

Léčba tiků s ohledem na klinický obraz poruchy a současný sortiment preparátů

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.

Psychiatrická klinika FN Brno a MU v Brně

Pro léčbu Tourettova syndromu neexistuje léčba, včetně farmakoterapie, univerzálně použitelná pro všechny pacienty. Při rozhodování o medikaci by mělo být přihlíženo k řadě různých faktorů, od závažnosti tiků až po věk dítěte, jeho zdravotní stav, anamnézu a reakci na medikaci. Pro léčbu jedinců se závažnými a velmi závažnými tiky by měl být použit z nových atypických antipsychotik risperidon nebo z klasických neuroleptik haloperidol. Olanzapin, ziprasidon a quetiapin prokázaly efekt v malých studiích. Aripiprazol, označovaný jako stabilizátor dopaminového a serotoninového systému a parciální agonista D2 receptorů, se v poslední době ukázal být rovněž účinný v supresi tiků. Specifická medikace pro léčbu jedinců s lehkými a středně závažnými tiky zahrnuje clonidin a guanfacin, které však nejsou v současnosti v České republice dostupné.

Klíčová slova: Tourettův syndrom, tiky, farmakoterapie, děti.

The treatment of tics with respect to the clinical picture of the disorder and current offer of medication

There is no cure for Tourette's and no medication which works universally for all individuals. The decision to use medication should take into account a variety of factors in addition to tic severity such as the child's age, medical history, and past history of response to medication. For individuals with moderate to severe tics, the newer atypical neuroleptics such as risperidone or older traditional neuroleptics such as haloperidole indicated. Olanzapine, ziprasidone, and quetiapine have shown promise in small studies. More recently, aripiprazole, described as a stabilizer of the dopamine/serotonin system, and showing D2 receptor partial agonism have been shown to be effective in suppressing tics. For individuals with mild to moderate tics, specific medications effective for tic reduction include clonidine or guanfacine, but there are now unavailable in the Czech republic.

Key words: Tourette syndrome, tics, pharmacotherapy, children.

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(1): 25–28

Úvod

Klinický obraz tikových poruch je velmi variabilní, od sotva patrných, diskretních, simplexních tiků až po závažné, komplexní tiky motorické a vokální, které mohou invalidizovat pacienta. Nejzávažnější formy tiků se vyskytují u Tourettova syndromu (kombinované vokální a mnohočetné tikové poruchy), s mnohočetnými, většinou komplexními tiky motorickými i vokálními, které se vyskytují alespoň v některých obdobích současně. Anatomická lokalizace tiků, jejich počet, typ, frekvence, komplexita a závažnost kolísají během času. Většinou se nejdříve objevují motorické tiky, později i vokální. Na počátku bývá postižena oblast hlavy a tváře, později další oblasti těla. Výskyt jednoduchých tiků obvykle předchází výskyt tiků komplexních. Komplexní motorické tiky mohou být někdy velmi složité a připomínat kompulzivní projevy. Intenzivní motorické tiky mohou postihnout úpony svalů a šlach nebo v určité lokalizaci přivodit dermatitidy. U 10–20% pacientů s Tourettovým syndromem se vyskytují echolálie, koprolálie, palialie, echopraxie nebo kopropraxie. Podle Asociace Touretteova syndromu méně než 15% pacientů postižených Touretteovým syndromem trpí koprolálií, ale ta má tendenci upoutávat pozornost více než jiné symptomy této choroby.

S výjimkou přechodné tikové poruchy je průběh tikových poruch chronický, s exacerbacemi a spontánními, neúplnými remisemi. Tourettův syndrom začíná obvykle v dětství, ve věku 7–11 let, typické bývá zmírnění tiků v preadolescentním období, v dospělosti přetrvává v různé intenzitě. Komorbidita s obsedantně-kompulzivní poruchou (OCD) a hyperkinetickou poruchou (ADHD) se pohybuje kolem 40%.

Tourettův syndrom je pokládán za vývojovou poruchu synaptické neurotransmise, v oblasti kortiko-subkortikálního okruhu, který zahrnuje bazální ganglia a příslušné neuronální spoje.

