



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos institutas Psichiatrijos klinika

Emilija Kupčinskaitė VI kursas, 8 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Vėlyvoji diskinezija: naujausi duomenys ir klinikinio atvejo aprašymas

Tardive Dyskinesia: Latest Data and Clinical Case Presentation

Darbo vadovas

lekt. Laurynas Bukelskis

Klinikos vadovė

prof. med. dr. Sigita Lesinskiene

Vilnius, 2025 m.

Studento elektroninis paštas emilija.kupcinskaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

TRUMPINIAI.....	3
SANTRAUKA	4
RAKTAŽODŽIAI	4
SUMMARY	5
KEYWORDS	5
ĮVADAS.....	6
UŽDAVINIAI.....	6
1. LITERATŪROS APŽVALGA	7
1.1. Literatūros apžvalgos atrankos kriterijai	7
1.2. Vėlyvosios diskinezijos apibrėžimas.....	7
1.3. Klinikinė vėlyvosios diskinezijos raiška ir diagnostika	7
1.4. Vėlyvosios diskinezijos epidemiologija	17
1.5. Vėlyvosios diskinezijos etiologija.....	18
1.6. Vėlyvosios diskinezijos gydymo taktikos	22
1.7. Vėlyvosios diskinezijos gydymas VMAT2 inhibitoriais	25
1.8. Vėlyvosios diskinezijos gydymas ne VMAT2 inhibitorių preparatais	28
2. TYRIMO METODIKA	32
3. REZULTATAI.....	32
4. REZULTATŲ APTARIMAS	36
5. IŠVADOS	38
LITERATŪROS SĄRAŠAS	39

TRUMPINIAI

EPS – Ekstrapiramidiniai simptomai

FDA – Maisto ir vaistų administracija

VD – vėlyvoji diskinezija

VMAT2 – vezikulinių monoaminų pernešėjo 2

AIMS - Abnormal Involuntary Movement Scale

TDIS - Impact – TD skalė

5-HT_{2A} - 5-hidroksitriptamino 2A

QALY - quality-adjusted life years

AAN - American Academy of Neurology

NMDA - N-metil-D-asparto rūgštis

SANTRAUKA

Ivadas. Vėlyvoji diskinezija – judėjimo sutrikimas, kuris prasideda bent kelis mėnesius vartojant dopamino receptorių blokatorius ir gali tęstis net jei šią būklę sukėlusio vaisto vartojimas buvo nutrauktas. Dopamino receptorių blokatoriai yra plačiai naudojami gydant įvairias psichikos ligas, todėl vėlyvoji diskinezija yra neatsiejama psichiatrijos dalis.

Atvejo aprašymas. 62 metų vyras, sergantis paranoidine šizofrenija. Jau pirmos hospitalizacijos metu, paskyrus haloperidolį, pacientui išryškėjo ūmi distonija. Todėl gydymas buvo koreguotas, skirtas antros kartos antipsichotikas – risperidonas, kurį pacientas vartojo 7 metus. Šio vaisto poveikyje išryškėjo stipri vėlyvosios diskinezijos simptomatika, kuri labai neigiamai paveikė paciento gyvenimo kokybę. Pacientui gydymas vėl buvo koreguotas, skirtas olanzapinas ir triheksifenidilis, tačiau būklė negerėjo. Rekomenduotas gydymas tetrabenazinu, tačiau dėl didelės vaisto kainos, pacientas jo neįpirko. Paciento būklei labai stipriai pablogėjus, jis kartą bandė nusižudyti, kadangi nebebuvo toks darbingas, patyrė finansinių sunkumų – pradėjo jausti didžiulį nerimą ir įtampą dėl savo būklės. Su metais paciento darbingumas dar labiau mažėja ir nuo 2024 metų dokumentuojama, kad pacientas prarado gebėjimą pats save apsitarnauti, jam visada reikia pagalbos.

Literatūros apžvalga. Pagrindinė problema gydant vėlyvąją diskineziją yra ta, kad neretai dėl pacientų psichikos būklės privaloma tęsti gydymą antipsichoziniais vaistais. Remiantis Amerikos Neurologijos akademijos (AAN) gairėmis, rekomenduojama gydymą pradėti nuo antros kartos antipsichotikų. Pirmo pasirinkimo vaistai vėlyvosios diskinezijos gydymui yra deutetrabenazinas ir valbenazinas, jei šių vaistų skyrimas negalimas, tada rekomenduojama skirti tetrabenaziną. Šiuo metu Lietuvoje yra įregistruotas tik tetrabenazinas.

Išvados. Nors tyrimų apie vėlyvosios diskinezijos patofiziologiją ir gydymo galimybes daugėja, tačiau jų nepakanka. Todėl reiktų atlikti daugiau tyrimų su didesnėmis imtimis ir vienodomis sąlygomis.

RAKTAŽODŽIAI: vėlyvoji diskinezija, vėlyvosios diskinezijos gydymas.

SUMMARY

Introduction. Tardive dyskinesia is a movement disorder that starts after a few months of dopamine receptor-blocking agents exposure and can continue even if the drug causing the reaction was discontinued. Dopamine receptor-blocking agents are widely used in the treatment of various mental illnesses, making tardive dyskinesia an integral part of psychiatry.

Case description. A 62 – year-old man diagnosed with paranoid schizophrenia. During the first hospitalization, after treatment with haloperidol, the patient developed acute dystonia. Therefore, the treatment was adjusted, a second-generation antipsychotic was prescribed – risperidone, which the patient took for 7 years. Under the influence of this drug, strong symptoms of tardive dyskinesia started, which had a very negative impact on patient's quality of life. The patient's treatment was adjusted again, olanzapine and trihexyphenidyl were prescribed but the condition did not improve. Treatment with tetrabenazine was recommended, the patient's condition improved, but due to the high price of the drug, the patient did not buy it. When the patient's condition deteriorated, he attempted suicide, because he was no longer able to work, experienced financial difficulties – he began to feel anxiety and stress about his condition. Over the years, the patient's work capacity decreases even more, and since 2024 it is documented that the patient has lost the ability to take care of himself.

Literature review. The main difficulty in the treatment of tardive dyskinesia is that it is often necessary to continue treatment with antipsychotic drugs due to the mental state of the patients. According to the American Academy of Neurology (AAN) guidelines, it is recommended to start treatment with second-generation antipsychotics. The first-line drugs of tardive dyskinesia are deutetrabenazine and valbenazine. If these drugs are not available, then tetrabenazine is recommended. Currently, only tetrabenazine is registered in Lithuania.

Conclusions. Although the number of research on the pathophysiology and treatment options of tardive dyskinesia is increasing, it is still insufficient. Therefore, more studies with larger samples and uniform conditions should be conducted.

KEYWORDS: tardive dyskinesia, treatment of tardive dyskinesia.

IVADAS

Vėlyvoji diskinezija (VD) – tai hiperkinetinis judėjimo sutrikimas, kuris dažnai sukelia ilgalaikę negalią [59]. Pastaruosius du dešimtmečius antipsichozinių vaistų vartojimo indikacijos buvo išplėtos, todėl šiuos vaistus vartoja daugiau pacientų nei anksčiau. Be to, pacientams, sergantiems lėtinėmis psichikos ligomis, dažnai tenka ilgai vartoti antipsichozinius vaistus, todėl jiems kyla VD rizika. Nors pirmos kartos antipsichotikai VD sukelia dažniau, antros kartos antipsichotikai taip pat gali ją sukelti, nors rizika yra mažesnė [3]. Manoma, kad VD paplitimas tarp antipsichozinius vaistus vartojančių pacientų yra apie 30%. Didėjantis antipsichozinių vaistų vartojimas išryškino būtinybę skubiai sukurti naujas veiksmingas VD gydymo strategijas. Nors ši būklė pirmą kartą aprašyta beveik prieš 60 metų, tik neseniai JAV Maisto ir vaistų administracija (FDA) patvirtino vezikulinių monoaminų pernešėjo 2 (VMAT2) inhibitorius - deutetrabenaziną, tetrabenaziną ir valbenaziną. Šie vaistai reikšmingai padeda suvaldyti VD simptomus, tačiau pačios būklės nepanaikina [59].

VD simptomai gali smarkiai paveikti pacientų kasdienį gyvenimą. Pacientai, kuriems išsivysto VD, turi prastesnę gyvenimo kokybę, didesnę socialinę atsitraukimą ir didesnę mirtingumą nei pacientai, nesergantys VD. Gydytojų žinios apie VD dažnai yra ribotos - trūksta informacijos apie tai, kaip veiksmingi elgtis su pacientais ir kada pradėti gydymą ligą diagnozavus. Tam gali turėti įtakos keli veiksniai. Pirmia, tiksli ir ankstyva VD diagnostika gali būti sudėtinga dėl pavėluoto ligos simptomų pasireiškimo ir panašumo į kitus judėjimo sutrikimus. Antra, situaciją blogina su psichikos ligomis susijusi socialinė stigma ir pacientų nenoras gydytis.

Žinių apie VD patofiziologiją vis dar trūksta, o tai ilgą laiką apsunkino veiksmingų farmakologinių gydymo būdų kūrimą. Tik pastaraisiais metais buvo sukurti VMAT2 inhibitoriai, kurie šiuo metu laikomi veiksmingiausia priemone VD gydyme [60].

