

Ewa Szczepocka<sup>1</sup>, Radosław Magierski<sup>1</sup>, Tomasz Sobów<sup>2</sup>, Adam Wysokiński<sup>1</sup>

## Zastosowanie tetrabenazyny w leczeniu późnych dyskinez polekowych – opis czterech przypadków

The use of tetrabenazine for the treatment of drug-induced tardive dyskinesia – report of four cases

<sup>1</sup> Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

<sup>2</sup> Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Adam Wysokiński, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: +48 42 675 73 72, faks: +48 42 675 77 29, e-mail: adam.wysokinski@umed.lodz.pl

### Streszczenie

Późne dyskinezy definiowane są jako zespół mimowolnych, nieregularnych, hiperkinetycznych ruchów obejmujący mieszane zaburzenia ruchowe w obrębie twarzy i ust oraz ruchy choreoatetotyczne w obrębie tułowia i kończyn. Stanowią one poważny i zwykle nieodwracalny niepożądany efekt przewlekłego leczenia neuroleptykami, występujący u około 15–20% pacjentów. Podejmowano próby leczenia amantadyną, lewetiracetamem, piracetamem, klonazepamem, propranololem, witaminą B<sub>6</sub>, witaminą E, ondansetronem, toksyną botulinową oraz preparatami *Ginkgo biloba*, jednak skuteczność terapii w wielu przypadkach nie ma potwierdzenia w długoterminowych badaniach na liczniejszych grupach chorych. Jedną z dostępnych opcji terapeutycznych jest tetrabenazyna, zarejestrowana w Polsce w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w chorobie Huntingtona. W artykule przedstawiamy przebieg i efekty leczenia tetrabenazyną u czterech pacjentów z późnymi dyskinezami wywołanymi przez leki przeciwpsychotyczne. Na podstawie doświadczenia zdobytego w czasie prowadzenia programu badawczego z użyciem tetrabenazyny uważamy, że stosowanie tego leku należy ograniczyć do pacjentów będących w stabilnym stanie psychicznym, bez objawów zespołu depresyjnego i bez aktywnych objawów psychotycznych. Za bezwzględne przeciwwskazania uznajemy obecność wyraźnych skłonności, myśli i tendencji suicydalnych oraz obecność o uzyskaniu zgody pacjenta na zastosowanie leku poza zarejestrowanymi wskazaniami, a także o wnikliwym monitorowaniu stanu psychicznego i neurologicznego.

**Słowa kluczowe:** późne dyskinezy, tetrabenazyna, leki przeciwpsychotyczne

### Abstract

Tardive dyskinesias are defined as a syndrome of involuntary, irregular, hyperkinetic movement disorders, including mixed movement disorders of the face and the mouth as well as choreoathetoid movements of the trunk and limbs. They are a serious and usually irreversible side effect of chronic neuroleptic treatment and affect approximately 15–20% of patients. Treatment attempts using amantadine, levetiracetam, piracetam, clonazepam, propranolol, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin E, ondansetron, botulinum toxin and *Ginkgo biloba* were made. However, in many cases the treatment efficacy has not been confirmed in long-term studies in larger groups of patients. Tetrabenazine, registered in Poland for the treatment of hyperkinetic motor disorders in the Huntington's disease, is one of the available therapeutic options. We present the course and the effects of tetrabenazine therapy in four patients with antipsychotic-induced tardive dyskinesias. Based on the experience gained during the research program using tetrabenazine, we believe that the use of this agent should be limited to patients in a stable mental condition, with no current symptoms of depression or active psychotic symptoms. In our opinion, suicidal tendencies or thoughts and a history of neuroleptic malignant syndrome are absolute contraindications. The off-label use of tetrabenazine requires a written informed consent of the patient and careful monitoring of their mental and neurological condition.

**Key words:** tardive dyskinesia, tetrabenazine, antipsychotics

## WSTĘP

**P**óźne dyskinezy (*tardive dyskinesia*, TD) definiowane są jako zespół mimowolnych, nieregularnych, hiperkinetycznych ruchów obejmujący mieszane zaburzenia ruchowe w obrębie twarzy i ust oraz ruchy choreoatetyczne w obrębie tułowia i kończyn. Stanowią one poważny i zwykle nieodwracalny niepożądany efekt przewlekłego leczenia neuroleptykami.