I když Tourettův syndrom (TS) bývá někdy označován za „multireceptorovou poruchu“, hyperfunkce transportního dopaminového systému, ovlivnitelná antipsychotiky, má v etiopatogeneze tikového onemocnění klíčový význam (1). Různé zobrazovací studie mozku relativně konzistentně ukazují na alteraci funkcí frontostriálního okruhu, zvýšenou dopaminovou aktivitu v oblasti ventrálního striata a poruchy funkce bazálních ganglií (2, 3, 4, 5). Přímá nebo nepřímá účast dalších neurotransmiterových a receptorových poruch v etiopatogeneze TS byla důvodem pro zkoušení terapeutického efektu řady látek z nejrůznějších farmakologických skupin.

Přesná etiologie Tourettova syndromu není známa, dědičnost se uplatňuje cca u 80% případů. Genetická vulnerabilita může být spojena a modifikována některými environmentálními faktory. V nedávných molekulárně-genetických studiích byla popsána chromozomální inverze (rozdělení) Slit and Trk-like 1 (SLITRK1) u dětí s TS na chromozomu 13q31.1 (6) a familiárně podmíněná delece v genu NLGN4 u dětí s autismem a Tourettovým syndromem (7). Neuroligin 4 (NLGN4) je člen rodiny buněčných proteinů, který ovlivňuje maturaci a funkci neuronálních synapsí. V současnosti probíhají další studie cílené na detekci kandidátních genů.

Postup při léčbě tiků v praxi

Prvním krokem léčby tikových poruch by měla být edukace pacientů a jejich rodičů, s korekcí různých chyb a omylů. Je třeba informovat rodiče, že dítě má jen omezenou schopnost kontroly tiků, a vysvětlit, že tiky se mohou zvýraznit, když se cítí nepozorováno nebo jsou provokovány emočním vzrušením. Volní potlačení tiků je krátkodobě možné, ale neúčelné, protože po něm následuje kompenzatorní zvýšení dyskinéz. Tiky se mohou zmírnit během koncentrace na úkoly nebo během fyzické aktivity. Je vhodné, aby rodiče i lé-

kař komunikovali se školou a snažili se zamezit stigmatizaci pacienta. Rodičům je také možné doporučit kontakt na Sdružení ATOS (Asociace pacientů s Touretteovým syndromem), které vydalo o nemoci informační CD pro školy.

Vzhledem k rozdílnému klinickému obrazu a rozdílné závažnosti tikových poruch není vhodné u každého dítěte automaticky začínat léčbu antipsychotiky, ale volit individuálně druh medikace a zvážit rizika léčby. Keney (8) připomíná, k čemu je třeba při rozhodování přihlídnout:

1. Simplexní, nenápadný tik není jednoznačným důvodem pro farmakoterapii.
2. Medikace je indikována, pokud jsou tiky výrazné, narušují vztahy s vrstevníky, omezují sociální interakce a ztěžují studijní nebo pracovní výkon.
3. Žádný preparát obvykle nedokáže trvale a úplně eliminovat tiky.
4. Cílem je odstranit nebo zmírnit diskomfort a pocity zahanbení spojené s tiky, dosáhnout kontroly tiků, umožňující pokud možno normální fungování.

I když cílem tohoto sdělení je přehled farmakoterapie tikových poruch, okrajově je třeba zmínit také některé podpůrné psychologické a behaviorální metody cílené na potlačení tiků. Existují ojedinělé kazuistiky úspěšného použití hypnózy, především s přesunutím tiků na jiné místo těla, kde méně narušuje společenské fungování. Nedirektivní psychoterapie zlepšuje u TS sebehodnocení, depresi a další emoční nepříznivé důsledky poruchy. V rámci behaviorální terapie byly popsány techniky se záměrným opakováním tiků po několik minut (metoda přesycení), s následným, přechodným zmírněním dyskinéz. Time-out technika chápe tik jako naučené chování, pacient odchází ze společnosti či z místa, aby zklidnil tik. Může být použit trénink uvědomování si tiků a průvodních tělesných pocitů, sebezpozorování a nácvik relaxace. V rámci relaxačních technik je možné použít klasické svalové relaxace s úpravou pro děti. V pedopsychiatrii má význam rodinné poradenství, cílené na harmonizaci rodinných vztahů, na omezení stresu a psychické zátěže u pacienta.