Šio darbo tikslas yra apžvelgti vėlyvosios diskinezijos patofiziologiją, epidemiologiją, rizikos veiksnius, diagnostiką ir gydymo taktikas remiantis klinikiniu atveju.

UŽDAVINIAI:

1. Įvertinti naujausią literatūrą ir palyginti įvairių antipsichotikų vėlyvosios diskinezijos sukeliamą riziką.
2. Išnagrinėti klinikinį atvejį ir nustatyti vėlyvosios diskinezijos sukeliamos žalos poveikį paciento gyvenimo kokybei.
3. Aptarti naujausių mokslinių tyrimų rekomendacijas vėlyvosios diskinezijos gydymui.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Literatūros apžvalgos atrankos kriterijai

Literatūros apžvalga atlikta naudojant PubMed, ClinicalKey ir Google Scholar duomenų bases. Literatūros šaltinių paieška duomenų bazėse buvo vykdoma naudojant šiuos raktažodžius ir jų derinius anglų kalba: „tardive dyskinesia“, „tardive dyskinesia pathophysiology“, „treatment of tardive dyskinesia“, „VMAT2 inhibitors“.

1.2. Vėlyvosios diskinezijos apibrėžimas

Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovo penktajame leidime (DSM – 5) VD apibūdinama kaip nevalingi atetoidiniai ar choreiforminiai judesiai, kurie trunka bent kelias savaites, dažniausiai pasireiškia apatinėje veido dalyje ir galūnėse. VD sukelia antipsichozinių vaistų vartojimas, ši būklė gali išlikti ilgiau nei 4-8 savaites, net jei vaistas ir buvo nukrautas ar pakeistas kitu [1]. Pacientams pasireiškia nevalingos veido grimasos, lūpų sučiaupimas, jei pažeidžiami liemens raumenys, pacientai linksta į priekį arba atsilošia, o pažeidus galūnes, pasikartoja fleksijos ir ekstenzijos judesiai [2]. Terminas „diskinezija“ apima įvairius nevalingus judesius ir kūno pozas, tokius kaip chorėja, atetozė, distonija, akatizija, tikai ir stereotipiniai judesiai. VD skiriasi nuo kitų vaistų sukeltų ekstrapiramidinių simptomų tuo, kad pasireiškia vėliau, o anksčiau minėtos būklės išsivysto netrukus po vaistų paskyrimo ir išnyksta nutraukus gydymą. Dažniausiai VD sukelia gydymas antipsichotikais, kurie veikia kaip dopamino antagonistai. Dopamino D2 receptorių antagonizmas nigrostriatiniame take, kuris yra atsakingas už kryptingą judėjimą, gali sukelti ekstrapiramidinius simptomus – spazmus, tremorą, parkinsonizmą ir VD [13,14]. Ilgą laiką manyta, kad dažniausiai šią būklę sukelia gydymas pirmos kartos antipsichotikais, tačiau dabar žinoma, kad ją gali sukelti ir antros kartos antipsichoziniai vaistai, iš dalies dėl to, nes pastaraisiais metais išplėtos jų skyrimo indikacijos [3].

1.3. Klinikinė vėlyvosios diskinezijos raiška ir diagnostika

VD pasireiškia nekontroliuojamais, nevalingais judesiais. Šie judesiai dažniausiai apibūdinami kaip choreoatetoidiniai - tai chorėjiniai (nereguliarūs, panašūs į šokį) ir/arba atetoziniai (lėti) judesiai. Judesių pobūdis gali būti įvairus: orofacialinė diskinezija, atetozė, distonija, chorėja, parkinsonizmas, tikai. Dažniausiai pažeidžiamos burnos ir liežuvio sritys, tačiau gali būti paveiktos ir rankos, kojos, liemuo ar kvėpavimo raumenys.

Orofacialinė diskinezija

Oro-bucco-lingualinė ir veido (facialinė) diskinezija yra dažniausia VD forma. Ji pasireiškia maždaug trečdaliui pacientų, o kai kurių tyrimų duomenimis - net 60-80% visų VD atvejų. Ši forma labiausiai būdinga vyresnio amžiaus pacientams. Dažniausiai pasireiškiantys judesiai:

1. Liežuvio iškišimas, sukiojimas
2. Lūpų papūtimas, čepsėjimas
3. Skruostų išpūtimas
4. Kramtymo judesiai
5. Blefarospazmas

Sunki orofacialinė diskinezija trikdo pacientų kasdienį gyvenimą ir gali sukelti didelį diskomfortą socialinėje aplinkoje. Ji gali sutrikdyti kalbą, valgymą, rijimą, kvėpavimą.

Galūnių, liemens ir kvėpuojamųjų raumenų diskinezija pasireiškia:

1. Pirštų išplėtimu, „grojimo pianinu“ judesiais - chorėja
2. Kojos tapšnojimu
3. Pečių kilnojimu
4. Lingavimo judesiais
5. Klubų sukimu

Kvėpuojamoji diskinezija gali pasireikšti tachipnėja, nereguliariu kvėpavimu ar garsais, primenančiais urzgimą – šie simptomai dažnai klaidingai interpretuojami kaip pirminis kvėpavimo sutrikimas.

Klinikinė vėlyvosios diskinezijos eiga

VD pradžia dažnai būna klastinga ir sunkiai atpažįstama, nes judesiai gali būti labai subtilūs ir kintantys. Simptomai paprastai pasireiškia praėjus maždaug mėnesiui nuo antipsichotikų vartojimo pradžios. Kaip ir kiti motorikos sutrikimai, VD sukelti judesiai pasunkėja patiriant emocinį stresą ir išnyksta miego metu. Psichiškai stabilūs pacientai dažniausiai suvokia savo simptomus ir dėl jų jaučia gėdą, tuo tarpu pacientai, esantys ūmios psichozės epizode ar turintys intelekto sutrikimų, gali to nesuvokti. Tačiau aplinkiniai šiuos simptomus lengvai pastebi, todėl pacientai gali patirti socialinę stigmą.

VD neretai pasireiškia sumažinus paskirtą antipsichotiko dozę arba pakeitus jį kitu. Šis reiškinys, anglų kalboje vadinamas „unmasking“ – jis atsiranda dėl hipokinetinio antipsichotikų poveikio, kuris laikinai

slopiną VD simptomus. Terminas „užmaskuota vėlyvoji diskinezija“ apibūdina vėlyvuosius judesius, kurie išnyksta, kai gydymas dopamino receptoriais yra pratęsiamas ar vaisto dozė yra padidinama [4].

VD rizikos veiksniai:

1. Vyresnis pacientų amžius
2. Moteriškoji lytis
3. Anksčiau diagnozuotas nuotaikos sutrikimas
4. Protinis atsilikimas
5. Alkoholio ar narkotinių medžiagų vartojimas
6. Antipsichozinių vaistų vartojimas didelėmis dozėmis ir (ar) ilgesnį laiką
7. Gydymas I kartos antipsichotikais
8. Ankstyvas EPS išsivystymas
9. Diabetas
10. ŽIV [3].

Diferencinė diagnostika

Neretai VD diagnostika nėra sudėtinga, tačiau svarbu įvertinti ir kitas galimas nevalingų judesių priežastis - ypač vaistų sukeltą parkinsonizmą ar tremorą, nes nuo diferencinės diagnostikos priklauso tolimesnė gydymo taktika: anticholinerginių vaistų ar VMAT2 inhibitorių skyrimas.

Distonija

Distonija gali būti ūmi - pasireikšti per kelias valandas ar dienas nuo antipsichozinio vaisto paskyrimo ir išnykti nutraukus gydymą, tačiau gali būti ir vėlyva. Ji pasireiškia kaip nevalingi, ilgalaikiai ar pasikartojantys raumenų susitraukimai, pasireiškiantys pasisukimais, pasikartojančiais judesiais arba nenormaliomis fiksuotomis pozomis. Dažniausiai raumenų susitraukimai būna lokalūs ir apima veidą, burną, akis bei kaklą. Kaklo distonija gali pasireikšti retrokoliu (kaklo atlošimu atgal, kuris gali būti nuolatinis arba trūkčiojantis), tortikoliu (nenormalia, asimetrine galvos arba kaklo padėtimi) ar anterokoliu (galvos lenkimu į priekį). Gali pasireikšti ir pečių distonija, rankų ar kojų hiperekstenzija, blefarospazmas ir žandikaulio distonija. Rečiau pasitaiko juosmens ar galūnių distonija. Nors distoniniai judesiai yra pasikartojantys, jie skiriasi nuo stereotipijų - yra mažiau sudėtingi ir neadekvatūs situacijai. Kartais pacientams, sergantiems VD, gali pasireikšti ir distoniniai judesiai, tačiau jie būna mažiau išreikšti. Labai svarbu tiksliai diferencijuoti VD nuo distonijos, įvertinant, kuris judesys dominuoja, nes gydymo galimybės skiriasi.

