

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

Tomasz Sobów¹, Jarosław Sławek²

Received: 19.05.2006

Accepted: 05.06.2006

Published: 31.03.2007

Farmakoterapia zaburzeń ruchowych i objawów neuropsychiatrycznych w chorobie Huntingtona: systematyczny przegląd piśmiennictwa

Drug treatment of moving disorders and neuropsychiatric symptoms accompanying Huntington's disease: a systematic review

¹ Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Oddział Neurochirurgii Czynnościowej i Chorób Układu Pozapiramidowego, Klinika Neurochirurgii Akademii Medycznej w Gdańsku

Adres do korespondencji: Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 042 675 73 72, faks: 042 675 77 29

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Choroba Huntingtona (HD) należy do dużej grupy chorób neurodegeneracyjnych, u których podłoża leży defekt genetyczny polegający na zwiększeniu liczby powtarzalnych sekwencji DNA w obrębie uszkodzonego genu na chromosomie 4., kodującego huntingtinę. Następstwem mutacji jest selektywne uszkodzenie neuronów dotyczące zwłaszcza jądra ogoniastego, skorupy i gałki bladej, a także innych struktur, w tym wzgórza i istoty białej. Objawy choroby obejmują poza ruchami mimowolnymi także inne objawy neurologiczne (np. parkinsonizm), zaburzenia funkcji poznawczych (otępienie) oraz różnorodne zaburzenia psychiczne. Pomimo postępów w rozumieniu etiopatogenezy choroby nie przełożyło się to, jak dotąd, na skuteczne, przyczynowe leczenie. Postępowanie obejmuje zatem próby korygowania poszczególnych objawów, co podobnie jak w chorobie Parkinsona utrudniają wzajemne zależności między stanem neurologicznym i psychicznym, oraz wpływ leków, zarówno psychotropowych, jak i celowanych na objawy neurologiczne. W artykule przedstawiamy umocowany w zasadach medycyny opartej na faktach przegląd dostępnych metod leczenia objawowego zaburzeń ruchowych (ruchy mimowolne, parkinsonizm, dystonie), innych objawów neurologicznych, zaburzeń psychicznych (depresji, psychoz) oraz zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu HD. Oddzielnie omawiamy próby stosowania leków o działaniu neuroprotektynym (w tym kreatyny, nienasyconych kwasów tłuszczowych i minocykliny), które proponuje się w nadziei, że wpłyną korygująco na naturalny przebieg choroby.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Huntingtona, leczenie, ruchy płasawicze, parkinsonizm, zaburzenia psychiczne, otępienie

Summary

Huntington's disease (HD) belongs to a large group of neurodegenerative diseases caused by a genetic defect consisting in an increased number of repetitive sequences of DNA within the altered gene in the chromosome 4 encoding huntingtin. The consequence of this mutation is selective destruction of neurons mainly within the caudate nucleus, putamen, globus pallidus and also other structures, including thalamus and white matter. Apart of involuntary movements, symptoms include other neurological signs (e.g. parkinsonism), dis-

turbed cognitive functions (dementia) and various psychiatric disorders. In spite of a significant progress in understanding HD pathogenesis, no effective cause-oriented treatment has been developed to date. Currently available therapies include attempts at correction of individual symptoms, which, as in the case of Parkinson's disease, is handicapped by mutual interdependence of neurological and mental state, as well as by effects of administered drugs, both psychotropic and those targeted on particular neurological signs. In the paper we present an evidence based review of available modalities for symptomatic treatment of motor disorders (involuntary movements, parkinsonism, dystonias), other neurological symptoms, mental disorders (depression, psychoses) and disturbances of cognitive functions associated with HD. Separately discussed are attempts at administration of neuroprotective drugs (including creatine, unsaturated fatty acids and minocycline), which are recommended expecting to correct the natural course of the disease.

KEY WORDS: Huntington's disease, treatment, choreatic movements, parkinsonism, mental disorders, dementia

Choroba Huntingtona (ang. *Huntington's disease*, HD) jest dziedziczącą się w sposób autosomalnie dominujący chorobą spowodowaną mutacją genową w chromosomie 4. (4p. 16.3). Defekt polega na patologicznym zwiększeniu ilości trójek CAG. Prawidłowy gen koduje białko huntingtynę. Zwiększenie liczby powtórzeń trójek CAG, zlokalizowanych w eksonie 1. zmienia konformację huntingtyny poprzez wydłużenie jej poliglutaminowego segmentu blisko zakończenia NH₂. W wyniku mutacji genowej dochodzi do nadmiernego zwiększenia ilości nieprawidłowego białka w komórce, co doprowadza do jej śmierci⁽¹⁾. Częstość występowania HD w populacji ogólnej szacuje się 2-10/100.000⁽²⁾. Z uwagi na lokalizację procesu do najczęstszych objawów HD należą: ruchy płasawicze, postępujące otępienie i depresja. W młodzieńczej postaci Westphala może dochodzić do powstania obrazu przypominającego chorobę Parkinsona ze sztywnością i spowolnieniem. Obraz kliniczny choroby wydaje się dzisiaj jednak znacznie bardziej złożony. W badaniu analizującym objawy kliniczne u 1901 chorych do najczęstszych objawów (w kolejności) należały: płasawica, zaburzenia chodu, niestabilność postawy, drażliwość, depresja, niezgrabność ruchów, zaburzenia mowy, utrata pamięci, wypadanie przedmiotów z rąk, utrata motywacji i napędu, zespół urojeniowy, regresja intelektualna, zaburzenia snu, halucynacje, utrata wagi i zaburzenia seksualne⁽³⁾. Zatem obraz kliniczny jest mieszaniną różnych objawów ruchowych, psychiatrycznych i zaburzeń zachowania, co może sprawiać trudności w doborze odpowiednich leków. Istotny wpływ na skuteczność leczenia może mieć także brak krytycznego wglądu chorego, szczególnie w zakresie zaburzeń zachowania. Ma to związek z uszkodzeniem płatów czołowych związanych z ich deafferentacją na skutek uszkodzeń jąder podkorowych i rozwojem zaburzeń wykonawczych (tzw. *dysexecutive syndrome*) oraz cech zespołu czołowego⁽⁴⁾. Według innych autorów nieświadomość deficytów dotyczy także reakcji emocjonalnych, zachowań społecznych oraz ruchów mimowolnych⁽⁵⁾. Leczenie HD wymaga zatem szczególnie dobrej relacji chory – lekarz, aby odpowiednio zmotywować pacjenta do terapii, a reakcja na leki powinna być oce-