Volba preparátů s ohledem na závažnost tiků

Různá doporučení a vodítka pro léčbu tiků publikovaná v zahraničí se shodují na postupu léčby i na volbě preparátů pro léčbu lehkých i závažnějších forem tikových poruch (9, 10, 11). Sortiment doporučených léků však není ve všech případech identický s preparáty do-

stupnými v našich podmínkách, a proto jsou nutné určité modifikace.

Léčba lehkých forem tiků

Pro léčbu lehkých forem tikových poruch jsou v zahraničních vodítkách léčby shodně doporučovány alfa2-adrenergní agonisté – klonidin nebo guanfacin – jako léky první linie (9, 10, 11). Klonidin je však u nás v současné době dostupný pouze jako oftalmologikum ve formě roztoku a guanfacin u nás dosud nebyl registrován. Je zdůrazňováno, že klonidin (používaný v zahraničí u dětí ve formě transdermálních náplastí) současně se zmírněním tiků ovlivňuje příznivě hyperaktivitu, insomni, anxieta, které často provázejí tikové poruchy u dětí. Vzhledem k nedostupnosti alfa adrenergních agonistů jsou u nás pro léčbu lehkých až středně závažných forem tiků obvykle používány klonazepam nebo tiaprid (12).

Tiaprid je dosud jediné atypické antipsychotikum, které má u nás oficiálně schválenou indikaci pro léčbu tiků. Pro pedopsychiatrickou praxi je velmi výhodná jeho forma roztoku (kapky). Průměrná denní dávka tiapridu se u dětí podle váhy a věku pohybuje od 200 do 300 mg.

Léčba závažných forem tiků

Haloperidol, pimozid, event. flufenazin jsou považovány za vhodnou volbu pro léčbu závažných forem tikových poruch, zejména Tourettova syndromu, pokud jiná farmakoterapie není dostatečně účinná (13). V prvním kroku je dnes dávana přednost některým atypickým antipsychotikům pro příznivější profil nežádoucích účinků.

Při léčbě klasickými neuroleptiky je vyšší riziko vzniku extrapyramidových účinků, například akutních, dystonických reakcí na začátku terapie nebo tardivních dyskinéz během dlouhodobé léčby. Praxe ukazuje, že u pacientů léčených od počátku vysoce účinnými incizivními neuroleptiky obtížněji docílíme srovnatelného efektu ostatními preparáty, když později nastane nutnost změny léčby.

Z atypických antipsychotik je dnes pro léčbu tiků často používán v off label indikaci risperidon, jehož účinnost byla potvrzena v kontrolovaných studiích (14). Volba risperidonu je také výhodná u dětí, u kterých se společně s tiky vyskytují poruchy chování, agresivní projevy a neklid. Risperidon ve formě roztoku umožňuje u malých dětí citlivé a individuální dávkování.

V menším počtu studií a kazuistikách byl popsán také příznivý efekt olanzapinu, quetiapinu, sulpiridu a nejnověji také ziprasidonu a aripiprazolu v léčbě tikových poruch (15–27).

Zkušenosti s novějšími antipsychotiky v léčbě tikových poruch

Ziprasidon

V průběhu posledních let byly publikovány příznivé zprávy o léčbě tiků ziprasidonem. Účinnost ziprasidonu na léčbu tiků byla potvrzena ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích a několika prospektivních otevřených studiích (17–19). Protože léčba ziprasidonem je spojena s poněkud vyšším rizikem prodloužení intervalu QT a výskytem arytmií, ve srovnání s ostatními atypickými antipsychotiky je doporučováno před léčbou a během léčby monitorovat EKG a anamnesticky vyloučit přítomnost kongenitálního syndromu prodlouženého QT. Při předávkování ziprasidonem nebylo dosud popsáno žádné úmrtí u dětí a adolescentů. Změny hladiny prolaktinu bývají jen nevýrazné a přechodné. Elbe (17) uvádí, že změny tělesné hmotnosti během léčby ziprasidonem ve studiích byly srovnatelné s placebem. Současně autor doporučuje, aby byl ziprasidon používán u dětí s tikovými poruchami jako druhý nebo třetí krok léčby. Volba ziprasidonu je výhodná zejména pro pacienty s metabolickým syndromem při léčbě ostatními antipsychotiky.

