

ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΟΨΙΜΗ ΔΥΣΚΙΝΗΣΙΑ

Γιαννάκης Α., Κονιτσιώτης Σ.

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, τμήμα Ιατρικής

Περίληψη

Η όψιμη δυσκινησία αποτελεί μία από τις συχνότερες χρόνιες παρενέργειες των αντιψυχωτικών φαρμάκων. Σε αντίθεση με τις οξείες, μπορεί να εμφανιστεί ή να παραμείνει ακόμα και μετά τη διακοπή τους. Παρά την επικρατούσα άποψη ότι εμφανίζεται κυρίως με τα κλασικά αντιψυχωτικά, η όψιμη δυσκινησία εμφανίζεται σε υψηλά ποσοστά και με τα άτυπα. Μόνη πραγματική εξαίρεση αποτελεί η κλοζαπίνη. Μια σωρεία νόσων μπορούν να μιμηθούν την όψιμη δυσκινησία πρέπει να αποκλειστούν μέσω του εκάστοτε κατάλληλου διαγνωστικού ελέγχου. Η όψιμη δυσκινησία μπορεί, ενδεχομένως, να προληφθεί με την χρήση άτυπων αντιψυχωτικών στις ελάχιστες αποτελεσματικές δόσεις και με την ελάχιστη δυνατή διάρκεια χορήγησης. Ωστόσο, μόλις εμφανιστεί, μια ποικιλία φαρμακευτικών παραγόντων έχει δοκιμαστεί (κλοναζεπάμη, τετραβεναζίνη και Ginkgo Biloba μεταξύ άλλων) με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Πρόσφατα, η βαλβεναζίνη εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων ως το πρώτο φάρμακο για τη θεραπεία της όψιμης δυσκινησίας. Σε κάθε περίπτωση, η όψιμη δυσκινησία παραμένει μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στη διαχείριση της θεραπείας με αντιψυχωτικά.

Λέξεις ευρητηρίου: Αντιψυχωτικά, παρενέργειες, όψιμη δυσκινησία

DEVELOPMENTS IN TARDIVE DYSKINESIA

Giannakis A., Konitsiotis S.

University of Ioannina, Faculty of Medicine

Abstract

Tardive dyskinesia (TD) is one of the most common chronic side effects of antipsychotic drugs (ADs). In contrast with the acute side effects, TD may establish or persist even after ADs' discontinuance. Despite current opinion, TD may occur not only with First Generation Antipsychotics (FGAs), but also with New Generation Antipsychotics (NGAs). Clozapine seems to be the only actual exception to that rule. A great variety of diseases that may mimic TD should be excluded via proper diagnostic approach. TD may be prevented by administering ADs at minimum effective doses and minimum time duration. However, once manifested, many drugs have been put under trial (Clonazepam, Tetrabenazine and Ginkgo Biloba among others) with controversial results. Recently, Valbenazine has been approved by the United States Food and Drug Administration as the first drug to ever treat TD. In any case, TD still remains one of the most challenging issues in the management of ADs administration.

Key words: Antipsychotics, side effects, tardive dyskinesia

Εισαγωγή

Πάνω από μισό αιώνα μετά την ανακάλυψη του πρώτου αντιψυχωτικού, η χρήση τους πλέον έχει επεκταθεί πέραν της σχιζοφρένειας σε σωρεία νευροψυχιατρικών νοσημάτων, όπως η διπολική διαταραχή, η κατάθλιψη με ψυχωτικά στοιχεία, η άνοια, η χορεία του Huntington, η ιδιοπαθής νόσος του Parkinson, η διαταραχή Tourette, οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού, η διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή, ενώ αποτελούν εναλλακτική λύση σε πολλές ακόμα νόσους, όπως η διαταραχή γενικευμένου άγχους,