Akatizija

Akatizija pasireiškia motoriniu neramumu ir nesugebėjimu ramiai sėdėti. Jai būdinga pasikartojantis kojų kryžiuavimas, žingsniavimas vietoje. Akatizija dažniausiai išsivysto per maždaug 90 dienų nuo vaisto paskyrimo ir visiškai praeina nutraukus vaisto vartojimą. Vėlyvoji akatizijos forma dažnai pasireiškia kartu su su kitais judėjimo sutrikimais (stereotipijomis, choreoatetoidiniais judesiais ar distonija). Ji gali būti lokalizuota arba generalizuota ir dažnai būna atspari gydymui.

Tikai, tremoras, mioklonija

Mioklonijos dažniausiai pasireiškia kaip ryškūs laikysenos pokyčiai arba spontaniški ar dirgikliui jautrūs judesiai, panašūs į trūkčiojimą, kurie dažniausiai pasireiškia viršutinėse galūnėse. Tikai pasireiškia kaip staigūs, trumpi, stereotipiniai nevalingi ar pusiau valingi judesiai ar garsai, kuriuos kliniškai labai sunku diferencijuoti nuo Tureto sindromo sukeltų tikų. Šiuos judesius dažnai lydi stiprus potraukis, kuris susilpnėja užbaigus judesį. Tremoras apibūdinamas kaip ritminis, pasikartojantis kūno dalies drebinimas (dažniausiai pastebimas rankose). Vėlyvasis tremoras atsiranda judesio metu aplink sąnarį (pvz., laikant rankas ištiesus) ir diagnozuojamas tik atmetus kitas galimas priežastis.

Parkinsonizmas

Antipsichozinių vaistų sukeltas parkinsonizmas kliniškai nesiskiria nuo Parkinsono ligos sukulto parkinsonizmo. Jis pasireiškia maždaug 15-40% pacientų. Tipiškai parkinsonizmo simptomai atsiranda per kelias dienas ar savaites nuo antipsichozinių vaistų skyrimo arba dozių didinimo. Maždaug 50-75% atvejų išsivysto per pirmą gydymo mėnesį, o 90% - per pirmuosius tris mėnesius. Dažniausi parkinsonizmo simptomai – bradikinezija ir tremoras. Tipinis tremoras pasireiškia ramybės metu ir išnyksta judesio metu. Dažniausiai jis pastebimas rankose – kaip vadinamasis „tabletės sukiojimo“ judesys arba riešo fleksija/ekstenzija. Simptomai dažniausiai pasireiškia abiejose kūno pusėse, simetriškai. Kiti parkinsonizmo požymiai: hipomimija, suletėjęs akių mirksėjimas, lenkta laikysena, lėta eisena. Parkinsonizmas dažniausiai išsivysto vartojant pirmos kartos antipsichotikus (pvz., haloperidolį), tačiau esant rizikos veiksniams, pavyzdžiui, senyvo amžiaus pacientams, jį gali sukelti ir antros kartos antipsichotikai. Skirtingai nei VD, parkinsonizmo simptomai dažnai būna grįžtami ir gali išnykti per kelias savaites ar mėnesius nutraukus antipsichotikų vartojimą [4,5].

1 lentelė Dopamino receptorių blokuojančių vaistų sukeltų judėjimo sutrikimų klinikiniai požymiai.

Stebimas judėjimo sutrikimas	Vėlyvoji diskinezija	Distonija		Akatizija		Parkinsonizmas
		Ūmi	Vėlyvoji	Ūmi	Vėlyvoji	
Pasireiškimo laikas	Savaitės – metai	Valandos - dienos	Savaitės - metai	Dienos - mėnesiai	Savaitės - metai	Dienos, savaitės, metai
Judesio pobūdis	Choreoatetoidiniai (nereguliarūs, panašūs į šokį), atetoziniai (lėti) ir/ar stereotipiniai (pasikartojantys, beprasmiai) burnos, žandikaulio, liežuvio ir veido judesiai. Kramtymo judesiai, liežuvio iškišimas, grimasos, lūpų papūtimas, galimas blefarospazmas. Taip pat choreoatetoidiniai ir/ar stereotipiniai kaklo, liemens ir galūnių judesiai - „grojimas pianinu“, pėdų trepsėjimu, liemens lingavimu.	Traukimo, sukimo, ilgalaikiai ir pasikartojantys judesiai ar pozos, kurios dažniausiai yra lokalizuotos ir dažniausiai pažeidžia galvą, veidą, akis, burną, liežuvį, žandikaulį ir kaklą. Stebimas tortikolis, grimasos, kandžiojimo judesiai, liežuvio iškišimas. Galimas blefarospazmas.		Jaučiamas vidinis neramumo jausmas, didelis noras judėti ir negalėjimas sedėti ramiai. Galimos stereotipijos – pėdų tapšnojimas, svorio kilnojimas nuo vienos ant kitos kojos, lingavimas.		Stebimas tremoras ir/ar bradikinezija (judesio lėtumas). Hipomimija, suletėjęs mirksėjimas. Kaklo, liemens, galūnių rigidiškumas, hipomimijos, laikysenos nestabilumas.
Kiti klinikiai požymiai	Sunkumai kalbant, kramtant, vaikščiojant. Socialinė izoliacija, gėdos jausmas.	Raumenų skausmas, mėšlungis. Nerimas, dizartrijs, disfagija, respiracinis stridoras.		Nėra		Disfagija, nuovargis

2 lentelė Pasirinktos gydymo taktikos įtaka antipsichozinių vaistų sukeltiems judėjimo sutrikimams.

Gydymo taktika	Vėlyvoji diskinezija	Distonija	Akatzizija			Parkinsonizmas
		Ūmi	Vėlyvoji	Ūmi	Vėlyvoji	
Didinama antipsichotiko dozė	Iš pradžių galimas simptomų „maskavimas“	Gali būti iššaukta ar pablogėti	Iš pradžių galimas simptomų „maskavimas“	Gali būti iššaukta ar pablogėti	Iš pradžių galimas simptomų „maskavimas“	Gali būti iššaukta ar pablogėti
Mažinama dozė ar nutraukiamas antipsichotikas	Įprastai neturi jokio poveikio	Būklė pagerėja	Įprastai neturi jokio poveikio	Būklė pagerėja	Įprastai neturi jokio poveikio	Būklė pagerėja
Pridedamas VMAT2 inhibitorius	Būklė pagerėja	Būklė gali pablogėti	Būklė pagerėja	Trūksta duomenų	Trūksta duomenų	Būklė gali pablogėti
Pridedamas anticholinerginis vaistas	Būklė gali pablogėti	Būklė pagerėja	Būklė pagerėja	Trūksta duomenų	Trūksta duomenų	Būklė pagerėja
Nutraukiamas anticholinerginis vaistas	Būklė pagerėja	Būklė gali pablogėti	Būklė gali pablogėti	Trūksta duomenų	Trūksta duomenų	Būklė gali pablogėti

Labai svarbu tiksliai diagnozuoti antipsichozinių vaistų sukeltą judėjimo sutrikimą, kadangi skiriasi jų gydymo taktikos ir atsakas į gydymą. Viena yra aišku – didinama antipsichotiko dozė turi neigiamos įtakos visiems judėjimo sutrikimams, tačiau antipsichotikų nutraukimas tik ūmiai distonijai, akatzijai ir parkinsonizmui gali sukelti būklės pagerėjimą, o vėlyvajai diskinezijai, distonijai ir akatzijai – įtakos neturės [5].

Pridedamas VMAT2 inhibitorius pagerins vėlyvosios diskinezijos ar distonijos būklę, tačiau pablogins parkinsonizmo simptomus. Skiriant anticholinerginį gydymą, visuose judėjimo sutrikimuose bus stebima teigiama dinamika, išskyrus vėlyvąją diskineziją ir atvirkščiai - anticholinerginį gydymą nutraukus.

Vėlyvosios diskinezijos diagnostika

VD diagnozuojama remiantis klinikiniais duomenimis: įvertinamas dopamino receptorių antagonistų vartojimo trukmės anamnezė, stebimi būdingi nevalingi judesiai, taip pat atmetamos kitos anksčiau minėtos būklės, galinčios sukelti panašius simptomus [6]. Diagnostikai dažnai taikomi Schooler-Kane kriterijai, padedantys nustatyti galimą VD diagnozę.

Schooler – Kane kriterijai:

1. Ne mažiau kaip 3 mėnesių nenutraukiamas dopamino antagonistų vartojimas.
2. Bent vidutinio sunkumo diskinetiniai judesiai vienoje kūno srityje ar lengvo sunkumo diskinetiniai judesiai dviejuose kūno srityse.
3. Kitų būklių, kurios gali sukelti nevalingus judesius, nebuvimas [7]

Klinikinėje praktikoje tikslesniam paciento būklės įvertinimui gali būti naudojamos įvairios būklės vertinimo skalės, tokios kaip Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) ir Impact-TD. Tačiau svarbu paminėti, kad jos nėra plačiai pripažintos kaip diagnostinės priemonės.

AIMS skalė

Visapusiškam paciento būklės įvertinimui gali būti naudojama AIMS skalė, tačiau ji negali būti taikoma kaip vienintelė diagnostinė priemonė. AIMS balai klinikinėje praktikoje padeda nustatyti vaistų sukeltos VD išsivystymą ir stebėti būklės sunkumo pokyčius laikui bėgant. Šiuo tikslu parengtos oficialios gairės rekomenduoja atlikti AIMS vertinimą kas 3-12 mėnesių pacientams, gydomiems antipsichotiniais vaistais. AIMS skalė susideda iš 14 punktų. Joje vertinami nevalingi judesiai orofacialinėje srityje (veido raumenys, lūpos, žandikaulis, liežuvis), viršutinėse ir apatinėse galūnėse bei liemenyje. Taip pat atsižvelgiama į dantų būklę ir judesių išnykimą miego metu.