niana na podstawie relacji nie tylko pacjenta, ale także rodziny lub opiekuna. Szczególne znaczenie ma owa dobra współpraca między lekarzem a pacjentem i jego bliskimi w sytuacji występowania zaburzeń ruchowych (które są zwykle łatwo rozpoznawalne przez chorego), ale także – przede wszystkim – w przypadku zaburzeń emocjonalnych, psychotycznych czy też funkcji poznawczych. Postęp w diagnostyce tego schorzenia opiera się na dość dawno już wprowadzonej diagnostyce molekularnej (badania DNA), co w rodzinach chorych stwarza szansę na wczesne zbadanie nosicielstwa i ewentualną wczesną interwencję terapeutyczną. Pomimo licznych wysiłków badaczy nie zanotowano jednak takich postępów w tej dziedzinie, które można by przełożyć na rutynową praktykę kliniczną. Z drugiej strony istnieje sporo danych (choć też często niekompletnych i badanych niesystematycznie) na temat objawowego leczenia zaburzeń występujących w przebiegu HD. W pracy przedstawiamy systematyczny, krytyczny przegląd piśmiennictwa dotyczącego farmakoterapii HD, z uwzględnieniem leczenia ruchów mimowolnych, innych objawów neurologicznych (m.in. dystonii i parkinsonizmu), zaburzeń psychicznych (depresji, objawów psychotycznych) oraz dysfunkcji poznawczych, w tym otępienia.

FARMAKOTERAPIA RUCHÓW MIMOWOLNYCH (PŁASAWICY)

BLOKERY RECEPTORÓW DOPAMINOWYCH

Najpowszechniej stosowane są klasyczne neuroleptyki. Dzieje się tak pomimo często występujących powikłań takiego leczenia pod postacią parkinsonizmu (i innych objawów pozapiramidowych), zaburzeń połykania, zaburzeń chodu i upadków, dysforii oraz apatii. Dowody z poprawnych metodologicznie badań na skuteczność klasycznych neuroleptyków są skąpe. W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach na satysfakcjonująco licznych grupach chorych (powyżej 10) zostały przebadane jedynie sulpiryd⁽⁶⁾ i bardzo rzadko stosowany w praktyce klinicznej tiapryd^(7,8). Badania te obejmują

łącznie zaledwie 56 pacjentów, wszystkie przeprowadzono metodą krzyżowej zamiany leczenia i tylko w przypadku jednego z nich (badanie tiaprydu)⁽⁸⁾ wykazano korzystny efekt działania leku. Inne klasyczne neuroleptyki (haloperidol, flufenazyna, perfenazyna) były badane w warunkach kontrolowanych placebo (lub innymi substancjami: tetrabenazyną, litem) wyłącznie w bardzo nielicznych grupach (poniżej 10 pacjentów w badaniu). W jednym badaniu oceniano zależność między stężeniem haloperidolu w osoczu a efektem terapeutycznym; autorzy sugerują, że skuteczne (i zadowalająco tolerowane) stężenie leku powinno wahać się w granicach 2-5 ng/ml, wskazując jednocześnie na brak związku między dawką leku podawanego doustnie a osiąganym stężeniem w osoczu⁽⁹⁾. Niezwykle popularny do niedawna w Polsce pimozyd był oceniany wyłącznie w otwartych, niekontrolowanych lub retrospektywnych badaniach na łącznej populacji 28 (!) pacjentów. Spośród atypowych neuroleptyków (leków przeciwpsychotycznych II generacji, LPIIG) w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach oceniano jedynie klozapinę, która okazała się lekiem niewystarczająco dobrze tolerowanym u większości badanych, a dobry efekt objawowy obserwowano jedynie u pojedynczych chorych^(10,11). Olanzapina była oceniana w 3 otwartych badaniach. Pozytywny efekt terapii obserwowano w krótkoterminowej (2 tygodnie) próbie⁽¹²⁾; w dwóch pozostałych badaniach^(13,14) lek

okazał się użyteczny w leczeniu objawów psychotycznych, natomiast jego działanie na ruchy mimowolne było wątpliwe lub wymagało wysokich (powyżej 20 mg/dobę) dawek. Skuteczność innych atypowych neuroleptyków (risperidonu, zotepiny, zyprazydonu, kwetiapiny) nie była oceniana w badaniach klinicznych i istnieją jedynie opisy pojedynczych przypadków sugerujące efektywność tych leków. Z własnego doświadczenia autorów wynika, że niskie dawki risperidonu (1-2 mg/dobę) mogą być efektywne u chorych nieodpowiadających lub nietolerujących klasycznych neuroleptyków, zaś stosowanie olanzapiny jest często ograniczone jej nadmiernym efektem sedatywnym. Podsumowując, leki neuroleptyczne, zarówno klasyczne, jak i atypowe, są bardzo słabo przebadane i niewiele jest dowodów na ich skuteczność w leczeniu ruchów płasawicznych (tabela 1). Ich kliniczna użyteczność jest ponadto często znacznie ograniczona złą tolerancją, zwłaszcza w zakresie możliwości wywoływania objawów niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego.

LEKI WYPŁUKUJĄCE NEUROPRZEKAŹNIKI Z ZAKOŃCZEŃ SYNAPTYCZNYCH

Jest to grupa leków, których mechanizm działania polega na opróżnianiu pęcherzyków presynaptycznych z neu-