η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και πολλές άλλες [1]. Ωστόσο, παρά την εκτεταμένη εφαρμογή τους, τη μεγάλη εμπειρία που έχει αποκτηθεί με τα χρόνια και την αδιάκοπη εμφάνιση νεότερων φαρμάκων της κατηγορίας, η διαχείριση των παρενεργειών τους εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, με κορωνίδα τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα και, πιο συγκεκριμένα, την όψιμη δυσκινησία.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Οι παρενέργειες από το εξωπυραμιδικό διακρίνονται

σε οξείες και χρόνιες. Σε αντίθεση με τις οξείες (παρκινσονισμός, δυστονία, ακαθισία), που μπορούν να συμβούν ακόμα και ώρες μετά τη έναρξη της αντιψυχωτικής θεραπείας, απαραίτητη προϋπόθεση για την εκδήλωση της όψιμης δυσκινησίας είναι η λήψη νευροληπτικών για τουλάχιστον 3 μήνες (σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών αρκεί ένας μήνας) και η επιμονή των συμπτωμάτων για τουλάχιστον 4 εβδομάδες [2]. Επίσης, ενώ τα οξέα εξωπυραμιδικά συμπτώματα συνήθως υφίστανται μετά τη διακοπή της θεραπείας, η όψιμη δυσκινησία είναι δυνατόν να εμφανιστεί ακόμη και μετά τη διακοπή τους. Αποτελεί την πιο συχνή παρενέργεια από το εξωπυραμιδικό όσον αφορά τα αντιψυχωσικά, πολύ συχνότερη από την όψιμη δυστονία και την όψιμη ακαθισία.

Με τον όρο, λοιπόν, όψιμη δυσκινησία αναφερόμαστε συνηθέστερα σε ακούσιες, ρυθμικά επαναλαμβανόμενες, στερεοτυπικές, χοριοσθετωσικές κινήσεις των σκελετικών μυών. Είναι συνηθέστερα στοματοπροσωπικές και εκδηλώνονται ως επαναλαμβανόμενες μαστικές κινήσεις, συσπάσεις και προβολή της γλώσσας, πηλατάγισμα και σούφρωμα των χειρῶν. Λιγότερο συχνά, η όψιμη δυσκινησία μπορεί να εκδηλωθεί στον κορμό και τα άκρα, συνήθως επιπρόσθετα σε στοματοπροσωπικές εκδηλώσεις. Τότε, εμφανίζεται και πάλι ως ρυθμικές επαναλαμβανόμενες κινήσεις, σαν τα δάκτυλα να παίζουν πιάνο ή τα πέδημα να χτυπούν ρυθμικά το πάτωμα με κάμψη και έκταση των δακτύλων. Ενίοτε, ενδέχεται να υπάρχει και συμμετοχή των αναπνευστικών μυών με αποτέλεσμα τον υπεραερισμό ή τον υποαερισμό, σχεδόν πάντα χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία.

Εκτός της ρυθμικότητας, άλλο ένα χαρακτηριστικό της όψιμης δυσκινησίας είναι ο έλεγχος που μπορεί να ασκήσει ο ασθενής καταστάλλοντας τις κινήσεις. Πράγματι, οι στοματοπροσωπικές δυσκινησίες συνήθως καταστάλλονται με τη μάσηση, την ομιλία ή όταν ο ασθενής τοποθετεί το δάκτυλό του πάνω στα χείλη του. Επίσης, παύουν κατά τον ύπνο, ενώ επιτείνονται από τη συναισθηματική φόρτιση [4].

Επιδημιολογία

Προτού αναλύσουμε τα επιδημιολογικά δεδομένα, αξίζει να αναφέρουμε ότι, ειδικά για τη σχιζοφρένεια, δεν αποκλείεται η σποραδική εμφάνιση δυσκινησιών ακόμα και σε ασθενείς που δεν έλαβαν ποτέ αντιψυχωτική αγωγή, γεγονός που περιπλέκει τη διάγνωση της όψιμης δυσκινησίας [5, 6, 7].