Aripiprazol

V odborné literatuře z posledních let přibývají otevřené studie a kazuistiky, které popisují velmi příznivé zkušenosti s aripiprazolem v léčbě Tourettova syndromu u dětí i dospělých (20–27). Díky duálnímu účinku na dopaminovém receptorovém systému bývá aripiprazol označován jako dopaminový stabilizátor nebo regulátor dopaminového systému. Aripiprazol působí jako parciální agonista dopaminových D2-receptorů, pokud je endogenní aktivita dopaminu nízká, a jako antagonist dopaminových D2-receptorů, pokud je tato aktivita vysoká. Aripiprazol je rovněž parciálním agonistou serotoninových 5-HT1A-receptorů a antagonistou 5-HT2A-receptorů (28). Ve srovnání s většinou ostatních antipsychotik je u aripiprazolu nutné ocenit významně snížené riziko vzniku metabolického syndromu, změn glykemie, prolaktinémie, lipidogramu a zanedbatelný vliv na změny hmotnosti.

Nedávné studie PET ukázaly neobvykle vysoké obsazení striálních D2 receptorů (více než 80%) při nízkých dávkách aripiprazolu, bez výskytu extrapyramidových účinků a hyperprolaktinémie (28).

Striatum se svojí vysokou denzitou dopaminergní inervace je klíčovou strukturou v patofyziologii Tourettova syndromu, což zpětně potvrzuje

schopnost dopaminových antagonistů tlumit tikové dyskinezy. Efekt aripiprazolu ukazuje, že nejen dopaminový antagonisté, ale také parciální D2 agonista se stabilizujícími vlastnostmi umožňují potlačit tiky. Seo, et al. (26), kteří úspěšně použili aripiprazol k léčbě Tourettova syndromu u dětí a adolescentů, připomínají, že vedle typických neuroleptik také D1/D2 agonisté (například pergolid) byly účinné v léčbě TS (29, 30). Někteří smíšení dopaminový agonisté pravděpodobně mohou v malých dávkách antagonizovat dopaminové funkce prostřednictvím selektivní aktivity na presynaptických receptorech. Na rozdíl od dopaminových antagonistů aripiprazol může citlivěji ovlivňovat funkční hladiny dopaminu, protože jeho antagonistické působení je závislé na dostupnosti endogenní aktivity dopaminových funkcí.

Hounie, et al (20) předpokládají, že aripiprazol umožňuje kontrolu tiků dalším mechanismem, který částečně vychází z modulace glutamatergních projekcí v neokortexu. Zvýšená dopaminergní stimulace ve striatálním regionu u Tourettova syndromu souvisí se zvýšeným uvolňováním glutamátu v thalamo-kortikálních drahách, což je jednou z příčin vzniku mimovolních pohybů. Aripiprazol, který je mimo jiné parciální agonista 5-HT_{1A} receptorů, působí na tyto receptory situované v glutamatergních pyramidových neuronech neokortexu, které mohou svým inhibičním vlivem tlumit glutamatergní excitaci.

Vlastní zkušenosti s aripiprazolem (f. o. Abilify)

V letech 2008–2009 na dětském oddělení Psychiatrické kliniky FN Brno byla opakovaně hospitalizována a ambulantně léčena 8letá dívka s Tourettovým syndromem. Před léčbou byly přítomny motorické a vokální tiky, poskakovala, prováděla žmolavé a krouivé pohyby rukama, pískala, odkašlávala, vydávala štekavé zvuky. Konziliární a laboratorní vyšetření byla v normě, až na lehkou elevaci ASLO (přeléčena penicilinem). V prvním roce byla léčena kombinací Tiapridalu 250 mg/den a Rivotrilu 0,5 mg/den. Tiky se v prvních 3–4 měsících léčby výrazně zmírnily, postupně však došlo ke zhoršování, zejména v době infekcí HCD a školní zátěže (hekání, trhání hlavou, počítací pohyby prstů). Po léčbě byla unavená, ospalá, zhoršil se jí prospěch. Výrazně přibrala na váze (BMI 23,3 – to je nad 99. percentilem pro daný věk).