Mechanizm powstawania TD nie jest do końca poznany. Uważa się, że długotrwałe (od kilku miesięcy do kilku lat) stosowanie leków działających silnie antagonistycznie na receptory  $D_2$  powoduje ich wtórną nadwrażliwość na dopaminę, której głównym działaniem biologicznym jest wpływ na napęd ruchowy, koordynację ruchową i napięcie mięśni. Istnieje kilka teorii próbujących wyjaśnić patomechanizm TD. Teorie te obejmują, obok nadwrażliwości receptorów na dopaminę, dysregulację transmisji dopaminergicznej i GABA-ergicznej w prążkowie oraz zaburzenia transmisji noradrenergicznej. W ostatnim czasie dużą wagę przywiązuje się do roli stresu oksydacyjnego w powstawaniu TD. Lerner i wsp. (2007) oraz Libov i wsp. (2007) w swoich badaniach potwierdzili, iż przewlekłe stosowanie neuroleptyków zwiększa produkcję wolnych rodników, które przyczyniają się do zmian strukturalnych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), m.in. do uszkodzenia neuronów dopaminergicznych. Część badań wskazuje na bardziej nasiloną produkcję wolnych rodników w trakcie leczenia klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi, co odpowiadałoby ich większemu potencjałowi wywołania TD (Parikh *et al.*, 2003). Jednakże w nowszej analizie nie udało się wykazać różnic w tym zakresie między klasycznymi i atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (Zhang *et al.*, 2006). Tan i wsp. (2005) stwierdzili, że neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) może mieć protekcyjny wpływ u pacjentów ze schizofrenią – chronić ich przed późnymi dyskinezami. Istnieją silne dowody wskazujące na genetyczną predyspozycję do rozwoju TD. Souza i wsp. (2010) wykazali, że polimorfizm genu kodującego izoformę  $\beta$  kinazy syntazy glikogenu 3 (GSK3 $\beta$ ) może odgrywać kluczową rolę w powstawaniu i przebiegu klinicznym TD u chorych na schizofrenię.

Ocenia się, że rozpowszechnienie TD wśród pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi wynosi 15–20%. Pełna remisja należy do rzadkości – występuje u 2% osób po odstawieniu leku (Cloud *et al.*, 2014; Lerner *et al.*, 2015). Początek TD jest zwykle skryty, niezauważalny. Pierwsze objawy pojawiają się zwykle po leczeniu trwającym ponad 3 miesiące (wyjątkiem są pacjenci powyżej 60. roku życia, u których objawy mogą wystąpić już po miesiącu przyjmowania leku neuroleptycznego) (Cloud *et al.*, 2014). Najczęstszą postacią TD są zaburzenia ruchowe w obrębie mięśni twarzy, ust i języka. Rzadziej obejmują one inne części ciała: szyję, tułów, miednicę i kończyny. Spotykane niekiedy dyskinezy mięśni oddechowych – przepony, krtani czy

gardła – znacznie utrudniają oddychanie, połykanie i mowę; uważane są za jedną z cięższych postaci TD, niekiedy zagrażającą życiu (Niedźwiedzka i Tyczyński, 2001).

Nieaktualny jest już pogląd, że tylko starsze (klasyczne) leki przeciwpsychotyczne wywołują TD. Dostępne są liczne opisy przypadków, z których wynika, że również nowsze (atypowe) leki przeciwpsychotyczne mogą nasilać dyskinezy lub nawet je wywoływać. Leki uważane za najbezpieczniejsze pod tym względem, czyli klozapina i kwetiapina, nie zawsze mogą być stosowane – ze względu na działania uboczne (spadki ciśnienia, sedacja, a w przypadku klozapiny ryzyko agranulocytozy). Ponadto nawet klozapina może powodować TD (Ertugrul i Demir, 2005).

Czynnikami ryzyka wystąpienia TD są: podeszły wiek, płeć żeńska, rozpoznanie zaburzeń afektywnych, towarzyszące choroby somatyczne (cukrzyca), urazy OUN, nadużywanie alkoholu i narkotyków, wysokie dawki leków silnie blokujących receptory dopaminergiczne oraz długi czas ich stosowania, a także występujące wcześniej zaburzenia ruchowe (Khouzam, 2015). Czynniki korzystnej prognozy to: młodszy wiek, niższe dawki leku przeciwpsychotycznego, krótsze leczenie i trwanie TD, dłuższy czas obserwacji. Do oceny TD najczęściej stosowana jest skala AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*), a do oceny nasilenia objawów pozapiramidowych – skala SAS (*Simpson–Angus Extrapyrarnidal Side Effects Scale*).

Mimo licznych badań nad różnorodnymi czynnikami mającymi leczyć TD nie można wskazać terapii obiektywnie skutecznej. W razie wystąpienia dyskinezy późnej należy rozważyć zmianę na lek przeciwpsychotyczny drugiej generacji i powolną (trwającą kilka miesięcy) redukcję dawki. Podejmowano próby leczenia amantadyną (Angus *et al.*, 1997; Pappa *et al.*, 2010), lewetiracetamem (Woods *et al.*, 2008), piracetamem (Libov *et al.*, 2007), klonazepamem (Thaker *et al.*, 1990), propranololem (Schrodt *et al.*, 1982), witaminą B<sub>6</sub> (Lerner *et al.*, 2007), witaminą E (Soares-Weiser *et al.*, 2011), ondansetronem (Sirota *et al.*, 2000), toksyną botulinową (Tschopp *et al.*, 2009) oraz preparatami *Ginkgo biloba* (Zhang *et al.*, 2011). Skuteczność leczenia w wielu przypadkach nie ma potwierdzenia w długoterminowych badaniach na liczniejszych grupach chorych.