Ο επιπολασμός της όψιμης δυσκινησίας κυμαίνεται από 20-50% σε εξωτερικούς ασθενείς. Η ετήσια αθροιστική επίπτωση της όψιμης δυσκινησίας είναι 5% στον πρώτο χρόνο αντιψυχωτικής αγωγής, 27% στα πέντε έτη και 43% στα δέκα. [8] Η αντίστοιχη επίπτωση στους ηλικιωμένους είναι πιο υψηλή, από 26% στο ένα έτος έως 60% στα τρία έτη. [9]

Όσον αφορά στη διαφορά μεταξύ κλασσικών και άτυπων αντιψυχωτικών, ανασκόπηση 12 μελετών έδειξε επίπτωση 5,5% και 3,9% σε κλασσικά και

άτυπα αντίστοιχα. Επομένως, φαίνεται να μην ισχύει η επικρατούσα αντίληψη ότι τα άτυπα προκαλούν δυσκινησίες πολύ πιο σπάνια από τα κλασσικά. Πιο συγκεκριμένα, μεταξύ των άτυπων αντιψυχωτικών, η κλοζαπίνη φαίνεται να είναι η μόνη που πρακτικά στερείται κινδύνου εμφάνισης δυσκινησιών. [11, 12] Η κουετιαπίνη φαίνεται η πιο ασφαλής μετά την κλοζαπίνη, αλλά όχι το ίδιο αποτελεσματική. Από τα υπόλοιπα άτυπα αντιψυχωσικά, φαίνεται πως η ρισπεριδόνη και η ολανζαπίνη έχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης δυσκινησιών. [13] Πάντως, αξίζει να τονιστεί ότι τα άτυπα αντιψυχωτικά χαρακτηρίζονται από μεγάλες διαφορές στις φαρμακολογικές τους ιδιότητες, οπότε είναι πιο λογικό το καθένα να εκτιμάται ξεχωριστά ως προς την εμφάνιση δυσκινησιών. [12, 14, 15]

Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι η ηλικία [10, 16] και, ενδεχομένως το γυναικείο φύλο, η εγκεφαλική βλάβη, η άνοια και η μεγαλύτερη διάρκεια έκθεσης στο φάρμακο.

Παθοφυσιολογία

Η επικρατέστερη θεωρία για την εμφάνιση δυσκινησιών στηρίζεται στην υπόθεση ντοπαμίνης και τις συσχετίζει με τον αποκλεισμό των D2 υποδοχέων. Πράγματι, σε πειραματόζωα έχει παρατηρηθεί υπερευαισθησία των ντοπαμινεργικών υποδοχέων με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση αντιψυχωτικών [17, 18], η οποία, όμως, δε διατηρείται παρά για μερικές εβδομάδες. Στους ανθρώπους, έχει μεν παρατηρηθεί η αύξηση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο ραβδωτό σώμα, ωστόσο και εδώ η συσχέτιση με τη δυσκινησία είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί. [19] Μία εξέλιξη της παραπάνω θεωρίας [20] υποστηρίζει ότι η αιτία έγκειται στην ανισορροπία D1 και D2 υποδοχέων στα βασικά γάγγλια. Πιο συγκεκριμένα, η αναστολή των D2 υποδοχέων οδηγεί σε υπερδραστηρότητα των D1 στα βασικά γάγγλια, με αποτέλεσμα τις δυσκινησίες. Σε αυτή τη άποψη συνηγορεί και το γεγονός ότι η κλοζαπίνη, ως ισχυρότερος αναστολέας των D1 παρά των D2 υποδοχέων, έχει σχεδόν μηδενικό κίνδυνο ανάπτυξης δυσκινησιών.