Skalė vertina ne tik judesių sunkumą, bet ir taikyto gydymo efektyvumą, todėl ji gali būti naudojama tik esant patvirtintai VD diagnozei. AIMS skalės trūkumas yra tas, kad nėra aiškiai apibrėžta, kaip apklausti pacientą ir interpretuoti gautus duomenis, todėl nepatyrusiems vertintojams gali kilti sunkumų. Be to, ši skalė menkai suteikia duomenų apie paciento patirtį ir nesuteikia pakankamai informacijos apie tai, kokią įtaką nevalingi judesiai daro kasdieniam gyvenimui [8].

3 lentelė AIMS skalės vertinamos dalys.

Regionas	Orofacialinis			Galūnių		Liemuo
Vertinama sritis	Veido išraiškos raumenys	Lūpos, burnos sritis	Žandikaulis, liežuvis	Viršutinės galūnės (rankos, riešai, delnai, pirštai)	Apatinės galūnės (kojos, keliai, čiurnos, pirštai)	Kaklas, pečiai, klubai
Vertinami judesiai	Kaktos, antakių, žandų judesiai – nevalingas raukymasis, mirkčiojimas, grimasavimas	Lūpų papūtimas, čepsėjimas	Kandžiojimo, kramtymo, sukandimo judesiai, burnos pravėrimas; Liežuvio iškišimo judesys.	Chorėjiniai judesiai (greiti, beprasmiai, nereguliarūs spontaniniai) ar atetoidiniai (lėti, nereguliarūs, sudėtingi),	Lateralinis kelio sukimas, trepsėjimas, pėdos inversija, eversija	Lingavimas, sukimasis, muistymasis, dubens sukimas

Impact – TD skalė (TDIS)

Ši skalė buvo sukurta nustatyti ligos daromą poveikį gyvenimo kokybei vertinant iš paciento perspektyvos. Pacientai, sergantys VD, neretai vengia socialinių susibūrimų, nes jaučia didelį gėdos jausmą dėl savo nekontroliuojamų judesių. Taip pat dažnai sumažėja jų darbingumas, pacientai tampa uždaresni, o tai dar labiau blogina jų psichologinę būklę. Todėl labai svarbu sveikatos priežiūros specialistams įvertinti, kokį poveikį VD daro paciento kasdieniam funkcionavimui. Būtent šiam tikslui ir buvo sukurta TDIS skalė. Amerikos psichiatrų asociacija rekomenduoja skirti gydymą VMAT2 inhibitoriais pažengusioje VD stadijoje, tačiau net ir lengva šios ligos forma gali reikšmingai sutrikdyti paciento kasdienį gyvenimą. Remiantis TDIS skale, būtų galima pradėti anksčiau stebėti ligos progresavimą ir koreguoti gydymą.

Atliktos apklausos metu pacientai ir jų globėjai patvirtino, kad TDIS tiksliai atspindi pacientų patirtį. Be to, dauguma pacientų skalės elementus interpretavo taip, kaip buvo numatyta. Dviejuose atliktuose tyrimuose buvo nustatyta, kad TDIS yra jautri gydymo sukeltiems pokyčiams – pacientų vertinimu, VD poveikis sumažėjo, o tai įrodo, kad ši skalė gali būti naudinga kaip stebėjimo priemonė paciento būklės pokyčiams įvertinti.

Vienas iš TDIS skalės trūkumų yra tai, kad pacientas gali būti subjektyvus savo būklės atžvilgiu ar jai nekritiškas, todėl duomenys gali būti iškreipti. Taip pat svarbu prisiminti, kad VD yra nevienalytė būklė

- ne visi klausimai tinkami visiems pacientams, o kai kurie pacientų patiriami sunkumai gali būti neįtraukti į klausimyną.

Taigi TDIS yra tarsi atskaitos taškas, padedantis suprasti VD poveikį paciento kasdieniam gyvenimui. Ji gali būti naudojama kartu su gydytojo vertinimu ir bendru paciento, globėjo bei gydytojo aptarimu apie patiriamus simptomus ir sunkumus kasdieniame gyvenime [9,58].

4 lentelė TDIS skalės vertinamos dalys.

Vertinama sritis	Patiriami sunkumai
Socialinė	Sunku dalyvauti renginiuose su šeima ir draugais Patiriamas gėdos jausmas, kad kiti pastebės judesius (stigma, atstūmimo jausmas). Vengiama socialinių renginių, izoliacija. Judesiai blaško kitus pokalbio metu, sunku interpretuoti kūno kalbą.
Psichologinė/psichiatrinė	Jaučiamas liūdesys, depresija. Jaučiamas nerimas. Sumažėjusi savivertė. Beviltiškumo jausmas, prasmės praradimas. Prasta atmintis, negebėjimas sukaupti dėmesį. Esamų būklių paūmėjimas. Alkoholio/narkotinių medžiagų vartojimas.
Fizinė	Sunku naudotis įrankiais, rašyti, rengtis. Sunku kalbėti, kramtyti, ryti. Sunku vaikščioti, išlaikyti pusiausvyrą. Sunku kvėpuoti (oro trūkumas, dusimas). Skausmas, sukeltas VD.
Profesinė/Edukacinė/Poilsio	Sunku rasti/išlaikyti darbą. Sunku atlikti paskirtus darbus (fiziniai suvaržymai, prasta koncentracija, sunku bendrauti). Sunku nuvykti į darbą ar kitas įstaigas. Sunkumai bendraujant su bendradarbiais, klientais.

Vėlyvosios diskinezijos sukeliama žala

Nedaug kalbama apie tai, kokią žalą pacientams sukelia VD. Vienos apklausos duomenimis, kurioje dalyvavo 269 pacientai, net 75% jų nurodė didelį VD poveikį fizinei, psichologinei ir socialinei sritims.

Vertinant žalą fizinėms funkcijoms, 9 iš 10 pacientų teigė, kad VD paveikė jų fizinę veiklą, o daugiau nei du trečdaliai pranešė apie vidutinio ar didelio laipsnio sutrikimus šiose srityse:

1. Gebėjimas užmigti;
2. Gebėjimas išmiegoti visą naktį;
3. Gebėjimas sportuoti;
4. Gebėjimas atlikti namų ruošos darbus;
5. Gebėjimas laikyti daiktus;
6. Lėtas valgymas siekiant išvengti užspringimo;
7. Užspringimo baimė;
8. Gėdos jausmas dėl kalbos sutrikimo;
9. Negalėjimas aiškiai kalbėti;
10. Pyktis, dėl kalbos sutrikimo;
11. Jaučiamas skausmas.

Vertinant VD sukeltą žalą psichologinei funkcijai, trys ketvirtadaliai pacientų pranešė, kad kartais, dažnai arba visada jaučiasi:

1. Liūdni ar nelaimingi;
2. Suirzę, nusivylę arba pikti;
3. Pavargę;
4. Nerimastingi;
5. Praradę gebėjimą susikaupti;
6. Nemotyvuoti;
7. Susigėdę;
8. Drovūs ar uždari;
9. Praradę pasitikėjimą savimi;
10. Jaučiantys baimę būti atstumti.

Vertinant VD poveikį kasdieninei veiklai, daugiau nei trys ketvirtadaliai pacientų pranešė, kad VD kartais, dažnai arba visada paveikė jų gebėjimą:

1. Mėgautis veiklomis, kuriomis užsiimdavo laisvalaikiu;
2. Dalyvauti visuomeninėje veikloje;
3. Bendrauti su draugais ir šeimos nariais;

4. Būti filmuojamiems.

Taip pat buvo klausiama apie kitų žmonių reakcijas į pacientą. Net 65% pacientų, teigė, kad juos trikdo neigiamos kitų žmonių reakcijos. Daugiau nei pusė respondentų nurodė, kad nepažįstami arba pažįstami žmonės kartais, dažnai arba visada:

1. Spokso;
2. Klausė, kas negerai arba kodėl jie juda;
3. Liepė nustoti judėti;
4. Tyčiojosi iš jų;
5. Sakė, kad jie pasikeitė susirgę VD;
6. Griebė ar laikė juos, kad nejudėtų.

Ši apklausa rodo, kad VD daro didelę įtaką pacientų fizinei veiklai, psichologinei gerovei ir socialinei veiklai - net ir tiems pacientams, kurių simptomai yra lengvi arba vidutinio sunkumo. VD sergantys pacientai patiria ne tik judesių sukeltus sunkumus, bet ir stigmatizuojantį visuomenės požiūrį [57].