Lek badany	Substancja porównawcza	Typ badania	Liczba badanych w grupie substancji aktywnej	Ogólny wynik badania	Referencje
Sulpiryd	Placebo	1a	11	Negatywny	Quinn i wsp., 1984 ⁽⁶⁾
Tiapryd	Placebo	1a	22	Negatywny	Roos i wsp., 1982 ⁽⁷⁾
Tiapryd	Placebo	1a	23	Pozytywny	Deroover i wsp., 1984 ⁽⁸⁾
Klozapina	Placebo	1a	26	Negatywny	van Vugt i wsp., 1997 ⁽¹¹⁾
Haloperidol	Lit, placebo	1a	6	Negatywny	Leonard i wsp., 1975 ⁽³⁶⁾
Klozapina	Placebo	1a	3	Negatywny	Caine i wsp., 1979 ⁽¹⁰⁾
Tiapryd	Placebo	2a	2	Pozytywny	Chouza i wsp., 1982 ⁽⁶⁰⁾
Flufenazyna	Placebo	2b	5	Pozytywny	Terrence, 1976 ⁽⁶¹⁾
Perfenazyna	Placebo	2a	8	Pozytywny	Fahn, 1972 ⁽⁶²⁾
Haloperidol	Tetrabenazyna	3a	11	Pozytywny	Gimenez-Roldan i wsp., 1989 ⁽⁶³⁾
Haloperidol	-	4	9	Pozytywny	Girotti i wsp., 1984 ⁽⁶⁴⁾
Haloperidol	-	4	10	Pozytywny	Barr i wsp., 1988 ⁽⁹⁾
Pimozyd	-	4	1	Negatywny	Bobon i wsp., 1968 ⁽⁶⁵⁾
Pimozyd	-	4	5	Pozytywny	Arena i wsp., 1980 ⁽⁶⁶⁾
Pimozyd	-	4	11	Pozytywny	Girotti i wsp., 1984 ⁽⁶⁴⁾
Tiapryd	-	4	12	Negatywny	Quinn i wsp., 1985 ⁽⁶⁷⁾
Tiapryd	-	4	7	Negatywny	Girotti i wsp., 1984 ⁽⁶⁴⁾
Melperon	-	4	7	Negatywny	Mattsson i wsp., 1974 ⁽⁶⁸⁾
Klozapina	-	4	5	Pozytywny	Bonuccelli i wsp., 1994 ⁽⁶⁹⁾
Klozapina	-	4	8	Negatywny	Colosimo i wsp., 1995 ⁽⁷⁰⁾
Olanzapina	-	4	11	Negatywny	Squitieri i wsp., 2001 ⁽¹⁴⁾
Olanzapina	-	4	9	Pozytywny	Bonelli i wsp., 2002 ⁽¹²⁾
Olanzapina	-	4	9	Negatywny	Paleacu i wsp., 2002 ⁽¹³⁾
Flufenazyna	-	5	65	Pozytywny	Whittier i wsp., 1968 ⁽⁷¹⁾
Pimozyd	-	5	11	Pozytywny	Siegmund i wsp., 1982 ⁽⁷²⁾

1 – badanie randomizowane, podwójnie zasłepione, kontrolowane; 2 – badanie nierandomizowane, podwójnie zasłepione, kontrolowane; 3 – badanie nierandomizowane, pojedynczo zasłepione, kontrolowane; 4 – badanie otwarte; 5 – badanie retrospektywne; a – próba krzyżowa; b – badanie grup równoległych.

roprzeakaźników, zwłaszcza amin katecholowych, co prowadzi do braku ich biologicznego działania na receptory postsynaptyczne. Klasycznym przykładem leku o takim mechanizmie działania jest **rezerpina**, stosowana jako lek przeciwpacochotyczny w starożytnych Indiach, która jednak nigdy nie była stosowana w leczeniu płasawicy z powodu poważnych objawów niepożądanych. Innym lekiem z tej grupy jest **tetrabenazyna**, której skuteczność potwierdzono w kilku randomizowanych badaniach klinicznych. Lek ten, niedostępny w Polsce, został niedawno zaaprobowany przez FDA do leczenia ruchów płasawicznych w przebiegu choroby Huntingtona.

ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW GLUTAMINIANERGICZNYCH

Leki związane z przeakaźnictwem glutaminianergicznym próbowane są w wielu chorobach neurozwyrodnieniowych w związku z istniejącą hipotezą toksyczności z nadmiernego pobudzenia (ang. *excitotoxicity*). Oczekuje się po nich nie tylko działania objawowego, ale również wpływu na naturalny przebieg choroby. Spośród leków z tej grupy przebadane zostały amantadyna, riluzol oraz remacemid. Wyniki badań z zastosowaniem **amantadyny** są sprzeczne. Verhagen Metman i wsp.⁽¹⁵⁾, stosując medianową dawkę amantadyny 400 mg/dobę doustnie, oraz Lucetti i wsp.⁽¹⁶⁾, którzy podawali lek we wlewach (faza ostra leczenia), a następnie kontynuowali podawanie doustnie przez 12 miesięcy, wskazywali na poprawę w zakresie ruchów mimowolnych oraz brak wpływu leku na wyniki w testach neuropsychologicznych. Te zachęcające wyniki nie znajdują jednak potwierdzenia w co najmniej dwóch negatywnych badaniach^(17,18). **Riluzol**, lek zarejestrowany w Polsce w leczeniu wspomagającym w stwardnieniu zanikowym bocznym, był oceniany w kilku badaniach u chorych z płasawicą Huntingtona. Objawową i funkcjonalną poprawę stwierdzono w dwóch badaniach otwartych^(19,20), jednak w jednym z nich poprawa ta nie utrzymywała się w dłuższej niż trzy miesiące obserwacji⁽²⁰⁾. Co więcej, w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu trwającym 8 tygodni obserwowano jedynie marginalną poprawę w skalach do oceny zaburzeń ruchowych, bez istotnego wpływu na funkcjonowanie chorych oraz niepokojące zmiany w poziomach wątrobowych transaminaz, sugerujące możliwy wpływ hepatotoksyczny leku⁽²¹⁾. Inny lek z tej grupy, remacemid okazał się wprawdzie bezpieczny⁽²²⁾, ale w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu nie udowodniono ani jego działania objawowego, ani spowalniającego tempo progresji choroby (neuroprotektynowego)⁽²³⁾. W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych nie wykazano działania objawowego ketaminy i milacemidu, dwóch innych leków działających antagonistycznie na receptor NMDA.

LEKI GABA-ERGICZNE

Leki podwyższające przeakaźnictwo GABA-ergiczne próbuje się stosować w chorobie Huntingtona w związku z obserwacjami pochodzącymi jeszcze z lat siedemdziesiątych ubiegłego stulecia, zgodnie z którymi stężenia GABA są w tej chorobie obniżone zarówno w mózgu, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Próbowano zarówno prekursorów GABA (jak L-glutaminian), kofaktorów jego syntezy (pirydoksyna), leków bezpośrednio GABA-mimetycznych (między innymi baklofen), jak i inhibitorów katabolizmu GABA (np. inhibitory transaminazy GABA, tj. izoniazyd) czy też leków w niespecyficzny sposób podwyższających dostępność GABA w mózgu, takich jak pochodne kwasu walproinowego czy lewetiracetam. Generalnie w przypadku leków z tej grupy nie udało się potwierdzić ich skuteczności w żadnym kontrolowanym badaniu, choć wielokrotnie raportowano pojedyncze przypadki (bądź otwarte badania) wskazujące na możliwe korzystne działanie, między innymi baklofenu i lewetiracetamu, choć w przypadku tego ostatniego kosztem ryzyka nasilenia parkinsonizmu. Brak dowodów na skuteczność kliniczną dotyczy także benzodiazepin, chociaż w literaturze można znaleźć opisy przypadków skutecznego działania klonazepamu, diazepamu i chlordiazepoksydu.