Μια εναλλακτική υπόθεση είναι αυτή της απώλειας διάμεσων GABA-εργικών νευρώνων του ραβδωτού σώματος που μετέχουν σε ένα κύκλωμα ανατροφοδότησης προς τη μελαινοραβδωτή οδό. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι η μακροχρόνια χορήγηση αντιψυχωτικών σε πειραματόζωα έχει συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα GABA και αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού στα βασικά γάγγλια. [21] Η απώλεια των νευρώνων θεωρείται ότι συμβαίνει μέσω μηχανισμών διεγερτοτοξικότητας, [22] χωρίς, ωστόσο, κάτι τέτοιο να έχει επιβεβαιωθεί ιστοπαθολογικά.

Διάγνωση και διαφορική διάγνωση

Η διάγνωση της όψιμης δυσκινησίας είναι κατά βάση

κλινική. Ωστόσο, μία σειρά εργαστηριακών εξετάσεων είναι σημαντική για τον αποκλεισμό σοβαρών νοσημάτων που μπορούν να τη μιμηθούν. Χρήσιμη είναι η γενική εξέταση αίματος για τον αποκλεισμό πολυκυτταραιμίας Vera, καθώς και ο βιοχημικός έλεγχος για διαταραχές των ηλεκτρολυτών του ορού (κυρίως νατρίου, ασβεστίου και φωσφόρου). Από τις λοιπές βιοχημικές εξετάσεις, οι θυρεοειδικές ορμόνες και τα ηπατικά ένζυμα θα αποκλείσουν τυχόν θυρεοειδοπάθειες ή ηπατοπάθειες, αντίστοιχα. Επί υποψίας νόσου του Wilson, πρέπει να ελεγχθεί ο χαλκός ορού και ούρων, καθώς και η σερουλοπλάσμίνη ορού. Τέλος, για τον αποκλεισμό εντοπισμένης βλάβης στην περιοχή των βασικών γαγγλίων, μπορεί να ζητηθεί η μαγνητική τομογραφία.

Για τη διαφορική διάγνωση από τις νευρολογικές καταστάσεις που μπορούν να μιμηθούν την όψιμη δυσκινησία είναι εξαιρετικά χρήσιμες ορισμένες λεπτές διαφορές στην κλινική εικόνα.

Ξεκινώντας από τη χορεία του Huntington, μπορούμε να πούμε οι χορειακές κινήσεις έχουν χαοτικό χαρακτήρα, σε αντίθεση με το ρυθμικό, επαναλαμβανόμενο πρότυπο της όψιμης δυσκινησίας. Επίσης, η συμμετοχή του μετώπου και των φρυδιών είναι πολύ συχνότερη, ενώ του στόματος πολύ σπανιότερη. Τέλος, η γλώσσα μπορεί να προβάλλει και στις δύο καταστάσεις, ωστόσο στην όψιμη δυσκινησία ο ασθενής μπορεί να τη συγκρατήσει έξω από το στόμα, ενώ στη χορεία του Huntington συνήθως όχι (γλώσσα χαμαιιλέοντα).

Στην στοματογοναθική δυστονία (σύνδρομο Meige) οι κινήσεις είναι δυστονικές με παρατεταμένες μυϊκές συσπάσεις, συμμετοχή του μύδους πλάτυσματος και βλεφαρόσπασμο. Ακόμη, οι κινήσεις δυσχεραίνουν τη μάσηση και την κατάποση, επηρεάζοντας σημαντικά τη λειτουργικότητα, κάτι που σπανίζει στην όψιμη δυσκινησία. Σε νεαρά άτομα με συμμετοχή των αυχενικών μυών, το ενδεχόμενο πρωτοπαθούς αυχενικής δυστονίας θα πρέπει να αποκλειστεί. Συνήθως, η τελευταία εξελίσσεται με βραδύτερους ρυθμούς από την όψιμη δυσκινησία.

Οι στερεοτυπίες των χρόνιων ψυχωσικών είναι συνήθως λιγότερο ρυθμικές και περισσότερο σύνθετες από τις κινήσεις της όψιμης δυσκινησίας. Τέλος, η διαλείπουσα εμφάνιση κινητικών και φωνητικών τικ προσανατολίζει στη διαταραχή Tourette.