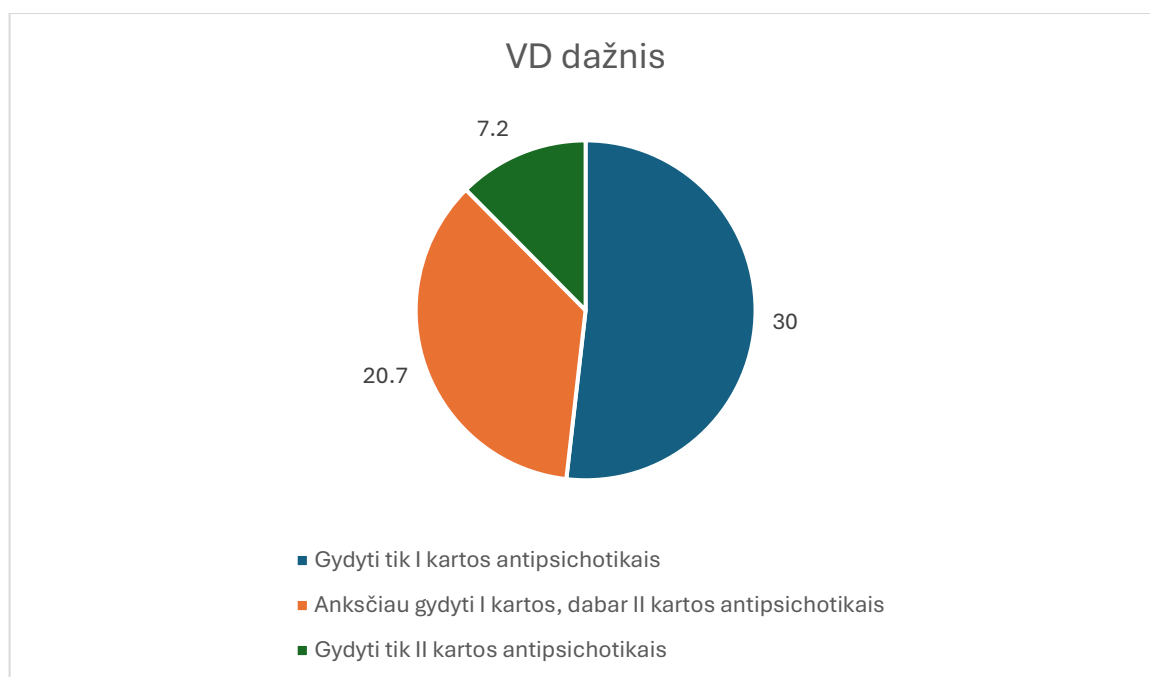
1.4. Vėlyvosios diskinezijos epidemiologija

Nors jau daugiau nei penkiasdešimt metų žinoma, kad VD išsivysto kaip nepageidaujamas antipsichozinių vaistų poveikis, tiksli jos epidemiologija vis dar nėra pakankamai aiški. Daugelio tyrimų rezultatus apsunkina tai, kad patys vaistai, sukeliantys VD, gali ir užmaskuoti jos simptomus. Dėl to kyla prieštaringų duomenų - pavyzdžiui, tyrimų metu nutraukus antipsichotikų vartojimą, kai kuriems pacientams išsivysto VD. Šis reiškinys detalai aprašytas viename tyrime su klozapinu. Nors klozapinas pats nesukelia ekstrapiramidinių simptomų, tyrimo metu pacientams, kurių gydymas pirmos kartos antipsichotikais buvo koreguotas į gydymą klozapinu, buvo pastebėtas santykinai didelis VD dažnis.

Kita svarbi problema – tai, kad antipsichozinių vaistų vartojimas šiems pacientams paprastai būna ilgalaikis. Todėl net jei išsivysto VD, gydymo dažnai neįmanoma nutraukti. Pagal senesnių tyrimų duomenis, vartojant tipinius antipsichotikus penkerius metus, VD išsivysto 32% pacientų; po 15 metų – 57%, o po 25 metų – 68%. Kito tyrimo metu nustatyta, kad VD dažnis vartojant pirmos kartos antipsichotikus siekia 5% per pirmus metus, 27% po penkerių metų, 43% po dešimties ir 52% po dvidešimties metų gydymo [10]. Pagal naujausius duomenis, analizuojant 572 314 JAV pacientų, vartojančių antipsichotikus, VD išsivystymo dažnis svyravo nuo 9,4% iki 12,74% (bendroje visų antipsichotikų grupėje).

Atliktoje 41 tyrimo metaanalizėje, kurioje dalyvavo 11 493 pacientai (vidutinis amžius - 43 metai), trys ketvirtadaliai sirgo šizofrenijos spektro sutrikimais. Šioje grupėje bendras VD paplitimas siekė 25,3%. VD dažnis tarp pacientų, vartojančių antros kartos antipsichotikus, buvo mažesnis nei tarp vartojančių pirmos kartos – atitinkamai 20,7% ir 30% . Tarp pacientų, vartojusių tik antros kartos antipsichotikus ir niekada negydytų pirmos kartos antipsichotikais, VD paplitimas siekė 7,2% [12].

1 pav. VD dažnis vartojant skirtingas antipsichotikų grupes.



1.5. Vėlyvosios diskinezijos etiologija

Antipsichozinių vaistų veikimo mechanizmas

VD dažnai pasireiškia pacientams, sergantiems šizofrenija ar bipoliniu sutrikimu, kurie gydomi antipsichotiniais vaistais. Dopamino hipotezė teigia, kad šizofrenija išsivysto dėl dopamino hiper- ar hipoaktyvumo tam tikruose dopamino takuose, o tai lemia specifinius šizofrenijos simptomus. Visi antipsichotikai yra dopamino antagonistai, kurių veikimo esmė – posinapsinių dopamino D2 receptorių blokada. Blokuodami šiuos receptorius, antipsichotikai mažina padidėjusį dopaminerginių struktūrų aktyvumą, taip slopindami psichozinius simptomus.

Yra keturi pagrindiniai dopaminerginiai takai smegenyse:

1. Mezo limbinis takas siejamas su malonumo jutimu. Dopamino perteklius šiame take lemia psichozinius simptomus, tokius kaip haliucinacijos ir klaidės.

2. Mezokortikinis takas atsakingas už pažinimo funkcijas ir sprendimų priėmimą. Dopamino hipoaktyvumas šiame take siejamas su neigiamais šizofrenijos simptomais (anhedonija, alogija ir kt.).
3. Tuberoinfundibulinis takas per kraujotaką jungiasi su hipofize, kur dopaminas slopina prolaktino sekreciją. D2 receptorių blokada mažina šį slopinimą, dėl ko išsivysto hiperprolaktinemija.
4. Nigrostriatinis takas yra atsakingas už kryptingą judėjimą, kaupia apie 80% viso smegenų dopamino. D2 receptorių antagonizmas šiame take sukelia ekstrapiramidinius simptomus (EPS): spazmus, tremorą, parkinsonizmą ir VD [13,14].

Vėlyvosios diskinezijos patofiziologijos hipotezės

Naujų tyrimų duomenimis, VD patofiziologija, gali būti susijusi su presinapsiniais, sinapsiniais ir posinapsiniais pokyčiais. Viena iš dažniausiai minimų teorijų teigia, kad ilgalaikė antipsichotikų sukelta dopamino D2 receptorių blokada sukelia kompensacinį posinapsinių dopamino receptorių jautrumo padidėjimą - tiek dėl jų skaičiaus, tiek dėl funkcijos. Nors yra aiškių įrodymų apie padidėjusį posinapsinių dopamino D2 receptorių skaičių, vis dar trūksta įrodymų, kad padidėja šių receptorių jautrumas. Taip pat nustatyta, kad didėja sinapsių skaičius dopaminerginėje sistemoje: stebėti padidėję dendritiniai spygliai bei vadinamosios „perforuotos sinapsės“, kurios, manoma, veikia kaip naujų sinapsių pirmtakės. Šis padidėjęs sinapsių kiekis, stiprina dopamino signalą, kuris vėliau yra slopinamas dopamino receptorių antagonistų vykdomos dopamino receptorių blokados. Be to, manoma, kad esant stipriai posinapsinei D2 receptorių blokada, sinapsėje lieka nesurišto dopamine, kuris dėl padidėjusios reabsorbcijos skatina presinapsių kiekio padidėjimą. Šį mechanizmą tiesiogiai galime veikti skiriant VMAT2 inhibitorius - tai paaiškina jų efektyvumą net tada, kai vien dopamino D2 receptorių blokada nepašalina diskinezinių judesių. [15].

Papildomos teorijos: GABA ir oksidacinis stresas

Kita hipotezė teigia, kad ilgalaikis antipsichotikų vartojimas gali pažeisti GABAerginius neuronus. Dėl to sumažėja jų aktyvumas, sutrinka pusiausvyra tarp tiesioginių ir netiesioginių bazinių ganglijų takų, ir išsivysto motorikos disbalansas. Reaktyviųjų deguonies formų hipotezė nurodo, kad antipsichotikai didina laisvųjų radikalų kiekį, kurie veikia kaip neurotoksinai. Kaip minėta anksčiau, antipsichotikai blokuoja dopamino D2 receptorių. Smegenys į tai reaguodamos, padidina dopamino sintezę ir jo metabolizmą, todėl padaugėja dopamino metabolizmo šalutinių produktų – vandenilio peroksido ir deguonies laisvųjų radikalų. Laisvieji radikalai inicijuoja gamybos grandinę, dėl kurios vyksta polinesočiųjų riebalų rūgščių peroksidacija, kuri pažeidžia ląstelių membranos lipidus. Jei laisvųjų

radikalų gamyba viršija smegenų antioksidacinių sistemų gebėjimą susidoroti, pažeidžiamas ląstelių membranos vientisumas, dėl kurio gali būti sunaikinamos ląstelės. Tiek ikiklinikiniai, tiek klinikiniai tyrimai rodo, kad ilgalaikis antipsichozinių vaistų vartojimas gali skatinti neurotoksinių laisvųjų radikalų gamybą, ypač vartojant pirmos kartos antipsichozinius vaistus. [53].