Jedną z opcji terapeutycznych powszechnie stosowanych w Europie i Stanach Zjednoczonych jest tetrabenazyna (Jankovic i Clarence-Smith, 2011). Zarejestrowanym wskazaniem do stosowania tego leku są hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona. Skuteczność tetrabenazyny w leczeniu TD została potwierdzona w wielu badaniach (Cloud *et al.*, 2014; Lerner *et al.*, 2015; Ondo *et al.*, 1999; Peña *et al.*, 2011).

Tetrabenazyna to odwracalny inhibitor pęcherzykowego transportera monoamin VMAT2 (*vesicular monoamine transporter*), licznie obecnego w neuronach OUN. Wskutek zahamowania transportu monoamin (w tym dopaminy) do presynaptycznych pęcherzyków dochodzi do spadku stężenia monoamin w zakończeniach nerwowych i szczególnie synaptycznej. Spadek poziomu dopaminy w mózgu

proceedzi do zmniejszenia nasilenia ruchów mimowolnych. Tetrabenazyna wchłania się szybko i w dużym stopniu po podaniu *p.o.* Dostępność biologiczna leku jest mała i zmienna, co może wynikać ze znacznego efektu pierwszego przejścia.  $T_{1/2}$  wynosi około 10 godzin. Główny metabolit to dihydrotetrabenazyna, której powinowactwo do VMAT2 jest podobne do powinowactwa tetrabenazyny, ale dihydrotetrabenazyna jest bardziej wybiórcza. Tetrabenazyna jest wydalana z moczem, głównie w postaci metabolitów (<2% leku wydalane w niezmięnionej formie). U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na lek jest większa, a  $T_{1/2}$  wydłużony (Kaur *et al.*, 2016). W przeciwieństwie do rezerpiny, będącej nieodwracalnym inhibitorem obu izoform pęcherzykowego transportera monoamin – VMAT1 i VMAT2, tetrabenazyna nie powoduje hipotensji ortostatycznej (Schuldiner *et al.*, 1993).

Potencjalne działania niepożądane ograniczające zastosowanie leku są zależne od dawki i obejmują: zawroty głowy, senność, bezsenność, uczucie zmęczenia, nudności, biegunkę, parkinsonizm, niepokój oraz akatyzyję (Kaur *et al.*, 2016). Zastosowanie leku niesie ze sobą pewne ryzyko wystąpienia lub nasilenia objawów depresji i myśli samobójczych, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym (Kertesz *et al.*, 2015). W rzadkich przypadkach tetrabenazyna może wywoływać hipertermię oraz złośliwy zespół poneuroleptyczny (Mateo *et al.*, 1992; Ossemann *et al.*, 1996; Petzinger i Bressman, 1997; Stevens *et al.*, 1998). Opisano również przypadek TD wywołanych przez tetrabenazynę (LeWitt, 2013).

Poniżej przedstawiamy opis czterech pacjentów z TD wywołanymi przez leki przeciwpsychotyczne, którzy ze względu na znaczne nasilenie ruchów dyskinetycznych oraz ich istotny wpływ na funkcjonowanie zostali włączeni do prowadzonego w naszej Klinice programu zastosowania tetrabenazyny w leczeniu późnych dyskinez polekowych. W celu włączenia leku i monitorowania stanu psychicznego chorzy zostali przyjęci do oddziału dziennego, w ramach którego prowadzony jest program badawczy. Pacjenci wyrazili zgodę na udział w badaniu i publikację opisu przebiegu ich leczenia. Czas obserwacji wynosił 11–12 tygodni.

## PACJENT 1

Czterdziestoseksioletnia pacjentka jest leczona psychiatrycznie od 1992 roku (rozpoznanie: choroba afektywna dwubiegunowa). W przeszłości z powodu epizodu manii psychiatrycznej włączono leki przeciwpsychotyczne. Przez wiele lat chora przyjmowała perfenazynę w postaci *depot*, później aripiprazol i kwetiapinę, ostatecznie (ze względu na TD) – klozapinę. Przed rozpoczęciem leczenia tetrabenazyną przyjmowała lamotryginę w dawce 200 mg na dobę i klozapinę w dawce 25 mg na dobę (próba odstawienia leku przeciwpsychotycznego skutkuje pojawieniem się urojeń ksbnych). Przed włączeniem tetrabenazyny stan psychiczny chorej był dobry, utrzymywała się w miarę stabilna poprawa w zakresie objawów afektywnych, nie było objawów psychiatrycznych.