Πρόληψη και θεραπεία

Οι κατευθυντήρες οδηγίες γενικά αποθαρρύνουν την παρατεταμένη χορήγηση αντιψυχωτικών σε νόσους όπως η κατάθλιψη, οι αγχώδεις διαταραχές, οι διαταραχές προσωπικότητας και το βραχύ ψυχωτικό επεισόδιο. Ακόμη και στη σχιζοφρένεια, πρέπει να επιδιώκεται η διατήρηση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στις ομάδες υψηλού κινδύνου. Απαραίτητος είναι ο τακτικός

έλεγχος κάθε 3 μήνες για την τυχόν εμφάνιση όψιμης δυσκινησίας. [5, 23, 24]

Εφόσον διαγνωστεί όψιμη δυσκινησία, μπορεί να δοκιμασθεί η μείωση της δόσης, η πλήρης διακοπή ή η αλλαγή από ένα κλασικό σε ένα άτυπο αντιψυχωτικό. Πάντως, επαρκής τεκμηρίωση ότι αυτές οι τακτικές οδηγούν σε ελάττωση της δυσκινησίας δεν υπάρχει, με μόνη πιθανή εξαίρεση την αλλαγή σε κλοζαπίνη. [25] Γενικά, συνιστάται η σταδιακή μείωση της αντιψυχωτικής αγωγής και η αναμονή αποτελέσματος πριν την αλλαγή σε άλλο, άτυπο αντιψυχωτικό. Η πλήρης διακοπή της αντιψυχωτικής αγωγής, εκτός του ότι δεν είναι πάντα αποτελεσματική, εγκυμονεί το σοβαρό κίνδυνο υποτροπής της νόσου.

Η χρόνια χρήση αντιχολινεργικών, αν και συμβαίνει κατά κόρον στην κλινική πράξη, φαίνεται πως όχι μόνο δεν προλαμβάνει ή αντιμετωπίζει την όψιμη δυσκινησία, αλλά ενίοτε μπορεί και να την επιδεινώσει. [5]

Σε περίπτωση που αυτές οι τακτικές δεν αποδώσουν ή είναι αδύνατο να εφαρμοστούν, σωρεία φαρμακολογικών παραγόντων έχει δοκιμασθεί για την αντιμετώπιση της όψιμης δυσκινησίας με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Σκόπιμο κρίνουμε να αναφερθούν οι παρακάτω:

Οι βενζοδιαζεπίνες χρησιμοποιούνται βάσει της υποτιθέμενης συμμετοχής των GABA-εργικών νευρώνων στην όψιμη δυσκινησία. Ωστόσο, σαφή αποτελέσματα δε φαίνεται να υπάρχουν. [26, 27] Σε κάθε περίπτωση, προτιμάται η κλοναζεπάμη σε δόσεις 0,25-6mg/ημέρα.

Το Ginkgo Biloba (EGb-761) βρέθηκε πρόσφατα να συνεισφέρει σημαντικά στη μείωση της όψιμης δυσκινησίας, [28, 29] ωστόσο περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητά του. Οι συνιστώμενες δόσεις κυμαίνονται από 80-240mg/ημέρα.

Η τετραβεναζίνη θεωρείται ότι μπορεί να βοηθήσει μέσω απελευθέρωσης της ντοπαμίνης από τα προσυναπτικά κυστίδια. Φαίνεται να είναι αποτελεσματική σε δόσεις 12,5-200mg/ημέρα [30-34], ωστόσο περισσότερη έρευνα απαιτείται και εδώ για την τεκμηρίωση της δράσης της.