Vėlyvosios diskinezijos genetika

Pastaruoju metu daugėja perspektyvių tyrimų, siekiančių nustatyti genus, galinčius turėti įtakos VD išsivystymui. Nustatyti tam tikri genai, dalyvaujantys antipsichozinių vaistų metabolizme bei susiję su specifiniais receptoriais, kuriuos veikia antipsichotikai. Vis dėlto trūksta išsamių tyrimų, apimančių epigenetinius veiksnius, genų ekspresiją ir viso genomo sekos analizę. Manoma, kad ateityje, suderinus šiuos genetinius tyrimus su ikiklinikiniais tyrimais, bus galima identifikuoti papildomus genetinius rizikos veiksnius ir geriau suprasti VD išsivystymo mechanizmus. Tai galėtų padėti išplėsti VD prevencijos ir gydymo galimybes [54].

Pirmos kartos antipsichotikai ir jų nepageidaujami reiškiniai

Visų pirmos kartos antipsichotikų veikimo principas yra dopamino D2 receptorių postsinapsinė blokada smegenyse. Tyrimai rodo, kad šie vaistai turi užblokuoti daugiau nei 65% D2 receptorių, kad būtų pasiektas terapinis poveikis. Be to, pirmos kartos antipsichotikai taip pat veikia kitus receptorių - blokuoja 5-hidroksitriptamino 2A (5-HT_{2A}), histamininius, muskarininius ir α 1adrenerginius receptorių. Šie vaistai yra lipofiliški, turi didelę afinitetą baltymams bei audiniams, todėl pasižymi dideliu pasiskirstymo tūriu. Jie metabolizuojami kepenyse, daugiausia citochromo P450 sistemos fermentų [50]. Didelis pasiskirstymo tūris reiškia, kad vaistas linkęs išeiti iš plazmos ir kauptis ekstravaskulinėse kūno srityse, todėl norint pasiekti terapinę koncentraciją plazmoje, reikia skirti didesnę vaisto dozę [51].

Pirmos kartos antipsichotikų poveikis kitiems receptoriams paaiškina jų nepageidaujamas reakcijas:

1. Histamininių receptorių blokada sukelia sedaciją ir svorio augimą;
2. α 1 receptorių blokada - ortostatinė hipotenzija;
3. Muskarininių receptorių blokada – anticholinerginius nepageidaujamus poveikius, tokius kaip burnos džiūvimas, konstipacija ir šlapimo susilaikymas [52].

Pagrindinis skirtumas tarp pirmos ir antros kartos antipsichotikų yra tas, kad pirmieji dažniau sukelia EPS: akatiziją, bradikineziją, tremorą ir ūmias distonines reakcijas.

Pirmos kartos antipsichotikai gali būti skirstomi į:

1. Didelio stiprumo antipsichotikai: haloperidolis, loksapinas, tiotiksenas, trifluoperazinas. Jie silpnai veikia histamininius ir muskarininius receptorių, todėl rečiau sukelia sedaciją ar svorio augimą, tačiau dažniau sukelia EPS.
2. Mažo aktyvumo antipsichotikai: chlorpromazinas, tioridazinas. Jie stipriau veikia histamininius ir muskarininius receptorių, todėl dažniau sukelia sedaciją, bet rečiau - EPS.

Būtent didelio stiprumo antipsichotikai dažniausiai sukelia EPS – nustatyta, kad maždaug 21-31% pacientų, gydytų haloperidoliu, išsivystė vaistų sukelti EPS [16]. Pirmos kartos antipsichotikai skiriami gydyti šizofreniją, ūmias psichozes, depresiją su psichozės simptomais ir kitas panašias būkles. Visi jie gali būti skiriami oraliai, o haloperidolis ir flufenazinas taip pat gali būti skiriami ilgo veikimo depo formomis [17].

Antros kartos antipsichotikai ir jų nepageidaujami reiškiniai

Antros kartos antipsichotikai blokuoja ne tik dopamino D2 receptorių, bet ir veikia kaip serotonino 5-HT_{2A} receptorių antagonistai. 5-HT_{2A} receptorių antagonizmas nigrostriatiniame take skatina dopamino išsiskyrimą, todėl sumažėja EPS rizika. Be to, šie vaistai D2 receptorių blokuoja trumpam - jie greitai atsiskiria nuo receptorių, todėl leidžia vyksti fiziologinei dopamino neurotransmisijai [50]. Nustatyta, kad risperidono sukeltų EPS dažnis siekia 8-25%. Klozapinas pasižymi mažiausia rizika sukelti VD [17,18]. Kvetiapinas, kaip ir klozapinas, greitai atsiskiria nuo dopamino D2 receptorių, todėl taip pat retai sukelia VD. Nors mokslinių tyrimų nėra daug, literatūroje aprašyti keli klinikiniai atvejai [45]. Vieno atveju metu pacientui, sergančiam paranoidine šizofrenija, gydant mažomis kvetiapino dozėmis simptomatika paūmėjo, todėl dozė buvo padidinta. Tuomet išryškėjo VD simptomai. Nutraukus kvetiapiną, simptomai sumažėjo, tačiau praėjus šešioms mėnesiams vaistas vėl buvo paskirtas, ir pastebėta, kad VD simptomai vėl pasikartojė [56]. Aripiprazolas taip pat labai retai sukelia VD. Vieno tyrimo duomenimis, su aripiprazolu susijęs VD paplitimas svyruoja nuo 0,2% iki 3,4%, šie duomenys gauti iš buvo mažos apimties tyrimų, todėl gali būti netikslūs [55]. Taigi, nors aripiprazolo rizika sukelti VD yra santykinai maža, gydytojais turėtų išlikti budrūs skirdami šį vaistą.

Antros kartos antipsichotikai gali sukelti reikšmingą svorio augimą ir padidinti metabolinio sindromo išsivystymo riziką. Dėl to FDA rekomenduoja prieš skiriant šiuos vaistus surinkti išsamią paciento ir jo šeimos anamnezę (dėl cukrinio diabeto, dislipidemijos) ir rekomenduojama reguliariai stebėti paciento svorį, kraujospūdį, gliukozės bei lipidų kiekį kraujyje.

Nepageidaujami reiškiniai, susiję su dažniausiai skiriamais vaistais:

1. Risperidonas - gali sukelti galvos svaigimą, nerimą, sedaciją ir EPS.
2. Paliperidonas – QT intervalo prailgėjimą, jautrumą karščiui ar šalčiui.
3. Olanzapinas - svorio augimą, padidėjusį apetitą, mieguistumą.
4. Kvetiapinas - rečiau sukelia EPS, bet gali sukelti ortostatinę hipotenziją, svaigimą, mieguistumą.
5. Klozapinas - gali sukelti agranulocitozę ir leukopeniją, todėl būtina reguliariai stebėti baltųjų kraujo kūnelių ir neutrofilų skaičių. FDA rekomenduoja pirmuosius šešis gydymo mėnesius neutrofilų skaičių tirti kas savaitę, o vėliau jei jie išlieka normos ribose – kas dvi savaites [17].

1.6. Vėlyvosios diskinezijos gydymo taktikos

Siekiant sumažinti VD riziką, itin svarbi prevencija ir ankstyvasios būklės nustatymas. Taip pat būtina atsakingai atrinkti pacientus, kuriems skiriami dopamino receptorių antagonistai. Kol kas vienintelis veiksmingas metodas – išlikti budriems skiriant ir stebint gydymą.

Saugi gydymo taktika

Nustačius, kad gydymas dopamino receptorių antagonistais yra būtinas, VD prevencija turi būti pradedama nedelsiant. VD prevencijos gairėse rekomenduojama imtis šių veiksmų:

1. Skirti dopamino receptorių antagonistą tik esant aiškiai klinicinei indikacijai ir nesant saugesnių alternatyvų.
2. Nuolatinis antipsichozinių vaistų vartojimas ilgiau nei 3-6 mėnesius turėtų būti svarstomas tik tada, kai nuolatinio gydymo nauda viršija galimą žalą, įskaitant VD riziką.
3. Gydymą pradėti nuo mažiausios efektyvios dozės, kruopščiai juos titruojant, taikyti trumpiausią būtiną gydymo trukmę.
4. Apsvarstyti galimybę skirti antros kartos antipsichotikus, siekiant sumažinti VD riziką, ypač vyresnio amžiaus pacientams, tačiau nepamiršti, kad ir ši vaistų grupė gali sukelti VD.
5. Stebėti dėl ūmaus vaistų sukulto parkinsonizmo ir akatizijos - tai gali būti ankstyvieji VD įspėjamieji požymiai.
6. Jei įmanoma, vengti nuolatinio profilaktinio anticholinerginių vaistų vartojimo, nes jie neapsaugo nuo VD ir gali užmaskuoti ar net sustiprinti EPS.
7. Kadangi VD yra jatrogeninė būklė, būtina prieš pradedant gydymą informuoti pacientus apie šios komplikacijos riziką [19].