V březnu 2008 při rehospitalizaci byl nasazen aripiprazol, který byl postupně titrován od dávky 5 mg/den do 10 mg/den, při současném snižování a konečném vysazení Tiapridalu.

Záměnu tolerovala dobře, již ve druhém týdnu léčby bylo patrné zlepšení, byla propu-

těna s doporučením: Abilify 10 mg tbl. 1/2-0-1/2, Rivotril 0,5 mg tbl. 1/2-1/2-1.

Dívka dochází již déle než rok na kontroly v DPA PK FN Brno, při medikaci Abilify je stav dobře kompenzován, tiky jsou nenápadné, většinou jen simplexní, motorické v obličeji (mrkání, někdy stáčení bulbů, diskretně labiální). Vymizela únava, zlepšil se školní výkon. Na váze nepřibírá, vyrostla, hodně sportuje, téměř závodně plave. Je patrná zlepšená kvalita života.

Naše stručné kazuistické sdělení potvrzuje nedávné zprávy z odborné literatury o příznivém efektu aripiprazolu v léčbě Tourettova syndromu. Domníváme se, že tento preparát může rozšířit naše terapeutické možnosti a stát se vhodnou volbou zejména u pacientů ohrožených metabolickým syndromem a nadváhou, v průběhu standardní terapie tiků antipsychotiky.

Léčba tiků s komorbidními poruchami

Pro lehké formy tikových poruch s komorbidní anxiétou můžeme u nás – shodně s doporučením v zahraniční literatuře – použít klonazepam a pro tiky s komorbidními obsedantně-kompulzivními příznaky kombinaci antipsychotik (např. haloperidolu, risperidonu) s SSRI (zejména s fluoxetinem) (9, 11). Pro děti s tikovými poruchami a komorbidní ADHD je v USA a dalších zemích doporučována kombinace dextroamfetaminu s klonidinem, která je však u nás nedostupná. V našich podmínkách je možné použít kombinaci metylfenidátu s risperidonem, podobně jako při léčbě hyperkinetické poruchy chování. Pokud je metylfenidát kontraindikován nebo v některých případech zhoršuje tiky, jsou vhodnější volbou noradrenergní látky. Dříve byla používána některá tricyklická antidepresiva, v současné době je vhodnější volbou atomoxetin, který na rozdíl od stimulancií nezvyšuje koncentraci dopaminu ve striatu, což znamená, že léčba není komplikovaná zhoršením nebo rozvojem tiků. I když atomoxetin není primárně indikován pro léčbu tiků, výsledky randomizovaných, dvojitě

slepých studií u pacientů s ADHD a komorbidními tikovými poruchami potvrdily po léčbě atomoxetinem nejen zlepšení symptomů ADHD, ale také zmírnění tiků (31). Pro úplnost je však třeba zmínit, že výjimečně byl popsán ojedinělý případ vzniku tiků u muže léčeného atomoxetinem (32).

Méně obvyklá farmakologická léčba

V otevřených malých studiích nebo kazuistikách byl popsán příznivý účinek v léčbě tiků u některých dalších preparátů z nejrůznějších farmakologických skupin. Podrobnější přehled o těchto zkušenostech publikovaly v naší literatuře Drtílková (33) a Malá (34). Patří k nim například z gabaergních preparátů baclofen – specifický agonista GABA-B komplexu, z cholinergních preparátů mecamlamin a nikotinové náplasti, dále naloxon ovlivňující opioidní receptory a delta9-tetrahydrocannabinol ovlivňující centrální kanabinoidní receptory.