Η βιταμίνη Ε έχει χρησιμοποιηθεί σε υψηλές δόσεις, στοχεύοντας στην ανασταλτική της δράση στο οξειδωτικό στρες και στο πως αυτή μπορούσε να επηρεάσει τη διεγερτοτοξικότητα. Τα αποτελέσματα δεν ήταν πειστικά. [35]

Η αμανταδίνη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε συγχορήγηση με αντιψυχωτικά για την αντιμετώπιση της όψιμης δυσκινησίας. [36] Και εδώ η δράση της πιθανότατα οφείλεται στη μείωση της διεγερτοτοξικότητας, μέσω αναστολής των NMDA υποδοχέων. [37, 38] Συνιστάται η χορήγηση της σε δόσεις 100-300mg/ημέρα.

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας έχει δοκιμασθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών. [39] Μπορεί να εφαρμοστεί σε

ασθενείς με όψιμη δυσκινησία ανθιστάμενη σε οποιαδήποτε άλλη ενδεδειγμένη θεραπεία και με σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητας. Ωστόσο, η επέμβαση θα πρέπει να γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα.

Τέλος, η βαλβεναζίνη (valbenazine) έλαβε μόλις λίγους μήνες πριν έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων ως το πρώτο φάρμακο που θεραπεύει την όψιμη δυσκινησία. Πρόκειται για έναν εκλεκτικό αναστολέα του VMAT2 υποδοχέα, ο οποίος ρυθμίζει την προσυναπτική απελευθέρωση ντοπαμίνης μέσα στη σύναψη. Η έγκριση βασίστηκε στην έρευνα KINECT 3, που διεξήχθη σε 225 ασθενείς με σχιζοφρένεια, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή και διαταραχές της διάθεσης, με στατιστική σημαντική βελτίωση όψιμης δυσκινησίας σε σχέση με το placebo. [40]

Πορεία και πρόγνωση

Η όψιμη δυσκινησία εγκαθίσταται συνήθως ύπουλα, μετά έναν έως και έξι μήνες από την έναρξη αντιψυχωτικής αγωγής και μπορεί να επιμείνει για χρόνια, ακόμα και διά βίου. Καλύτερη είναι η πορεία της σε νέους ασθενείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αλληλαγή σε αντιψυχωτικό διαφορετικής ισχύος ή η μείωση της δόσης του μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση όψιμης δυσκινησίας. Τέλος, το φαινόμενο μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής.

Πάντως, η πρόγνωση της όψιμης δυσκινησίας μετά από διακοπή του φαρμάκου θεωρείται καλύτερη από το παρελθόν. [41] Η πορεία της όψιμης δυσκινησίας ασθενούς υπό διαρκή αντιψυχωτική αγωγή παραμένει συνήθως αμετάβλητη, εκτός και αν αυξηθεί η δόση του φαρμάκου. [42]

Επίλογος

Η όψιμη δυσκινησία παραμένει μια κατάσταση δύσκολη τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία της, παρά την εμφάνιση των νεότερης γενιάς αντιψυχωτικών και των φαρμάκων για την αντιμετώπισή της. Σε κάθε περίπτωση, η πρόληψη είναι καλύτερη από τη θεραπεία, με τακτική παρακολούθηση του ασθενούς και διατήρηση της αντιψυχωτικής αγωγής στις όσο το δυνατόν ελάχιστες αποτελεσματικές δόσεις.