INNE LEKI PRÓBOWANE W LECZENIU RUCHÓW PŁASAWICZYCH

Pojedyncze raporty wskazują na interesującą możliwość stosowania niskich dawek agonistów receptorów dopaminergicznych w nadziei na zablokowanie głównie receptorów presynaptycznych (autoreceptorów) i w ten sposób na zahamowanie uwalniania dopaminy do szczeliny synaptycznej. Prace takie dotyczą apomorfiny⁽²⁴⁾ oraz bromokryptyny⁽²⁵⁾.

Inne leki, z różnych klas farmakologicznych, między innymi inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny – fluoksetyna, somatostatynomimetyk – cysteamina, analog enkefalinowy – FK 33-824, lit, cholina oraz piracetam i prednizon, okazały się nieskuteczne.

FARMAKOTERAPIA DYSTONII W PRZEBIEGU HD

Pomimo znanego faktu, że dystonie są częstym powikłaniem HD (zwłaszcza w zaawansowanych stadiach choroby), oraz ich niewątpliwego wpływu na funkcjonowanie chorych⁽²⁶⁾ nie przeprowadzono dotąd ani jednego kontrolowanego badania, w którym dystonie byłyby pierwotnym punktem końcowym. W pojedynczych badaniach raportowano oddzielnie wyniki podskali dystonii UHDRS, wskazując na brak istotnego wpływu amantadyny⁽¹⁵⁾, riluzolu⁽²¹⁾ oraz olanzapiny⁽¹²⁾. Toksyna botulinowa nie była dotąd próbowana w dystoniach

w HD – wyjątek stanowi opis pojedynczego przypadku leczenia bruksizmu⁽²⁷⁾.

FARMAKOTERAPIA ZABURZEŃ CHODU W HD

Zaburzenia chodu w HD wpływają istotnie na funkcjonowanie, poziom niezależności oraz jakość życia chorych z HD. Podobnie jak w przypadku dystonii nie były one jednak przedmiotem planowanych interwencji farmakologicznych. W badaniu klinicznym na grupie 13 chorych okazało się, iż haloperidol nie wpływa na chód chorych⁽²⁸⁾, z kolei w otwartym badaniu z relatywnie wysoką dawką (30 mg/dobę) olanzapiny raportowano symptomatyczną poprawę w zakresie chodu⁽¹²⁾.

FARMAKOTERAPIA OBJAWÓW PARKINSONIZMU W HD

Szttywność i bradykineza są najczęstszymi objawami parkinsonizmu u chorych z HD, zwłaszcza z jej postacią młodzieńczą (tzw. wariantem Westphala). Pojedyncze opisy przypadków i krótkie ich serie wskazują na możliwy efekt objawowy lewodopy (w dawce do 1000 mg/dobę) oraz pramipeksolu w typowym dawkowaniu i amantadyny.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE INNYCH OBJAWÓW NEUROLOGICZNYCH W HD

Pojedyncze opisy wskazują na skuteczne działanie walproatów i klonazepamu w przypadku napadów drgawkowych oraz mioklonii w przebiegu HD. Opiszano także przypadki skutecznego leczenia nietrzymania moczu za pomocą niewielkich dawek karbamazepiny (200 mg/dobę).

FARMAKOTERAPIA ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH TOWARZYSZĄCYCH HD

W chorobie Huntingtona powszechne są różnorodne zaburzenia psychiczne, które często poprzedzają wystąpienie jawnych klinicznie zaburzeń ruchowych.

Najbardziej typowe są zaburzenia osobowości i zachowania, dotyczą one większości chorych. Obserwuje się wzmogoną labilność emocjonalną, drażliwość, apatię, abulję, czasem zachowania agresywne i autoagresywne. U blisko 40% chorych występują zaburzenia afektywne, zwykle depresja, rzadziej stany maniakalne. Mniej powszechne są psychozy, zwykle o obrazie paranoidalnym, czasem (zwłaszcza u chorych z towarzyszącą apatią i abulją) podobnym do schizofrenii. Objawy psychiczne niekiedy poprzedzają wystąpienie zaburzeń ruchowych i wówczas często opóźniają postawienie prawidłowej diagnozy neurologicznej, bowiem pojawia-

jące się ruchy mimowolne bywają traktowane jako elementy psychopatologii, takie jak manieryzmy, stereotypie czy dyskinezy polekowe. Ponadto opisywano u chorych z chorobą Huntingtona zespoły obsesyjno-kompulsyjne oraz zaburzenia lękowe.

Wielu chorych dokonuje prób samobójczych – co czwarty co najmniej raz i blisko 6% zgonów spowodowanych jest u tych pacjentów skuteczną próbą samobójczą.

LECZENIE DEPRESJI W HD

Depresja jest niewątpliwie najczęstszym zaburzeniem psychicznym występującym w przebiegu HD, a jej podłożem biologicznym jest prawdopodobnie hipometabolizm w korze obręczy i niektórych jądrach podstawy⁽²⁹⁾. Stany depresyjne w HD nie tylko pogarszają jakość życia pacjentów, ale także niosą, zwłaszcza u młodych i relatywnie niedawno zdiagnozowanych chorych, poważne ryzyko podjęcia próby samobójczej. Pomimo tego nie przeprowadzono dotąd ani jednego randomizowanego, kontrolowanego badania w depresji w przebiegu HD. Opisy pojedynczych przypadków wskazują na możliwą skuteczność amitryptyliny, imipraminy, fluoksetyny i mirtazapiny oraz niedostępnych w Polsce inhibitorów monoaminooksydazy, fenelzyny i izokarboksazydu.

FARMAKOTERAPIA ZABURZEŃ PSYCHOTYCZNYCH W HD

Na obecność objawów psychotycznych w HD zwrócił uwagę już George Huntington w swoim oryginalnym doniesieniu z 1872 roku. Współczesne badania szacują rozpowszechnienie objawów psychotycznych u chorych z HD na około 30%, a u około 3-6% pacjentów obserwuje się fenotyp podobny do schizofrenii. Większość autorów podkreśla, że objawy psychotyczne mogą (podobnie jak depresyjne) poprzedzać wystąpienie zaburzeń ruchowych⁽³⁰⁾. Niestety, badania nad skutecznością poszczególnych leków przeciwpsychotycznych w HD praktycznie nie istnieją i dysponujemy zaledwie dwoma raportami o skutecznym leczeniu risperidonem^(31,32), trzema opisami skutecznego leczenia kwetiapią (bez nasilania objawów ruchowych, w tym parkinsonizmu)⁽³³⁻³⁵⁾ oraz wskazaniem możliwości szybkiego wystąpienia późnych dyskinez i napadów drgawkowych (opisy pojedynczych przypadków) w trakcie leczenia olanzapiną. W literaturze przedmiotu nie ma badań oceniających skuteczność klasycznych neuroleptyków w leczeniu psychozy w przebiegu HD.