Od 6 lat występują TD spowodowane leczeniem przeciwpsychotycznym. Ruchy dyskinetyczne dotyczą głównie mięśni lewej połowy twarzy (mrużenie lewego oka, ruchy lewego kącika ust i skurcze bocznych mięśni twarzy po tej stronie) oraz obu kończyn górnych – nieustanne „pływające” ruchy w obrębie barków, okrężne, skręcające ruchy w nadgarstkach i ruchy palców. Objawy te były w przeszłości nieskutecznie leczone witaminą E, pochodnymi benzodwuzepiny, kwasem walproinowym, a także iniekcjami toksyny botulinowej. Nasilenie ruchów w obrębie twarzy doprowadziło do wyraźnej deformacji i asymetrii w obrębie mięśni twarzy, spowodowanej ich przerostem po stronie lewej.

Szczegółowy przebieg zmian nasilenia TD (mierzonych skalą AIMS), objawów pozapiramidowych (mierzonych skalą SAS), podstawowych parametrów życiowych i masy ciała przedstawiono w tab. 1. Na zakończenie badania stwierdzono znaczną, 14-punktową redukcję wyniku w skali AIMS (z 18 do 4 punktów). W 12. tygodniu leczenia odnotowano całkowite ustąpienie ruchów dyskinetycznych w obrębie kończyn górnych oraz znaczne ich zmniejszenie w obrębie twarzy. Ruchy te występowały wyłącznie w stresujących dla pacjentki sytuacjach, a i wówczas były co najwyżej nieznacznie nasilone. W trakcie obserwacji nie stwierdzono zmian w zapisie EKG; jedynym

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Dawka [mg/d]	12,5	62,5	87,5	112,5	137,5	125	125	100	87,5	87,5	75	75
Masa ciała [kg]	79,2	79,5	79,7	79,6	79,6	79,9	79,6	80,1	79,5	79,9	80,1	80,8
BP [mm Hg]	32/72	128/83	136/83	131/79	128/80	127/78	139/90	136/72	129/73	125/83	131/69	121/70
HR [/min]	74	65	69	91	75	72	77	69	70	75	69	68
AIMS [pkt]	18	13	8	8	16	10	16	10	9	8	6	4
SAS [pkt]	1	0	1	0	1	1	4	2	1	1	1	1

T1–T12 – tydzień 1.–12.; BP – blood pressure, ciśnienie tętnicze; HR – heart rate, częstość akcji serca; AIMS – punktacja w skali AIMS; SAS – punktacja w skali SAS.

odchyleniem w wynikach badań laboratoryjnych była nieznaczna hiponatremia (134 mmol/l), utrzymująca się pomimo zwiększonej podaży chlorku sodu w diecie. Do dawki 75 mg na dobę leczenie było dobrze tolerowane. Większe dawki powodowały nasilenie ruchów dyskinezy i objawów pozapiramidowych (drżenie kończyn górnych, sztywność typu koła zębatego w stawach łokciowych, nasilone ślinienie) oraz pogorszenie stanu psychicznego: obniżenie nastroju, wzmożoną senność, stan apatii, spadek aktywności. Objawy te były szczególnie wyraźne podczas 7. wizyty kontrolnej. Po zmniejszeniu dawki do 75 mg na dobę w zakresie wszystkich wymienionych objawów odnotowano istotną poprawę. Nastrój pacjentki się wyrównał, a nasilenie ruchów dyskinezy znacznie zmalało. Uzyskana poprawa umożliwiła chorej powrót do aktywności zawodowej.

Po ukończeniu leczenia w ramach programu badawczego pacjentka kontynuuje przyjmowanie leku mimo jego wysokiej ceny. Ze względu na dobrą odpowiedź na tetrabenazynę wystąpiliśmy wraz z chorą z wnioskiem o refundację leku stosowanego poza zarejestrowanymi wskazaniami.

## PACJENT 2

Trzydziestodwuletnia pacjentka jest leczona psychiatrycznie od 2001 roku (rozpoznanie: schizofrenia paranoidalna). W przeszłości przyjmowała risperidon, olanzapinę i klozapinę, a przed rozpoczęciem leczenia tetrabenazyną – kwetiapinę w dawce 100 mg na dobę, lora-zepam w dawce 5 mg na dobę oraz witaminy B<sub>6</sub> i E. Przed włączeniem tetrabenazyny stan psychiczny chorej był dobry, utrzymywała się w miarę stabilna poprawa w zakresie objawów afektywnych, pacjentka negowała obecność objawów psychotycznych.