Βιβλιογραφία

1. Tasman A, Jerald K, Lieberman J, First M, Riba M. *Psychiatry*. 4thed. 2015
2. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Archives of General Psychiatry*. 1982
3. Jankovic J. Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders. *ClinNeuropharmacol*. 1995;18:197
4. Marder SR. Antipsychotic drugs. 1997. In Tasman A, Kay J & Lieberman JA (eds.) *Psychiatry*. Philadelphia, PA: WB Saunders, pp. 1569–1585
5. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, 2nd edn. In *Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders*. Compendium 2004. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, pp. 1–184.
6. Kane JM. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 Suppl 9:16.
7. Fenton WS, Blyler CR, Wyatt RJ, McGlashan TH. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenic and non-schizophrenic psychiatric patients. *Br J Psychiatry*. 1997; 171:265.
8. Tarsy D, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord*. 2006; 21:589.
9. Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS, et al. Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52:756.
10. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*. 2008 Mar;21(2):151-6
11. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:990.
12. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs*. 2002; 16:23.
13. Tarsy D, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord*. 2006; 21:589.
14. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005; 10:79.
15. Gardner DM, Baldessarini RJ, Warch P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ*. 2005; 172:1703.
16. 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; 161:414.
17. Tarsy D, Baldessarini RJ. Tardive dyskinesia. *Annu Rev Med*. 1984; 35:605.
18. Tarsy D, Baldessarini RJ. Behavioural supersensitivity to apomorphine following chronic treatment with drugs which interfere with the synaptic function of catecholamines. *Neuropharmacology*. 1974; 13:927.
19. Lee T, Seeman P, Tourtellotte WW, et al. Binding of 3H-neuroleptics and 3H-apomorphine in schizophrenic brains. *Nature*. 1978; 274:897.
20. Trugman JM. Tardive dyskinesia: Diagnosis, pathogenesis, and management. *The Neurologist*. 1998; 4:180.

21. Gunne LM, Häggström JE, Sjöquist B. Association with persistent neuroleptic-induced dyskinesia of regional changes in brain GABA synthesis. *Nature*. 1984; 309:347.
22. De Keyser J. Excitotoxic mechanisms may be involved in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol*. 1991; 14:56
23. Tardive dyskinesia: summary of a Task Force Report of the American Psychiatric Association. By the Task Force on Late Neurological Effects of Antipsychotic Drugs. *Am J Psychiatry*. 1980; 137:1163.
24. Tardive dyskinesia: a Task Force Report of the American Psychiatric Association. American Psychiatric Association Press. Washington, DC 1992.
25. Casey DE. Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs. *Schizophrenia Research*. 1999; 35(Suppl):S61–S66.
26. Bhoopathi PS, Soares-Weiser K. Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; :CD000205
27. Thaker GK, Nguyen JA, Strauss ME, et al. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABAmimetic strategy. *Am J Psychiatry*. 1990; 147:445.
28. Zhang WF, Tan YL, Zhang XY, et al. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 210;172:615.
29. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al. (2013) Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 81, 463–469.
30. Godwin-Austen RB, Clark T. Persistent phenothiazine dyskinesia treated with tetrabenazine. *Br Med J*. 1971; 4:25.
31. Kazamatsuri H, Chien C, Cole JO. Treatment of tardive dyskinesia. I. Clinical efficacy of a dopamine depleting agent, tetrabenazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1972; 27:95.
32. Kazamatsuri H, Chien CP, Cole JO. Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. *Am J Psychiatry*. 1973; 130:479.
33. Kang UJ, Burke RE, Fahn S. Natural history and treatment of tardive dystonia. *Mov Disord*. 1986; 1:193.
34. Lang AE, Marsden CD. Alpha methylparatyrosine and tetrabenazine in movement disorders. *Clin Neuropharmacol*. 1982; 5:375
35. Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD000209.
36. Angus S, Sugars J, Boltezar R, et al. A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol*. 1997; 17:88.
37. 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 Nov-Dec; 33(6):271-5.
38. Konitsiotis S, Tsironis C, Kiortsis DN, Evangelou A. Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism on neuroleptic-induced orofacial dyskinesias. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Apr; 185(3):369-77.
39. Pouclet-Courtemanche H, Rouaud T, Thobois S, et al. Long-term efficacy and tolerability of bilateral pallidal stimulation to treat tardive dyskinesia. *Neurology*. 2016; 86:651.
40. Hauser RA, Factor SA, Marder SR, Knesevich MA, Ramirez PM, Jimenez R, et al. KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 2017 Mar 21. appiajp201716091037.
41. Tarsy D. History and definition of tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol*. 1983; 6:91.
42. Fernandez HH, Krupp B, Friedman JH. The course of tardive dyskinesia and parkinsonism in psychiatric inpatients: 14-year follow-up. *Neurology* 2001; 56:805.