FARMAKOTERAPIA ZABURZEŃ ZACHOWANIA W HD

Typowe dla HD są zaburzenia zachowania związane z dysfunkcją płatów czołowych mózgu; obserwuje się zatem zwłaszcza zaburzenia kontroli emocji oraz za-

chowania agresywne. Spośród leków przeciwpsychotycznych ze wskazania „zaburzenia zachowania” (drażliwość, zachowania agresywne) stosowano z powodzeniem haloperidol⁽³⁶⁾, olanzapinę^(13,14), a także olanzapinę w kombinacji z walproatem⁽³⁷⁾. Opisywano ponadto skuteczne próby stosowania inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, sertraliny i fluoksetyny.

FARMAKOTERAPIA INNYCH ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH W PRZEBIEGU HD

Pojedyncze opisy przypadków wskazują na możliwą skuteczność inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, sertraliny i paroksetyny w leczeniu objawów obsesyjno-kompulsyjnych. Objawy lękowe próbowano korygować za pomocą benzodwazepin (diazepam) oraz amitryptyliny.

FARMAKOTERAPIA ZABURZEŃ FUNKCJI POZNAWCZYCH I OTEPIENIA W HD

Zaburzenia funkcji poznawczych u chorych z chorobą Huntingtona są stałym elementem obrazu klinicznego. U wszystkich chorych rozwija się powoli postępujący zespół otępienny.

Początkowo stwierdza się drobne deficyty, takie jak zaburzenia pamięci (zwykle trudności z przypomnianiem, szczególnie „na żądanie” i w sytuacji wymagającej szybkiego reagowania, zachowana zdolność do nabywania nowych informacji oraz „przypominania z podpowiadaniem”), dyskalkulia, obniżona fluencja słowna, zaburzenia wzrokowo-przestrzenne oraz trudności w planowaniu i wykonywaniu skomplikowanych, wieloetapowych zadań. Często obserwuje się też zaburzenia podzielności, trwałości i przetrutności uwagi. Bardzo typowe jest także znaczne spowolnienie wykonywania prób, często współistniejące z apatią i odmową współpracy. Początkowo drobne deficyty poznawcze stopniowo ewoluują w pełnoobjawowy zespół otępienny o charakterystyce otępienia podkorowego. Otępienie w chorobie Huntingtona różni się istotnie od obserwowanego typowo w chorobie Alzheimera. Objawy korowe, takie jak afazja, agnozja czy apraksja, występują rzadko i zwykle dopiero w zaawansowanych stadiach choroby. Rzadziej też występują wczesne w chorobie Alzheimera zaburzenia orientacji. Wgląd jest zwykle przynajmniej częściowo zachowany. Poza zaburzeniami pamięci charakterystyczne są spowolnienie myślenia, apatia, brak napędu oraz obniżenie nastroju.

Znajomość charakterystyki otępienia pomaga w częściowej rehabilitacji poznawczej chorych; podkreśla się znaczenie stosowania „pomocy pamięciowych” (ang. *memory aids*), takich jak kalendarz, zegar, oznakowanie pomieszczeń i przedmiotów w domu oraz używanie podpowiedzi semantycznych (ang. *semantic cueing*)

czy też wykorzystanie względnie zachowanej zdolności uczenia się.

Stosowanie inhibitorów cholinesterazy w zaburzeniach poznawczych i otępieniu towarzyszącym HD przynosi rozczarowujące wyniki. W dwóch otwartych badaniach z donepezilem⁽³⁸⁾ i riwastygminą⁽³⁹⁾ wykazano minimalny wpływ obu leków na funkcje poznawcze. Z własnego doświadczenia autorów wynika ponadto, że dawkowanie, ze względu na ryzyko nasilenia objawów parkinsonowskich, powinno być ostrożniejsze niż w przypadku leczenia otępienia w chorobie Alzheimera. Umiarkowany wpływ na funkcje poznawcze udokumentowano ponadto w otwartych badaniach klinicznych z zastosowaniem nienasyconych kwasów tłuszczowych⁽⁴⁰⁾, riluzolu⁽²¹⁾ oraz minocykliny⁽⁴¹⁾. Co ciekawe, stosowanie teoretycznie najbardziej naturalnego kandydata do wykorzystania w zaburzeniach funkcji poznawczych w HD, częściowego antagonisty NMDA – memantyny, nie zostało dotąd opisane w literaturze.

LECZENIE NEUROPROTEKCYJNE W CHOROBIE HUNTINGTONA

Termin „neuroprotekcja” jest różnie rozumiany w literaturze. Dla potrzeb tego przeglądu przyjęliśmy definicję leczenia neuroprotekcijnego jako takiego, które poprzez różne mechanizmy komórkowe i molekularne prowadzi do zmiany naturalnego przebiegu choroby. W przypadku HD stosowano w celu leczenia neuroprotekcijnego modulatory przekazywania glutaminianergicznego, leki wpływające na zużycie energii przez komórki oraz leki o działaniu antyoksydacyjnym.

KREATYNA

Jest naturalnie występującą substancją poprawiającą funkcjonowanie mitochondriów, między innymi poprzez wpływ na syntezę ATP, obecnie najczęściej stosowaną w celu poprawy funkcjonowania komórek mięśniowych w sporcie wyczynowym, zwłaszcza w kulturystyce. Neuroprotekcjne efekty kreatyny potwierdzono w badaniach na modelach zwierzęcych HD, wskazując na dłuższy czas przeżycia, mniej nasilone zmiany neuropatologiczne, a także na późniejsze pojawianie się typowych objawów ruchowych^(42,43); co więcej, efekt ten został potwierdzony także u zwierząt, u których już wystąpiły typowe objawy kliniczne⁽⁴⁴⁾. Powyższe obserwacje wskazywały zatem na możliwość stosowania kreatyny zarówno w prewencji (opóźnianiu wystąpienia pierwszych objawów u nosicieli mutacji w genie dla huntingtyny), jak i u chorych, u których już rozwinęły się objawy choroby. Otwarte, prospektywne badania u chorych z HD przyniosły zachęcające wyniki. Obserwowano stabilizację wyników w skali UHDRS oraz poprawę metabolizmu mózgowego mierzonego metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego i spadek poziomu glutaminianu^(45,46).