Od 5 lat występują TD spowodowane leczeniem przeciwpsychotycznym. Ruchy dyskinezy dotyczą głównie mięśni języka i ust (wydymanie ust, wysuwanie języka). Nasilenie ruchów doprowadziło do wyraźnej deformacji i asymetrii w obrębie mięśni twarzy. Objawy te pojawiły się w okresie leczenia olanzapiną i nie ustąpiły po zmianie na klozapinę. Obecnie stosowane leczenie

witaminą E i pochodnymi benzodwuzepiny jest nieskuteczne. Ze względu na lokalizację objawów pacjentkę wyłączone z leczenia metodą iniekcji toksyny botulinowej (ryzyko uduszenia). Z powodu nasilenia objawów nie zastosowano leczenia metodą stabilizacji żuchwy za pomocą metalowych płytek (ryzyko uszkodzenia wyrostków zębodołowych). Próba leczenia baklofenem skutkowała nagłymi i bardzo nasilonymi zaburzeniami połykania śliny.

Szczegółowy przebieg zmian nasilenia TD (mierzonych skalą AIMS), objawów pozapiramidowych (mierzonych skalą SAS), podstawowych parametrów życiowych i masy ciała przedstawiono w tab. 2. W czasie obserwacji nie odnotowano zmian w zapisie EKG ani w wynikach badań laboratoryjnych. Obserwowano częściową poprawę wyniku w skali AIMS – redukcję do 12 punktów w 5. tygodniu badania – jednak w kolejnych tygodniach mimo zwiększenia dawki leku nasilenie dyskinez rosło. Do dawki 75 mg na dobę leczenie było dobrze tolerowane. Dawki dobowe powyżej 75 mg powodowały pogorszenie stanu psychicznego: obniżenie nastroju, wzmożoną senność, stan apatii i spadek aktywności. Objawy te były szczególnie wyraźne podczas 7. wizyty kontrolnej. W 11. tygodniu przerwano badanie z powodu wycofania zgody przez pacjentkę. Od 9. tygodnia stopniowo zmniejszono dawkę leku, co skutkowało nasileniem dyskinez do poziomu wyjściowego i nieznaczną poprawą stanu psychicznego. Mimo że przed rozpoczęciem leczenia tetrabenazyną stan psychiczny chorej był stabilny, po odstawieniu leku rozwinął się u niej epizod depresyjny o łagodnym nasileniu, skutecznie leczony citalopramem w dawce 20 mg na dobę, kwetiapiną w dawce 150 mg na dobę i lamotryginą w dawce do 150 mg na dobę. Ze względu na bardzo szybkie (w ciągu 2 tygodni) całkowite ustąpienie objawów depresyjnych zdecydowano o stopniowym odstawieniu citalopramu oraz utrzymaniu kwetiapiny i lamotryginy.

## PACJENT 3

Czterdziestoczeroletnia pacjentka jest leczona psychiatrycznie od 1985 roku (rozpoznanie: schizofrenia

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Dawka [mg/d]	12,5	62,5	62,5	75	75	75	87,5	75	62,5	37,5	12,5	-
Masa ciała [kg]	73,5	-	72,9	71,4	-	70,5	-	-	-	-	71,9	-
BP [mm Hg]	120/80	134/85	123/80	115/78	120/83	124/82	126/85	115/80	116/85	-	-	-
HR [/min]	82	74	74	90	85	76	78	90	82	-	-	-
AIMS [pkt]	23	20	19	15	12	17	19	19	22	21	22	-
SAS [pkt]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-

T1–T12 – tydzień 1.–12.; BP – blood pressure, ciśnienie tętnicze; HR – heart rate, częstość akcji serca; AIMS – punktacja w skali AIMS; SAS – punktacja w skali SAS.

Tab. 2. Przebieg leczenia tetrabenazyną, parametry życiowe oraz stan neurologiczny – pacjent 2

paranoidalna). W przeszłości przyjmowała perazynę, chlorprotiksen, zuklopentiksol, aripiprazol, ziprazidon, amisulprid, a przed rozpoczęciem leczenia tetrabenazyną – klozapinę w dawce 350 mg na dobę i kwetiapinę w dawce 600 mg na dobę. Przed włączeniem tetrabenazyny stan psychiczny chorej był dobry, nie występowały objawy psychotyczne, utrzymywała się w miarę stabilna poprawa w zakresie objawów afektywnych. Obecnie były objawy pozapiramidowe: drżenie kończyn górnych, sztywność typu koła zębatego w obrębie stawów barkowych, łokciowych i nadgarstkowych (bardziej wyrażone po stronie prawej) oraz ograniczone współruchy kończyn górnych.