Šiuo metu VD profilaktikai kai kuriais atvejais skiriami anticholinerginiai vaistai (pvz., triheksifenidilis). Rekomendacijos dėl jų vartojimo remiasi ekspertų nuomone ir literatūros apžvalga. Vis dėlto vaistų sukelti judesių sutrikimai yra neurobiologiškai ir kliniškai skirtingi, todėl ir jų gydymas turi būti individualizuotas. Moksliniai tyrimai rodo, kad anticholinerginiai vaistai gali būti naudingi tik pacientams, kuriems yra didelė ūminės distonijos rizika. Tačiau šie vaistai gali sukelti rimtų nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip šlapimo susilaikymas ar pažinimo funkcijos sutrikimas, ypač vyresnio amžiaus pacientams, kuriems tai gali būti pavojinga [26].

Gydymo nutraukimas

Nustačius, kad pacientui išsivystė VD, būtina apsvarstyti antipsichotinio gydymo nutraukimą. Kuo anksčiau gydymas bus nutrauktas, tuo didesnė tikimybė, kad paciento būklė pagerės. Vis dėlto svarbu krupščiai įvertinti paciento psichikos būklę - daugeliu atvejų, ypač sergant sunkiomis psichikos ligomis tokiomis kaip šizofrenija, visiškas gydymo nutraukimas gali būti neįmanomas. Nutraukiant gydymą, rekomenduojama vadovautis šiais principais:

1. Vaistą nutraukti palaipsniui – per kelias savaites ar mėnesius. Staigus nutraukimas gali sukelti ar pabloginti diskineziją.
2. Turėti omenyje, kad būklės pagerėjimas gali būti lėtas - kai kuriais atvejais simptomai gali sumažėti tik po kelių mėnesių ar metų, o kartais visai neišnykti.
3. Diskinezija gali atsirasti ar pablogėti po vaistų nutraukimo - vadinamoji nutraukimo sukelta diskinezija dažniausiai yra laikina ir per kelias savaites praeina savaime, nereikalaujant specifinio gydymo.
4. Jei gydymą būtina atnaujinti rekomenduojama rinktis antros kartos antipsichotikus ar kitus vaistus, kurie turinčius mažesnę VD riziką.

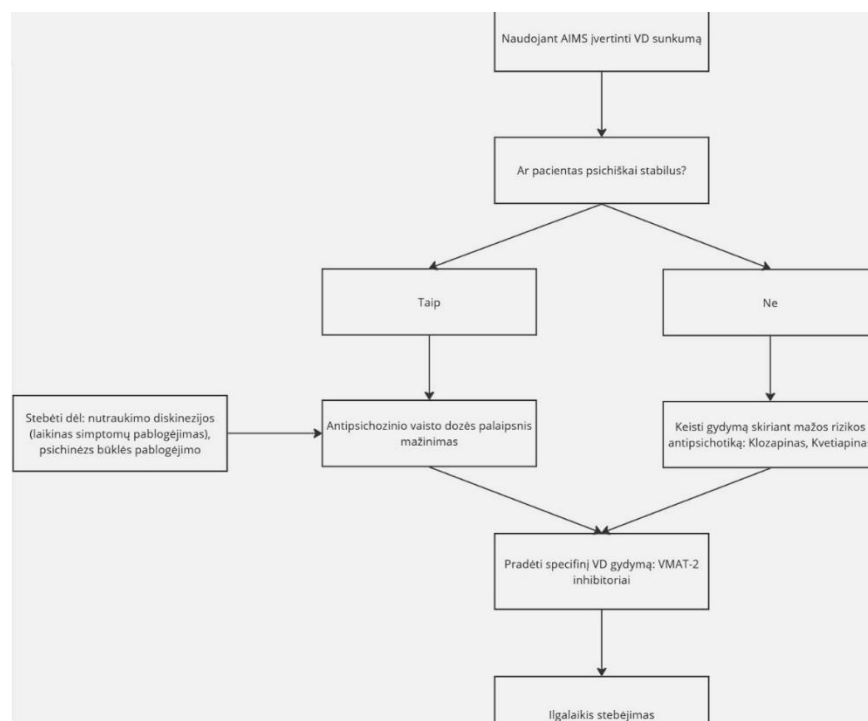
Vaisto nutraukimas galimas tik esant stabiliai paciento psichikos būklei ir jei nėra indikacijų tęsti gydymą. Anksčiau gydymo nutraukimas VD atveju buvo dažnai rekomenduojamas, tačiau vėlesni duomenys parodė prieštarigus rezultatus: apie 33-53% pacientų, po gydymo nutraukimo, patyrė diskinezijos paūmėjimą, o maždaug 36-55% - būklės pagerėjimą, ypač nutraukus pirmos kartos antipsichotikų vartojimą. Potencialus VD išnykimas po vaisto nutraukimo taip pat išlieka diskutuotinas. Naujausi duomenys rodo, kad tik apie 2% pacientų VD simptomai visiškai išnyksta per kelerius metus po gydymo nutraukimo. Senesni tyrimai teigia, kad VD remisija galėjo pasireikšti 50-75% pacientų, jei būklė buvo diagnozuota anksti.

Gydymo tęsimas

Jei pacientas anksčiau buvo gydytas pirmos kartos antipsichotikais, rekomenduojama gydymą pakeisti į antros kartos antipsichotiką – pavyzdžiui, olanzapiną, risperidoną ar kvetiapiną. Jei VD išsivysto arba nepagerėja, skiriant antros kartos antipsichotiką, rekomenduojama koreguoti vaisto dozę iki mažiausiai efektyvios. Tačiau duomenys apie dozės mažinimo naudą yra priešaringi – kai kurie šaltiniai teigia, kad vaisto dozės sumažinimas, kaip ir visiškas vaisto nutraukimas gali sukelti simptomų recidyvą. Dėl to kaip alternatyva laikoma vaisto pakeitimas kitu iš tos pačios grupės preparatu.

Tyrimai rodo, kad skiriant antros kartos antipsichotikus, AIMS balas vidutiniškai sumažėja 3-4 taškais. Vis dėlto šie vaistai nuolat blokuoja dopamino receptorių, o tai tikėtina yra pagrindinis VD išsivystymo mechanizmas. Todėl skiriant šiuos vaistus ilgalaikė remisijos tikimybė išlieka maža [19,23]. Remiantis naujausiais tyrimų duomenimis, aiškių gairių, kaip elgtis, jei gydymas antros kartos antipsichotikais neveiksmingas, vis dar nėra – tai susiję su ribotu duomenų kiekiu ir ne iki galo suprasta ligos patofiziologija. Kai kurie šaltiniai rekomenduoja pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia VD forma skirti klopazino monoterapiją. Kiti rekomenduoja apsvarstyti papildomą specifinį gydymą, pavyzdžiui, VMAT2 inhibitorių skyrimą [20-22, 24].

2pav. VD korekcijos algoritmas.



1.7. Vėlyvosios diskinezijos gydymas VMAT2 inhibitoriais

VMAT2 inhibitoriai

Kaip jau buvo minėta manoma, kad VD sukelia dopamino receptorių hiperjautrumas. Nors tikslus VMAT2 inhibitorių veikimo mechanizmas nėra tiksliai aiškus, manoma, kad šie vaistai selektyviai prisijungia ir inhibuoja VMAT2. Tai stabdo dopamino kaupimą sinaptinėse pūslelėse, dėl ko sumažėja dopamino kiekis, pasiekiantis posinapsinius receptorių. Nors receptoriai išlieka hiperjautrūs dopaminui, jo gauna mažiau todėl receptorių aktyvumas tampa normalus. Dėl šios priežasties šie vaistai yra vieni perspektyviausių būdų gydyti VD.

Vienos apklausos duomenimis, net 97% pacientų, gydytų VMAT2 inhibitoriais, nurodė VD simptomų sumažėjimą, o 80-95% iš jų teigė, kad pagerėjo jų gyvenimo kokybė – tapo labiau socialūs, lengviau atliko kasdienes veiklas. Šiuo metu FDA yra patvirtinusi tris VMAT2 inhibitorius: valbenaziną, tetrabenaziną ir deutetrabenaziną [27,28].

Valbenazinas

Valbenazinas buvo patvirtintas FDA 2017 metais VD gydymui, remiantis teigiamais KINECT 3 tyrimo rezultatais. Šiame tyrime dalyvavo pacientai, sergantys šizofrenija, šizoafekciniu ar nuotaikos sutrikimu, kuriems buvo diagnozuota vidutinė ar sunki VD. Dalyviai buvo atsitiktinai paskirstyti į tris grupes: vienai grupei buvo skirtas placebo, kitoms dviem - valbenazino 40 mg/d arba 80 mg/d dozės. Apie 86% tyrimųjų tuo metu vartojo antipsichozinius vaistus. Tyrimo rezultatai parodė, kad pacientų, vartojusių valbenazino 40 mg/d, AIMS balai sumažėjo vidutiniškai 1,9, pacientų, vartojusių valbenazino 80 mg/d - 3,2, o placebo grupėje AIMS balai sumažėjo vos 0,1. Šis tyrimas patvirtino valbenazino ilgalaikį veiksmingumą ir saugumą gydant VD.