Z nových antiepileptik prokázal účinnost v ojedinělé kontrolované studii s placebem u dětí s Tourettovým syndromem topiramát, který potencuje inhibiční neurotransmisi GABA a redukuje abnormně zvýšenou neuronální aktivitu v bazálních gangliích (35). Rovněž levetiracetam byl shledán účinným v otevřené studii u dětí a adolescentů s Tourettovým syndromem (36).

Srovnání účinnosti různých preparátů používaných pro léčbu tiků

Skupina expertů zabývající se doporučenými postupy léčby Tourettova syndromu (37) publikovala v posledních letech srovnání účinnosti používaných antipsychotik a dalších preparátů různých skupin v léčbě tiků (tabulky 1, 2). Pro hodnocení byly použity výsledky z otevřených i kontrolovaných studií. Ze srovnání vyplývá, že nejvyššího efektu „A“ dosáhla pouze některá antipsychotika (haloperidol, pimozid, risperidon), ostatní antipsychotika byla hodnocena

Tabulka 1. Přehled účinnosti a doporučených dávek antipsychotik v léčbě tiků (dle 37)

Lék	Míra účinku v praxi	Obvyklé dávky mg/den	Zlepšení v kontrol. studiích
Haloperidol	A	1–4	50–70%
Pimozid	A	2–8	50–70%
Risperidon	A	1–3	30–50%
Flufenazin	B	1,5–10	
Tiaprid	B	150–500	44%
Ziprasidon	B	5–10	35%
Olanzapin	C	2,5–5	
Sulpirid	C	100–200	

A – nejvyšší efekt, B – střední efekt, C – méně výrazný efekt

Tabulka 2. Přehled účinnosti a doporučených dávek různých preparátů v léčbě tiků (s výjimkou anti-psychotik) (dle 37)

Lék	Míra účinku v praxi	Obvyklé dávky mg/den	Zlepšení v kontrol. studiích
Klonidin	B	0,10–0,30	35%
Guanfacin	B	1,0–3,0	
Pergolid	B	0,10–0,25	35%
Botulinum toxin	B	30–300 j/fokus	
Tetrabenazin	C	25	
Baclofen	C	10	14–25%
Nicotine Patch	C	7	
Mecamylamin	C	2,5	
Flutamid	C	250	

A – nejvyšší efekt, B – střední efekt, C – méně výrazný efekt

v kategorii „B“ nebo „C“, stejně jako preparáty z ostatních různorodých skupin. Novější preparáty, jako například aripiprazol, nebyly zahrnuty do hodnocení, pravděpodobně vzhledem k dosud omezeným zkušenostem.