Od około 2 lat występują TD spowodowane leczeniem przeciwpsychotycznym. Ruchy dyskinezyjne dotyczą głównie mięśni w obrębie twarzy (mruganie i skurcz powiek, skurcze bocznych mięśni twarzy, wysuwanie żuchwy). Nasilenie tych ruchów prowadziło do trudności w mówieniu, m.in. do jąkania. Objawy pojawiły się w trakcie leczenia amisulpridem w dawce dobowej 800 mg. Zamiana leczenia na klozapinę i kwetiapinę nie przyniosła redukcji objawów. Dotychczas nie podejmowano innych interwencji w celu leczenia TD.

Szczegółowy przebieg zmian nasilenia TD (mierzonych skalą AIMS), objawów pozapiramidowych (mierzonych skalą SAS), podstawowych parametrów życiowych i masy ciała przedstawiono w tab. 3. Obserwowano częściową poprawę wyniku w skali AIMS – do 6 punktów w 6. tygodniu badania. Przez 6 tygodni (T3–T8) leczenie w dawce 75 mg na dobę było dobrze tolerowane. W 9. tygodniu pacjentka zgłosiła pogorszenie stanu psychicznego: obniżony nastrój i napęd, stan apatii, anhedonię, wzmożoną senność. Redukcja dawki do 50 mg na dobę doprowadziła do ustąpienia objawów depresyjnych. Zaobserwowano ponadto spadek nasilenia objawów pozapiramidowych. W czasie obserwacji nie odnotowano zmian w zapisie EKG ani odchyżeń w badaniach laboratoryjnych.

Po zakończeniu leczenia w ramach programu badawczego chora nie kontynuuje stosowania leku – ze względu na jego wysoką cenę.

## PACJENT 4

Pięćdziesięciosiedmioletni pacjent jest leczony psychiatrycznie od 1999 roku (rozpoznanie: schizofrenia paranoidalna). W przeszłości przyjmował perazynę, olanzapinę, sulpiryd, haloperidol, amisulprid i flupentiksol, a przed rozpoczęciem leczenia tetrabenazyną – kwetiapinę w dawce 600 mg na dobę. Przed włączeniem tetrabenazyny stan psychiczny chorego był dobry, nie występowały objawy psychotyczne, utrzymywała się w miarę stabilna poprawa w zakresie objawów afektywnych.

Od około 5 lat występują TD spowodowane leczeniem przeciwpsychotycznym. Ruchy dyskinezyjne dotyczą głównie mięśni języka i ust (wysuwanie i skręcanie języka, ruchy żujące, wysuwanie i ruchy boczne żuchwy). Objawy te pojawiły się w trakcie leczenia haloperidolem w dawce 8 mg na dobę. W przeszłości podejmowano próby leczenia pridinolem. Stosowanie leków antycholinergicznym w przypadku TD nie tylko jest nieskuteczne (Soares i McGrath, 2000), lecz także może nasilać ruchy mimowolne (Klawans i Rubovits, 1974).

Szczegółowy przebieg zmian nasilenia TD (mierzonych skalą AIMS), objawów pozapiramidowych (mierzonych skalą SAS), podstawowych parametrów życiowych i masy ciała przedstawiono w tab. 4. Na zakończenie badania stwierdzono częściową, 9-punktową redukcję wyniku w skali AIMS (z 19 do 10 punktów). Między 8. a 11. tygodniem odnotowano spadek nasilenia objawów do 8 punktów w skali AIMS. Leczenie w dawce 100 mg na dobę było dobrze tolerowane. W czasie obserwacji nie obserwowano zmian w zapisie EKG. W badaniach laboratoryjnych z odchyżeń od stanu prawidłowego stwierdzono podwyższone wartości transaminaz (AST do 59 U/l, ALT do 58 U/l), czemu nie towarzyszyły inne nieprawidłowości ani objawy somatyczne. W trakcie dalszego leczenia nie obserwowano istotnych zmian w tym zakresie. Pacjent jest obciążony internistycznie, przyjmuje dodatkowo leki na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, hiperlipidemię mieszaną oraz jaskrę.

Po zakończeniu leczenia w ramach programu badawczego chory nie kontynuuje stosowania leku – ze względu na jego wysoką cenę.

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Dawka [mg/d]	12,5	62,5	75	75	75	75	75	75	62,5	50	50	50
Masa ciała [kg]	83,3	83,7	82,7	81,6	83,9	83	82,4	82	83,2	82,7	82,7	83,7
BP [mm Hg]	109/84	125/87	110/70	115/80	120/80	110/80	125/84	118/79	121/84	133/81	133/87	121/84
HR [/min]	92	109	72	85	80	85	85	86	80	82	88	81
AIMS [pkt]	17	10	8	7	9	6	6	6	6	6	6	6
SAS [pkt]	12	7	9	5	8	6	7	6	8	7	8	7

T1–T12 – tydzień 1.–12.; BP – blood pressure, ciśnienie tętnicze; HR – heart rate, częstość akcji serca; AIMS – punktacja w skali AIMS; SAS – punktacja w skali SAS.