Niestety, wyniki jedyne jak dotąd badania kontrolowanego placebo są rozczarowujące i nie potwierdzają obserwacji z badań otwartych⁽⁴⁷⁾.

NIENASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE

Teoretyczną przesłanką dla stosowania nienasyconych kwasów tłuszczowych jako terapii neuroprotektoryjnej w HD jest ich znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania błon komórkowych i pośredni wpływ na procesy apoptotycznej śmierci komórkowej. W dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych na niewielkich grupach chorych (N=17 i N=7)^(40,48) zaobserwowano istotną przewagę nad placebo w wynikach skal klinicznych (UHDRS oraz skali Rocklanda-Simpsona do oceny nasilenia dyskinez) oraz mniejsze nasilenie zmian atroficznym mózgu w grupie leczonej substancją aktywną. Niestety, wyniki dużego, wieloośrodkowego badania (N=135) są całkowicie rozczarowujące; nie tylko nie obserwowano żadnej przewagi leczenia aktywnego nad placebo, ale, co gorsza, u chorych leczonych substancją aktywną stwierdzano częstsze pojawianie się zaburzeń behawioralnych⁽⁴⁹⁾.

MINOCYKLINA

Minocyklina jest inhibitorem enzymów z grupy kaspaz (zwłaszcza kaspazy-1 i kaspazy-3) i wpływa na procesy apoptozy. W badaniach na mysim modelu HD wykazano jej istotny wpływ na behawioralne i neuropatologiczne spowolnienie progresji choroby oraz wydłużenie przeżycia zwierząt doświadczalnych^(50,51). W otwartym prospektywnym badaniu zaobserwowano poprawę w niektórych funkcjach ruchowych oraz poznawczych po 6 miesiącach leczenia⁽⁴¹⁾, a także stabilizację zarówno ruchową, jak i poznawczą po 2 latach⁽⁵²⁾. Tę ostatnią obserwację autorzy badania zinterpretowali jako dowód na neuroprotektoryjne działanie leku. Konsorcjum badawcze Huntington Study Group jest w toku wieloośrodkowego badania klinicznego z zastosowaniem placebo. Dotychczas przeprowadzono część badania oceniającą tolerancję i bezpieczeństwo stosowania leku – jej wyniki wskazują na zadowalający profil bezpieczeństwa leku⁽⁵³⁾.

INNE STRATEGIE NEUROPROTEKTORYJNE W HD

Przeprowadzono dwa kontrolowane placebo i trwające 12 miesięcy badania z „wymiataczami” wolnych rodników, α -tokoferolem (N=73) oraz idebenonem (N=91), w obu przypadkach nie obserwując żadnych korzystnych efektów terapii (Peyser i wsp., 1995; Ranen i wsp., 1996)^(54,55). Również negatywne są wyniki badań klinicznych z lekami o działaniu antyglutaminianergicznym, baklofenem⁽⁵⁶⁾ oraz lamotryginą⁽⁵⁷⁾.

Wreszcie wspomnieć warto o koenzymie Q, substancji stosowanej bardzo powszechnie i dostępnej w wielu krajach bez recepty jako lek „wspomagający”, opóźniający efekty starzenia się i zalecany w profilaktyce niewydolności serca (i innych narządów o wysokim zużyciu energii). W jedynym randomizowanym badaniu koenzymu Q w HD nie wykazano żadnego efektu działania leku (podobnie jak innej ocenianej w tym badaniu substancji, remacemidu), co więcej, liczba objawów niepożądanych, zwłaszcza ze strony układu pokarmowego, była istotnie wyższa w grupie przyjmującej koenzym Q⁽²³⁾.

STRATEGIE EKSPERYMENTALNE

Inne koncepcje terapeutyczne (ciągle w sferze eksperymentów) opierają się na proponowanym mechanizmie śmierci komórki w HD. Ostatnie badania sugerują udział dysregulacji procesu transkrypcji w patogenezie choroby. Ekspresja genowa modyfikowana jest przez aktywność białek histonowych związanych ze specyficznymi genami. Kluczowy moment to procesy ich acetylacji i deacetylacji. Ekspresja zmutowanej huntingtyny powoduje zmianę aktywności acetylotransferazy histonowej, a to przyczynia się do dysregulacji procesów transkrypcji genu. Próby terapeutyczne polegają tu zatem na podawaniu inhibitorów deacetylazy histonowej, co przynosi w modelach badawczych dość obiecujące wyniki⁽⁵⁸⁾. Podobne działania na poziomie komórkowym, ale powodujące przerwanie lub zablokowanie agregacji zmutowanego białka, polegają na podawaniu krótkich G-oligonukleotydów⁽⁵⁹⁾.

PODSUMOWANIE

Jakkolwiek wciąż nie mamy sprawdzonych sposobów modyfikacji naturalnego przebiegu HD, to jednak poznanie biologii molekularnej tego schorzenia niewątpliwie przybliży nas do momentu znalezienia skutecznej neuroprotekcji, wprowadzanej do leczenia u nosicieli genu, jeszcze na bezobjawowym etapie choroby. Dostępne i sprawdzone strategie leczenia objawowego mogą wpływać w sposób istotny na jakość życia chorych i ich rodzin. Jednakże jak zawsze w przypadku zaleceń opartych na zasadach EBM należy pamiętać, że inne, niewymienione w rekomendacjach leki po prostu nie zawsze przechodziły odpowiednie badania (*absence of proof is not proof of absence*). Dotyczy to szczególnie leków starszych, tradycyjnie stosowanych w leczeniu płasawicy, takich jak np. haloperidol, z którym nigdy nie przeprowadzono badania na poziomie I (*Level-I trial* wg EBM). Doświadczenia własne wskazują na skuteczność tiaprydu i pimozydu, które są zwykle lepiej tolerowane niż haloperidol, szczególnie w okresie początkowym choroby, przy stosunkowo małym nasileniu objawów ruchowych. Należy pamiętać, że jeżeli podejmujemy decyzję o leczeniu płasawicy, to wprowadzenie neuro-

leptyków musi być usprawiedliwione znacznym nasileniem ruchów mimowolnych. Leki te bowiem mogą wywoływać przy długim stosowaniu wtórne objawy ruchowe w postaci tzw. późnych dyskinez (ang. *tardive dyskinesias*). Wyjątkowo trudne do leczenia są w doświadczeniu autorów zaburzenia snu (bezsennaść) i agresja. Zaburzenia snu wiążą się często z nasileniem zaburzeń afektywnych i wymagają „wspólnego” z nimi leczenia. Na koniec chcielibyśmy podkreślić, że artykuł ten nieprzypadkowo napisali wspólnie psychiatra (T.S.) i neurolog (J.S.), choroba Huntingtona jest bowiem klasycznym przypadkiem choroby neuropsychiatrycznej, wymagającej zatem dobrej, konstruktywnej współpracy lekarzy tych dwóch specjalności. Podobnie jak w przypadku leczenia choroby Parkinsona (i innych zespołów parkinsonowskich) czy padaczki wzajemne zależności między zaburzeniami neurologicznymi (zwłaszcza ruchowymi) a stanem psychicznym oraz profil objawów niepożądanych stosowanych terapii objawowych powodują, że opieka zarówno neurologa, jak i psychiatry jest warunkiem poprawy jakości życia pacjentów i ich opiekunów.

