza, że ryzyko wystąpienia późnych dyskinez w przypadku leczenia olanzapiną jest relatywnie niskie. Jednakże w przypadku stosowania politerapii następuje utrata tego korzystnego aspektu stosowania olanzapiny i ryzyko zapadalności na TD wyraźnie wzrasta i zbliża się do wskaźników opisywanych dla leków klasycznych [3, 12].

Nasze badanie było długim badaniem obserwacyjnym, w którym oceniano obecność i nasilenie późnych dyskinez w dużej grupie chorych na schizofrenię za pomocą standardowego narzędzia – skali AIMS oraz formalnych kryteriów Schooler-Kane.

Ograniczenia naszego badania są związane z jego otwartym, obserwacyjnym charakterem i brakiem grupy kontrolnej. Ocena nasilenia ruchów mimowolnych była dokonywana przez siedmiu lekarzy – specjalistów psychiatrów, którzy otrzymali instrukcję stosowania skali AIMS, nie byli jednak specjalnie do tego celu przeszkoleni ani nie dokonano formalnej oceny trafności i rzetelności ocen badaczy [24]. Jest to jednak pierwsze takie prospektywne badanie w populacji polskich pacjentów, a także jedno z nielicznych i najdłuższych badań obserwacyjnych dotyczących wpływu stosowania LPP2 – olanzapiny na ryzyko późnych dyskinez u chorych na schizofrenię, które dotychczas opublikowano.

Późne dyskinezy są poważnym powikłaniem terapii lekami przeciwpsychotycznymi

Łagodne przejawy TD mogą pozostawać niezauważone. Wskazane jest, aby prowadząc leczenie okresowo, dokumentować obecność lub nieobecność dyskinez zwłaszcza u chorych leczonych przewlekle [1]. Niektórzy zalecają stosowanie standardowego narzędzia, takiego jak skala AIMS, przynajmniej raz do roku [1, 3]. Leczenie TD jest trudne, często nie można uzyskać ustąpienia tych objawów. U części chorych objawy mogą być nieodwracalne, co może mieć wpływ nie tylko na jakość życia chorego i rokowanie, ale także może skutkować roszczeniami ze strony pacjentów i ich rodzin. Najnowsze rekomendacje Amerykańskiej Akademii Neurologii [25] pokazują, że spośród bardzo różnych strategii leczenia późnych dyskinez tylko w przypadku kilku z nich skuteczność jest udokumentowana, jednak poziom dowodów pozwała jedynie na ostrożną rekomendację stosowania (klonazepam, ginkgo biloba, amantadyna, tetrabenazyna). Co ciekawe, w standardach postępowania i podręcznikach rekomenduje się, aby w przypadku chorych z objawami TD postępowanie polegało na zmianie na LPP2 [1]. Eksperti Amerykańskiej Akademii Neurologii ocenili, że dane, którymi obecnie dysponujemy, nie pozwalają jednoznacznie ani na rekomendowanie, ani też odrzucanie tej strategii [25]. Z klinicznego punktu widzenia nie ulega wątpliwości, że w przypadku chorych z ryzykiem TD i jednocześnie konieczności stosowania leku przeciwpsychotycznego powinniśmy wybierać lek o najmniejszym ryzyku TD. Nasze badanie potwierdza, że olanzapina stosowana w monoterapii jest lekiem przeciwpsychotycznym o relatywnie małym ryzyku wywoływania późnych dyskinez.

Wnioski

1. W badanej grupie chorych na schizofrenię leczonych olanzapiną rozpowszechnienie późnych dyskinez wynosiło 16,4%.
2. Roczna zapadalność na późne dyskinezy wynosiła 3,9%.
3. Politerapia lekami przeciwpsychotycznymi trzykrotnie zwiększała ryzyko wystąpienia późnych dyskinez.
4. Prowadzenie leczenia olanzapiną w monoterapii jest związane z małym ryzykiem występowania późnych dyskinez, współczynnik rocznej zapadalności wynosi 1,96%.