Literatura

- Cath DC, Meynen G, de Jonge JL, van Balkom AJ. Antipsychotics in the treatment of Tourette disorder. *Tijdschr Psychiatr*. 2008; 50(9): 593–602.
- Müller-Vahl KR, Kaufmann J, Grosskreutz J, et al. Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging *BMC. Neuroscience* 2009; 10: 47.
- Albin R. Neurobiology of basal ganglia and TS: neurotransmitters and neurochemistry overview. Presented at: 4th International Scientific Symposium on Tourette Syndrome; 2004: 25–27, Cleveland, Ohio.
- Albin RL, Koeppe RA, Bohnen NI, et al. Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome. *Neurology* 2003; 61(3): 310–315.
- Singer HS, Szymanski S, Giuliano J, et al. Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET. *Am J Psychiatry* 2002; 159(8): 1329–1336.
- Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ. Sequence Variants in SLITRK1 Are Associated with Tourette's Syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2008; 16: 614–618.
- Yuen AL, Juan-Sebastian Saldivar JS, Steve Sommer S, et al. Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome. *Science* 2005; 14, 310(5746): 317–320.
- Kenney CH, Sheng-Han Kuo, Jimenez-Shahed J. Tourette's Syndrome. *Am Fam Physician* 2008; 77(5): 651–658, 659–660.
- Gholson J, Lyon G, Coffey B. Treating Tourette Syndrome and Tic Disorders: A Guide for Practitioners *Journal of Child and Adolescent. Psychopharmacology* 2008; 18(4): 411–412.
- Sandor P. Pharmacological management of tics in patients with TS. *J Psychosom Res* 2003; 55(1): 41–48.
- Scahill L, Erenberg G, Berlin CM Jr, et al. Tourette Syndrome Association Medical Advisory Board: Practice Committee. Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx*. 2006; 3(2): 192–206.
- Drtílková I, Balašítková B. Tiaprid, clonazepam a klonidin u dětí s tikovou akomorbidní hyperkinetickou poruchou. *ČS Psychiatrie* 1997; suppl 3: 54–78.
- Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154(8): 1057–1062.
- Bruggeman R, van der Linden C. Risperidone versus pimozide in Tourette disorder: a comparative double-blind parallel group study. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62(1): 50–56.
- Onofri M, Paci C, D'Andreanmatteo G, Toma L. Olanzapine severe Gilles de la Tourette syndrome: a 52-week double-blind cross-over study vs. low-dose pimozide. *J Neurol*. 2000; 247(6): 443–446.
- Stephens RJ, Bassel C, Sandor P. Olanzapine in the treatment of aggression and tics in children with Tourette syndrome – a pilot study. *J Child Psychopharmacology* 2004; 4(2): 255–266.
- Elbe D, Carandang C. Focus on Ziprasidone: A Review of its use in Child and Adolescent Psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 17(4): 220–229.
- Salle FR, Kurlan MD. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J. Am. Acad. Child Adol. Psychiatry* 2000; 39(3): 292–298.
- Floid R, et al. Ziprasidone treatment of Children and Adolescents with Tourette's syndrome; A pilot Study. *Journal Amer. Acad. Child & Adol. Psych* 2000; 39(3): 292–299.
- Hounie A, De Mathis A, Sampaio AS, Mercadante MT. Aripiprazole and Tourette syndrome. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 6(3): 213.
- Seo WS, Sung HM, Sea HS, Bai DS. Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic tic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008; 18(2): 197–205.
- Davies L, Stern JS, Agrawal N, Robertson MM. A case series of patients with Tourette syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21(7): 447–453.
- Duane DD. Aripiprazole in childhood and adolescence for Tourette syndrome. *J Child Neurol* 2006; 21(4): 358.
- Murphy TK, Bengtson MA, Soto O, et al. Case series on the use of aripiprazole for Tourette syndrome. *Int J Neuro-psychopharmacol* 2005; 8(3): 489–490.
- Yoo HK, Choi SH, Park S, et al. An open-label study of the efficacy and tolerability of aripiprazole monotherapy for Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008; 18(5): 509–515.
- Seo WS, Sung HM, Sea HS, Bai DS. Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic tic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008; 18(2): 197–205.
- Budman C, Coffey BJ, Shechter R, et al. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008; 18(5): 509–515.
- Kapur S. Differential effects of aripiprazole on D (2), 5-HT (2), and 5-HT (1A) receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. *Am J Psychiatry* 2007; 164(9): 1411–1417.
- Gilbert DL, Dure L, Sethuraman G, et al. Tic reduction with pergolide in a randomized controlled trial in children. *Neurology* 2003; 60(4): 606–611.
- Cianchetti CA, Fratta A, Pisano T, Minafra L. Pergolide improvement in neuroleptic-resistant Tourette cases: various mechanisms causing tics. *Neurol Sci* 2005; 26(2): 137–139.
- Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005; 27,65(12): 1941–1949.
- Sears J, Patel NC. Development of tics in a thirteen-year-old male following atomoxetine use. *CNS Spectr*. 2008; 13(4): 301–303.
- Drtílková I. Léčba tikových poruch v dětské psychiatrii. *Neurologie pro praxi* 2002; 4: 29–32.
- Malá E. Tikové poruchy. *Remedia* 2000; 10: 415–423.
- Nelson TY, Bost MT, Lesser PS. Topiramate in children and adolescents with Tourette syndrome: A case series. *Journal of Pediatric Neurology* 2007; 5(1): 15–19.
- Awaad Y, Michno AM, Minarik S. Use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome. *Movement Disorder* 2005; 20(6): 714–718.
- Scahill L and the Tourette syndrome Practice Parameter Work Group. A TSA Medical publication 2004, 11.

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.

Psychiatrická klinika FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
idrtilkova@fnbrno.cz