PIŚMIENICTWO:

- Huntington's Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-983.
- Kokmen E., Ozekmekci S., Beard C.M. i wsp.: Incidence and prevalence of Huntington's disease in Olmsted County, Minnesota (1950 through 1989). *Arch. Neurol.* 1994; 51: 696-698.
- Foroud T., Gray J., Ivashina J., Conneally P.M.: Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 66: 52-56.
- Ho A.K., Robbins A.O.G., Barker R.A.: Huntington's disease patients have selective problems with insight. *Mov. Disord.* 2006; 21: 385-389.
- Snowden J.S., Craufurd D., Griffiths H.L., Neary D.: Awareness of involuntary movements in Huntington's disease. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 801-805.
- Quinn N., Marsden C.D.: A double blind trial of sulpiride in Huntington's disease and tardive dyskinesia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1984; 47: 844-847.
- Roos R.A., Buruma O.J., Bruyn G.W. i wsp.: Tiapride in the treatment of Huntington's chorea. *Acta Neurol. Scand.* 1982; 65: 45-50.
- Deroover J., Baro F., Bourguignon R.P., Smets P.: Tiapride versus placebo: a double-blind comparative study in the management of Huntington's chorea. *Curr. Med. Res. Opin.* 1984; 9: 329-338.
- Barr A.N., Fischer J.H., Koller W.C. i wsp.: Serum haloperidol concentration and choreiform movements in Huntington's disease. *Neurology* 1988; 38: 84-88.
- Caine E.D., Polinsky R.J., Kartzinel R., Ebert M.H.: The trial use of clozapine for abnormal involuntary movement disorders. *Am. J. Psychiatry* 1979; 136: 317-320.
- van Vugt J.P., Siesling S., Vergeer M. i wsp.: Clozapine versus placebo in Huntington's disease: a double blind randomised comparative study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 63: 35-39.
- Bonelli R.M., Mahnert F.A., Niederwieser G.: Olanzapine for Huntington's disease: an open label study. *Clin. Neuropharmacol.* 2002; 25: 263-265.
- Paleacu D., Anca M., Giladi N.: Olanzapine in Huntington's disease. *Acta Neurol. Scand.* 2002; 105: 441-444.
- Squitieri F., Cannella M., Piorcellini A. i wsp.: Short-term effects of olanzapine in Huntington disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 2001; 14: 69-72.
- Verhagen Metman L., Morris M.J., Farmer C. i wsp.: Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology* 2002; 59: 694-699.
- Lucetti C., Del Dotto P., Gambaccini G. i wsp.: IV amantadine improves chorea in Huntington's disease: an acute randomized, controlled study. *Neurology* 2003; 60: 1995-1997.
- O'Suilleabhain P., Dewey RB Jr: A randomized trial of amantadine in Huntington disease. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 996-998.
- Heckmann J.M., Legg P., Sklar D. i wsp.: IV amantadine improves chorea in Huntington's disease: an acute randomized, controlled study. *Neurology* 2004; 63: 597-598.
- Rosas H.D., Koroshetz W.J., Jenkins B.G. i wsp.: Riluzole therapy in Huntington's disease (HD). *Mov. Disord.* 1999; 14: 326-330.
- Seppi K., Mueller J., Bodner T. i wsp.: Riluzole in Huntington's disease (HD): an open label study with one year follow up. *J. Neurol.* 2001; 248: 866-869.
- Huntington Study Group: Dosage effects of riluzole in Huntington's disease: a multicenter placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 1551-1556.
- Kieburz K., Feigin A., McDermott M. i wsp.: A controlled trial of remacemide hydrochloride in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 1996; 11: 273-277.
- Huntington Study Group: A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001; 57: 397-404.
- Albanese A., Cassetta E., Carretta D. i wsp.: Acute challenge with apomorphine in Huntington's disease: a double-blind study. *Clin. Neuropharmacol.* 1995; 18: 427-434.
- Frattola L., Albiazzati M.G., Spano P.F., Trabucchi M.: Treatment of Huntington's chorea with bromocriptine. *Acta Neurol. Scand.* 1977; 56: 37-45.
- Feigin A., Kieburz K., Bordwell K. i wsp.: Functional decline in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 1995; 10: 211-214.
- Nash M.C., Ferrell R.B., Lombardo M.A., Williams R.B.: Treatment of bruxism in Huntington's disease with botulinum toxin. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2004; 16: 381-382.
- Koller W.C., Trimble J.: The gait abnormality of Huntington's disease. *Neurology* 1985; 35: 1450-1454.
- Mayberg H.S., Starkstein S.E., Peyser C.E. i wsp.: Parahypofrontal lobe hypometabolism in depression associated with Huntington's disease. *Neurology* 1992; 42: 1791-1797.
- Sobów T., Liberski P.P.: Choroby wywołane zmianą liczby powtarzalnych sekwencji DNA. W: Kozubski W., Liberski P.P. (red.): Choroby układu nerwowego. PZWL, Warszawa 2004: 271-280.
- Madhusoodanan S., Brenner R.: Use of risperidone in psychosis associated with Huntington's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 1998; 6: 347-349.
- Erdemoglu A.K., Boratav C.: Risperidone in chorea and psychosis of Huntington's disease. *Eur. J. Neurol.* 2002; 9: 182-183.
- Bonelli R.M., Niederwieser G.: Quetiapine in Huntington's disease: a first case report. *J. Neurol.* 2002; 249: 1114-1115.