	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Dawka [mg/d]	12,5	50	50	75	100	100	100	100	100	75	75	100
Masa ciała [kg]	102,5	100,4	103	101,1	101	101,2	101,2	101,2	101	99,9	97,7	99,4
BP (mm Hg)	129/83	100/74	115/77	123/90	126/78	115/78	121/76	128/77	97/69	110/66	105/68	122/77
HR [/min]	91	97	99	93	87	80	82	86	79	82	88	99
AIMS [pkt]	19	18	17	17	16	12	9	8	8	8	8	10
SAS [pkt]	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
T1–T12 – tydzień 1.–12.; BP – blood pressure, ciśnienie tętnicze; HR – heart rate, częstość akcji serca; AIMS – punktacja w skali AIMS; SAS – punktacja w skali SAS.												

Tab. 4. Przebieg leczenia tetrabenazyną, parametry życiowe oraz stan neurologiczny – pacjent 4

## PODSUMOWANIE

Późne dyskinezy wywołane przez neuroleptyki pozostają poważnym problemem farmakoterapii w psychiatrii. Przewlekły przebieg TD, ich inwalidyzujący wpływ i związana z tym stygmatyzacja powodują, że zaburzenia te znacznie upośledzają funkcjonowanie pacjentów, utrudniają rehabilitację, negatywnie wpływają na współpracę w leczeniu i pogarszają rokowanie. Mimo licznych badań nie można wskazać terapii obiektywnie skutecznej. Nowoczesną, ale dotąd niezarejestrowaną i nierfundowaną, a przez to kosztowną opcją leczenia farmakologicznego jest zastosowanie tetrabenazyny.

W ramach prowadzonego programu badawczego przebadaliśmy dotąd cztery osoby. W pierwszym opisanym przypadku zastosowanie tetrabenazyny w dawce 75 mg na dobę przyniosło dobrą odpowiedź terapeutyczną: wyraźny spadek nasilenia TD, poprawę jakości życia oraz funkcjonowania społecznego i zawodowego chorej. Uwagę zwraca fakt, że poprawę uzyskano u pacjentki, u której dyskinezy występowały dość długo i u której leczenie standardowymi metodami nie przyniosło efektu. W drugim przypadku leczenie tetrabenazyną w dawce do 75 mg na dobę skutkowało jedynie częściową odpowiedzią terapeutyczną. W porównaniu z pierwszą pacjentką wyjściowe nasilenie dyskinez było większe. U tej chorej nie stwierdziliśmy nasilenia dyskinez przy dawkach powyżej 75 mg na dobę, ale obserwowaliśmy niekorzystne działania w postaci zaburzeń nastroju. W trzecim przypadku po zastosowaniu tetrabenazyny w dawce 75 mg na dobę również nastąpiła częściowa poprawa. Ponownie zaobserwowaliśmy działania niepożądane – zaburzenia nastroju, które ustąpiły samoistnie po redukcji dawki. W czwartym przypadku stosowanie dawki 100 mg na dobę nie wiązało się z wystąpieniem działań niepożądanych. U tego pacjenta odnotowaliśmy częściową odpowiedź terapeutyczną.

Nasze obserwacje są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami, zgodnie z którymi tetrabenazyna (szczególnie w wyższych dawkach) może wywoływać objawy pozapiramidowe i zaburzenia nastroju (głównie depresyjne).

Stwierdziliśmy też, że w wyższych dawkach lek ten może powodować nasilenie TD. Uzyskaliśmy średnio 11-punktową redukcję nasilenia objawów w skali AIMS. Obecnie prowadzone są badania kliniczne nad pochodną tetrabenazyny – deutetabenazyną. Wstępne wyniki wskazują na jej mniejszą skuteczność: w grupie przyjmującej deutetabenazynę średnia redukcja nasilenia objawów po 12 tygodniach leczenia wynosi 3 punkty w skali AIMS, w porównaniu z około 2-punktowym spadkiem w grupie placebo (Fernandez *et al.*, 2016).

Na podstawie doświadczenia zdobytego w czasie prowadzenia programu badawczego z użyciem tetrabenazyny uważamy, że stosowanie tego leku należy ograniczyć do pacjentów będących w stabilnym stanie psychicznym, bez objawów zespołu depresyjnego i bez aktywnych objawów psychotycznych. Za bezwzględne przeciwwskazania uznajemy obecność wyraźnych skłonności, myśli i tendencji suicydalnych oraz obecność w wywiadzie złośliwego zespołu poneuroleptycznego. Podejmując decyzję o włączeniu tetrabenazyny, należy pamiętać o uzyskaniu zgody pacjenta na zastosowanie leku poza zarejestrowanymi wskazaniami (*off-label*), a także o wnikliwym monitorowaniu stanu psychicznego i neurologicznego.