Piśmiennictwo

1. Rzewuska M. *Leki przeciwpsychotyczne*. W: Wciórka J, Pużyński S, Rybakowski J. red. *Psychiatria*. Tom III, wyd. 2. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2012. s. 13–65.
2. Rzewuska M. *Postępowanie w późnych dyskinezach poneuroleptycznych*. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2007; 23(4): 161–172.
3. Caroff SN, Hurford I, Lybrand J, Campbell EC. *Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial*. *Neurol. Clin.* 2011; 29(1): 127–148.
4. Todd L. *Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects*. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2009; 11: 405–415.
5. Tsai HT, Caroff SN, Miller DD, McEvoy J, Lieberman JA, North KE. i wsp. *A candidate gene study of Tardive dyskinesia in the CATIE schizophrenia trial*. *Am. J. ed. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2010; 153B(1): 336–340.
6. Gałęcki P, Pietras T, Szemraj J. *Polimorfizm genu manganowej dysmutazy ponadtlenkowej (Mn-SOD) u pacjentów z centralnej Polski z objawami późnych dyskinez w przebiegu schizofrenii*. *Psychiatr. Pol.* 2006; 40(5): 937–948.
7. Zai CC, Tiwari AK, Mazzoco M, de Luca V, Müller DJ, Shaikh SA. i wsp. *Association study of the vesicular monoamine transporter gene SLC18A2 with tardive dyskinesia*. *J. Psychiatr. Res.* 2013; 47(11): 1760–1765.
8. Ossowska K. *Neuronalne podłoże zaburzeń pozapiramidowych po neuroleptykach*. W: Przewłocka B. red. *Schizofrenia: patogeneza i terapia*. Mogilany: XIX Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN; 2002. s. 117–129.
9. Aquino C, Lang A. *Tardive dyskinesia syndromes: current concepts*. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20(supl. 1): S113–S117.
10. Seeman P, Tinazzi M. *Loss of dopamine neuron terminals in antipsychotic-treated schizophrenia; relation to tardive dyskinesia*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2013; 44: 178–183.
11. de Leon J. *The effect of atypical versus typical antipsychotics on tardive dyskinesia: a naturalistic study*. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2007; 257(3): 169–172.
12. Correll CU, Schenk EM. *Tardive dyskinesia and new antipsychotics*. *Curr. Opin. Psychiatry* 2008; 21(2): 151–156.
13. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, Walsh BC, Sullivan MC, Money R. i wsp. *Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study*. *J. Clin. Psychiatry* 2010; 71(4): 463–474.
14. Guy W, Ban TA, Wilson WH. *The prevalence of abnormal involuntary movements among chronic schizophrenics*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1986; 1(2): 134–144.

15. Schooler NR, Kane JM. *Research diagnoses for tardive dyskinesia*. Arch. Gen. Psychiatry 1982; 39: 486–487.
16. Krzystanek M, Krzystanek E, Krupka-Matuszczyk I. *Obserwacja występowania akatyzji i późnych dyskinez u pacjentów leczonych olanzapiną – lekiem przeciwpsychotycznym II generacji*. Probl. Med. Rodz. 2009; 11(1): 75–79.
17. Blumberger DM, Mulsant BH, Kanellopoulos D, Whyte EM, Rothschild AJ, Flint AJ. i wsp. *The incidence of tardive dyskinesia in the study of pharmacotherapy for psychotic depression*. J. Clin. Psychopharmacol. 2013; 33(3): 391–397.
18. Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN, Morgenstern H, Glazer WM, Ferguson K. i wsp. *Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol*. Br. J. Psychiatry 1999; 174: 23–30.
19. Dossenbach M, Arango-Dávila C, Silva Ibarra H, Landa E, Aguilar J, Caro O. i wsp. *Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12-month follow-up of the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66(8): 1021–1030.
20. Woerner MG, Correll CU, Alvir JM, Greenwald B, Delman H, Kane JM. *Incidence of tardive dyskinesia with risperidone or olanzapine in the elderly: results from a 2-year, prospective study in antipsychotic-naïve patients*. Neuropsychopharmacol. 2011; 36(8): 1738–1746.
21. Dossenbach MR, Folnegovic-Smalc V, Hotujac L, Uglesic B, Tollefson GD, Grundy SL. i wsp. *Double-blind, randomized comparison of olanzapine versus fluphenazine in the long-term treatment of schizophrenia*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2004; 28(2): 311–318.
22. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO. i wsp. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. N. Engl. J. Med. 2005; 353(12): 1209–1223.
23. Caroff SN, Davis VG, Miller DD, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP. i wsp. *Treatment outcomes of patients with tardive dyskinesia and chronic schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry 2011; 72(3): 295–303.
24. Bark N, Florida D, Gera N, Varardi R, Harghel L, Adlington K. *Evaluation of the routine clinical use of the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)*. J. Psychiatr. Pract. 2011; 17(4): 300–303.
25. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA. i wsp. *Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurol. 2013; 81(5): 463–469.

Podziękowania: Składam podziękowania Panu Piotrowi Łapie za pomoc w wykonaniu analizy statystycznej. Dziękuję również wszystkim lekarzom, którzy brali udział w realizacji badania. Badanie zostało przeprowadzone w ramach grantu naukowego firmy LEKAM i było koordynowane przez firmę Moneopharma.

Adres: Tomasz Szafranski
Specjalistyczna Praktyka Lekarska
02-781 Warszawa, ul. Rtm. W. Pileckiego 106/139

Otrzymano: 20.01.2014
Zrecenzowano: 25.02.2014
Otrzymano p poprawie: 6.03.2014
Przyjęto do druku: 14.10.2014