34. Seitz D.P., Millson R.C.: Quetiapine in the management of psychosis secondary to Huntington's disease: a case report. *Can. J. Psychiatry* 2004; 49: 413.
35. Alpay M., Koroshetz W.J.: Quetiapine in the treatment of behavioral disturbances in patients with Huntington's disease. *Psychosomatics* 2006; 47: 70-72.
36. Leonard D.P., Kidson M.A., Brown J.G. i wsp.: A double blind trial of lithium carbonate and haloperidol in Huntington's chorea. *Aust. N.Z. J. Psychiatry* 1975; 9: 115-118.
37. Grove V.E. Jr, Quintanilla J., DeVaney G.T.: Improvement of Huntington's disease with olanzapine and valproate. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 973-974.
38. Fernandez H.H., Friedman J.H., Grace J., Beason-Hazen S.: Donepezil for Huntington's disease. *Mov. Disord.* 2000; 15: 173-176.
39. de Tommaso M., Specchio N., Sciruicchio V. i wsp.: Effects of rivastigmine on motor and cognitive impairment in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 2004; 19: 1516-1518.
40. Puri B.K., Bydder G.M., Counsell S.J. i wsp.: MRI and neuropsychological improvement in Huntington disease following ethyl-EPA treatment. *Neuroreport* 2002; 13: 123-126.
41. Bonelli R.M., Heuberger C., Reisecker F.: Minocycline for Huntington's disease: an open label study. *Neurology* 2003; 60: 883-884.
42. Ferrante R.J., Andreassen O.A., Jenkins B.G. i wsp.: Neuroprotective effects of creatine in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J. Neurosci.* 2000; 20: 4389-4397.
43. Andreassen O.A., Dedeoglu A., Ferrante R.J. i wsp.: Creatine increase survival and delays motor symptoms in a transgenic animal model of Huntington's disease. *Neurobiol. Dis.* 2001; 8: 479-491.
44. Dedeoglu A., Kubilus J.K., Yang L. i wsp.: Creatine therapy provides neuroprotection after onset of clinical symptoms in Huntington's disease transgenic mice. *J. Neurochem.* 2003; 85: 1359-1367.
45. Tabrizi S.J., Blamire A.M., Manners D.N. i wsp.: High-dose creatine therapy for Huntington disease: a 2-year clinical and MRS study. *Neurology* 2005; 64: 1655-1656.
46. Bender A., Auer D.P., Merl T. i wsp.: Creatine supplementation lowers brain glutamate levels in Huntington's disease. *J. Neurol.* 2005; 252: 36-41.
47. Verbessem P., Lemièrre J., Eijnde B.O. i wsp.: Creatine supplementation in Huntington's disease: a placebo-controlled pilot trial. *Neurology* 2003; 61: 925-930.
48. Vaddadi K.S., Soosai E., Chiu E., Dingjan P.: A randomised, placebo-controlled, double blind study of treatment of Huntington's disease with unsaturated fatty acids. *Neuroreport* 2002; 13: 29-33.
49. Puri B.K., Leavitt B.R., Hayden M.R. i wsp.: Ethyl-EPA in Huntington disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2005; 65: 286-292.
50. Berger A.: Minocycline slows progress of Huntington's disease in mice. *BMJ* 2000; 321: 70.
51. Chen M., Ona V.O., Li M. i wsp.: Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. *Nat. Med.* 2000; 6: 797-801.
52. Bonelli R.M., Hodl A.K., Hofmann P., Kapfhammer H.P.: Neuroprotection in Huntington's disease: a 2-year study on minocycline. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2004; 19: 337-342.
53. Huntington Study Group: Minocycline safety and tolerability in Huntington disease. *Neurology* 2004; 63: 547-549.
54. Peyser C.E., Folstein M., Chase G.A. i wsp.: Trial of d-alpha-tocopherol in Huntington's disease. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152: 1771-1775.
55. Ranen N.G., Peyser C.E., Coyle J.T. i wsp.: A controlled trial of idebenone in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 1996; 11: 549-554.
56. Shoulson I., Odoroff C., Oakes D. i wsp.: A controlled clinical trial of baclofen as protective therapy in early Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1989; 25: 252-259.
57. Kremer B., Clark C.M., Almqvist E.W. i wsp.: Influence of lamotrigine on progression of early Huntington disease: a randomized clinical trial. *Neurology* 1999; 53: 1000-1011.
58. Sadri-Vakili G., Cha J.H.: Histone deacetylase inhibitors: a novel therapeutic approach to Huntington's disease (complex mechanism of neuronal death). *Curr. Alzheimer Res.* 2006; 3: 403-408.
59. Skogen M., Roth J., Yerkes S. i wsp.: Short G-rich oligonucleotides as a potential therapeutic for Huntington's disease. *BMC Neurosci.* 2006; 7: 65.
60. Chouza C., Romero S., Lorenzo J. i wsp.: Clinical trial of tiapride in patients with dyskinesia. *Sem. Hop.* 1982; 58: 725-733.
61. Terrence C.F.: Fluphenazine decanoate in the treatment of chorea: a double-blind study. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1976; 20: 177-183.
62. Fahn S.: Treatment of choreic movements with perphenazine. *Dis. Nerv. Syst.* 1972; 33: 653-658.
63. Gimenez-Roldan S., Mateo D.: Huntington disease: tetra-benzazine compared to haloperidol in the reduction of involuntary movements. *Neurologia* 1989; 4: 282-287.
64. Girotti F., Carella F., Scigliano G. i wsp.: Effect of neuroleptic treatment on involuntary movements and motor performances in Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1984; 47: 848-852.
65. Bobon D.P., Devroye A., Goffioul L., Pinchard A.: Pimozide: 16 months of follow-up. *Acta Neurol. Psychiatr. Belg.* 1968; 68: 887-894.
66. Arena R., Iudice A., Virgili P. i wsp.: Huntington's disease: clinical effects of a short-term treatment with pimozide. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 1980; 24: 573-575.
67. Quinn N., Marsden C.D.: Tiapride in 12 Huntington's disease patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1985; 48: 292.
68. Mattsson B., Boman K.: Buronil in Huntington's chorea. *Lancet* 1974; 2: 1323.
69. Bonuccelli U., Ceravolo R., Maremmani C. i wsp.: Clozapine in Huntington's chorea. *Neurology* 1994; 44: 821-823.
70. Colosimo C., Cassetta E., Bentivoglio A.R., Albanese A.: Clozapine in Huntington's disease. *Neurology* 1995; 45: 1023-1024.
71. Whittier J.R., Korenyi C.: Effect of oral fluphenazine on Huntington's chorea. *Int. J. Neuropsychiatry* 1968; 4: 1-3.
72. Siegmund R., Schmeisser G., Heidrich R.: Therapeutic experiences in the treatment of hyperkineses with the neuroleptic pimozide (Antalon, Orap) in the frame of Huntington chorea. *Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipz.)* 1982; 34: 307-308.