### Konflikt interesów

Badany lek (*Tetmodis*) otrzymaliśmy nieodpłatnie od AOP Orphan Pharmaceuticals (Polska). Firma AOP Orphan Pharmaceuticals w żaden sposób nie uczestniczyła w przygotowaniu niniejszej publikacji ani nie wpływała na jej treść.

### Piśmiennictwo

- 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: 88–91.
- Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA: Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 166–176.
- Ertugrul A, Demir B: Clozapine-induced tardive dyskinesia: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 633–635.

- Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA *et al.*: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of deutetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia (ARM-TD). *Mov Disord* 2016; 31 (Suppl 2): S294.
- Jankovic J, Clarence-Smith K: Tetrabenazine for the treatment of chorea and other hyperkinetic movement disorders. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 1509–1523.
- Kaur N, Kumar P, Jamwal S *et al.*: Tetrabenazine: spotlight on drug review. *Ann Neurosci* 2016; 23: 176–185.
- Kertesz DP, Swartz MV, Tadger S *et al.*: Tetrabenazine for tardive tremor in elderly adults: a prospective follow-up study. *Clin Neuropharmacol* 2015; 38: 23–25.
- Khouzam HR: Identification and management of tardive dyskinesia: a case series and literature review. *Postgrad Med* 2015; 127: 726–737.
- Klawans HL, Rubovits R: Effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 941–947.
- Lerner PP, Miodownik C, Lerner V: Tardive dyskinesia (syndrome): current concept and modern approaches to its management. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 69: 321–334.
- Lerner V, Miodownik C, Kaptsan A *et al.*: Vitamin B<sub>6</sub> treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1648–1654.
- LeWitt PA: Tardive dyskinesia caused by tetrabenazine. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36: 92–93.
- Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y *et al.*: Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1031–1037.
- Mateo D, Muñoz-Blanco JL, Giménez-Roldán S: Neuroleptic malignant syndrome related to tetrabenazine introduction and haloperidol discontinuation in Huntington's disease. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 63–68.
- Niedźwiedzka I, Tyczyński K: Późne dyskinezy – występowanie, diagnostyka i metody leczenia. *Farmakoter Psych Neurol* 2001; 17: 92–112.
- Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J: Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1279–1281.
- Osseman M, Sindic CJ, Laterre C: Tetrabenazine as a cause of neuroleptic malignant syndrome. *Mov Disord* 1996; 11: 95.
- Pappa S, Tsouli S, Apostolou G *et al.*: Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 271–275.
- Parikh V, Khan MM, Mahadik SP: Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 43–51.
- Peña MS, Yalho TC, Jankovic J: Tardive dyskinesia and other movement disorders secondary to aripiprazole. *Mov Disord* 2011; 26: 147–152.
- Petzinger GM, Bressman SB: A case of tetrabenazine-induced neuroleptic malignant syndrome after prolonged treatment. *Mov Disord* 1997; 12: 246–248.
- Schrodt GR Jr, Wright JH, Simpson R *et al.*: Treatment of tardive dyskinesia with propranolol. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 328–331.
- Schuldiner S, Liu Y, Edwards RH: Reserpine binding to a vesicular amine transporter expressed in Chinese hamster ovary fibroblasts. *J Biol Chem* 1993; 268: 29–34.
- Sirota P, Mosheva T, Shabtay H *et al.*: Use of the selective serotonin 3 receptor antagonist ondansetron in the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 287–289.
- Soares KV, McGrath JJ: Anticholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000204.
- Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J: Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD000209.
- Souza RP, Remington G, Chowdhury NI *et al.*: Association study of the GSK-3B gene with tardive dyskinesia in European Caucasians. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 688–694.
- Stevens E, Roman A, Houa M *et al.*: Severe hyperthermia during tetrabenazine therapy for tardive dyskinesia. *Intensive Care Med* 1998; 24: 369–371.
- Tan YL, Zhou DF, Zhang XY: Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia: association with dyskinetic movements. *Schizophr Res* 2005; 74: 263–270.
- Thaker GK, Nguyen JA, Strauss ME *et al.*: Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA<sub>A</sub> mimetic strategy. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 445–451.
- Tschopp L, Salazar Z, Micheli F: Botulinum toxin in painful tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 165–166.
- Woods SW, Saksa JR, Baker CB *et al.*: Effects of levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 546–554.
- 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* 2011; 72: 615–621.
- Zhang XY, Tan YL, Cao LY *et al.*: Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2006; 81: 291–300.