Kito tyrimo metu buvo vertinamas valbenazino ir kito VMAT2 inhibitoriaus – deutetrabenazino veiksmingumas. Rezultatai parodė, kad valbenazinas yra susijęs su ilgesniu išgyvenamumu ir geresne gyvenimo kokybe, vertinant pagal QALY (quality-adjusted life years) skalę, palyginant su deutetrabenazinu.

Valbenazino dažniausiai pasitaikantis nepageidaujamas reiškinys buvo mieguistumas/nuovargis – pasireiškęs 10,9% pacientų. Taip pat nustatyta, kad valbenazinas gali sukelti QT intervalo prailgėjimą, todėl pacientams, priklausantiems rizikos grupei rekomenduojama įvertinti QT trukmę prieš didinant

vaisto dozę. Rečiau pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai: pusiausvyros sutrikimai, galvos skausmas, artralgija, virškinamojo trakto veiklos sutrikimai. Valbenazinas yra greitai absorbuojamas ir lėtai metabolizuojamas. Jo pusinės eliminacijos laikas – apie 20 valandų, todėl jis gali būti skiriamas vieną kartą per parą. Rekomenduojama valbenazino paros dozė – 40-80 mg/d.. Nors nėra daug duomenų apie VD pasireiškimą po gydymo nutraukimo, tyrimų metu pastebėta, kad net ir po 48 savaičių gydymo kai kuriems pacientams VD simptomai gali vėl išryškėti [27-29,32].

Deutetrabenazinas

Deutetrabenazinas yra selektyvus VMAT2 inhibitorius, mažinantis dopamino kiekį sinapsinėse pūslelėse slopindamas VMAT2 baltymo veiklą. Dėl to sumažėja dopamino kiekis, prieinamas sinapsėse, o periferijoje esantis didelis dopamino kiekis negali būti pernešamas ir galiausiai suyra. Mažesnis dopamino kiekis lemia sumažėjusį receptorių aktyvavimą, todėl sumažėja nenormalūs VD judesiai [30].

Trečiosios fazės, dvigubai aklame, atsitiktinės imties, placebo kontroliuojamame tyrime, pacientams, sergantiems VD, buvo skiriamos fiksuotos deutetrabenazino dozės – 12mg/d, 24mg/d, 36mg/d arba placebo. Tyrimo rezultatai parodė statistiškai reikšmingą AIMS balų sumažėjimą visose gydymo grupėse, lyginant su placebo [31]. Kitame 12 savaičių trukmės tyrime pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas deutetrabenazinu 38,8 mg/d arba placebo. Šiame tyrime deutetrabenazinas buvo gerai toleruojamas. Rezultatai parodė mažesnę depresijos, akatizijos dažnį, lyginant su tetrabenazinu [33].

Deutetrabenazinas pasižymi ilgesniu pusinės eliminacijos laiku, todėl jis gali būti vartojamas du kartus per dieną, o mažesni koncentracijos svyravimai leidžia sumažinti nepageidaujamų reiškinių riziką. Rekomenduojama paros dozė – 24-36 mg/d. Deutetrabenazino nutraukimo poveikis dar nėra ištirtas, todėl nėra jokių duomenų apie VD pasireiškimą po gydymo nutraukimo [32].

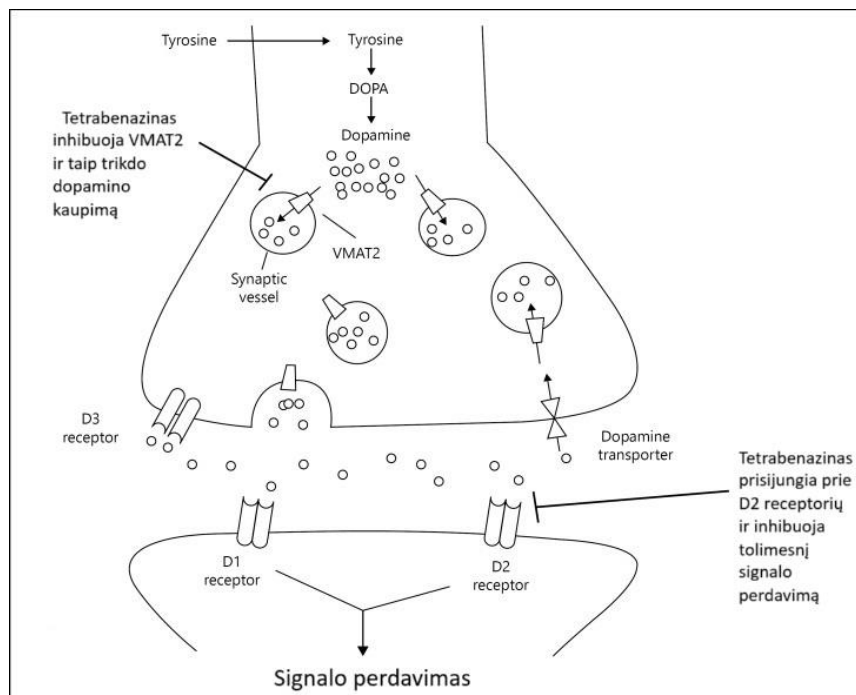
Tyrimų duomenimis, nepageidaujamų reiškinių dažnis reikšmingai nesiskyrė tarp deutetrabenazino ir placebo grupių [36]. Pagrindiniai nepageidaujami reiškiniai yra toke patys, kaip ir valbenazino ir jų dažnis labai panašus. Deutetrabenazinas yra kontraindikuotinas pacientams, sergantiems negydoma depresija, turintiems suicidalinių minčių arba sutrikusią kepenų funkciją [33].

Tetrabenazinas

Tetrabenazinas yra vienintelis VMAT2 inhibitorius, registruotas Lietuvoje. Vaistinis preparatas teikiamas pavadinimu „Tetmodis“, viena tabletė turi 25 mg veikliosios medžiagos. Šiuo metu šis vaistas 100% kompensuojamas tik Hantingtono liga sergantiems pacientams [34]. Tetrabenazinas buvo sukurtas dar 1950 m. ir iš pradžių naudotas kaip antipsichotikas, tačiau vėliau jo vartojimas sumažėjo, kai rinkoje

atsirado kitų antipsichotikų. 2008 m. FDA patvirtino tetrabenazino vartojimą chorėjos gydymui. Šis vaistas grįžtamai jungiasi prie VMAT2 baltymo, slopindamas jo funkciją, kas inhibuoja monoaminų įsisavinimą ir stabdo dopamino išskyrimą iš pūslelių. In vitro tyrimų metu nustatyta, kad tetrabenazinas taip pat blokuoja presinapsinius ir postsinapsinius dopamino receptorių [35]. Yra atliktos dvi trečiosios fazės studijos, kuriose vertintas tetrabenazino veiksmingumas VD gydymui. Šių tyrimų metu 38 pacientai buvo gydomi 200 mg/d tetrabenazino dozėmis. Viename tyrime, lyginant tetrabenazino poveikį su haloperidoliu, nustatyta, kad 2 iš 6 pacientų, gydytiems tetrabenazinu, VD simptomai palengvėjo. Kitas tyrimas vertino pacientų AIMS balus prieš gydymą ir po. Pastebėta, kad AIMS balai pagerėjo apie 54% nuo pradinės reikšmės [36]. Tetrabenazino pusinės eliminacijos laikas - labai trumpas (apie 5 valandos), todėl vaistas turi būti vartojamas tris kartus per dieną. Dėl didelio koncentracijos svyravimo kraujyje, dažnai pasireiškia nepageidaujami reiškiniai: akatizija, silpnumas, depresija ir suicidiniai polinkiai. Dėl šios priežasties tetrabenazinas skiriamas itin atsargiai [32]. IV fazės tyrime, kuriame dalyvavo 400 pacientų, buvo vertinami nepageidaujami reiškiniai vartojant tetrabenaziną. Dažniausiai pasitaikę reiškiniai buvo šie: mieguistumas 37%, parkinsonizmas 29%, depresija 15%, nemiga 11%, nerimas 10% ir akatizija 10%. Visgi tikslių duomenų apie tetrabenazino veiksmingumą gydant VD trūksta. Dabartiniai duomenys rodo, kad tetrabenazinas gali būti naudingas, tačiau dėl didelės nepageidaujamų reiškinių rizikos, pirmenybę gydymui turėtų būti teikiama valbenazinui ar deutetrabenazinui [36].

4 pav. Tetrabenazino veikimo mechanizmas.



1.8. Vėlyvosios diskinezijos gydymas ne VMAT2 inhibitorių preparatais

Nors gydymas VMAT2 inhibitoriais yra veiksmingas, jis nėra efektyvus visiems pacientams. KINECT 3 tyrimo, kuriame buvo vertinamas valbenazino poveikis, duomenimis, apie 60% pacientų AIMS balai padidėjo mažiau nei per 50%, o tyrimo metu su deutetrabenazinu 33% pacientų AIMS padidėjo daugiau nei 50%.

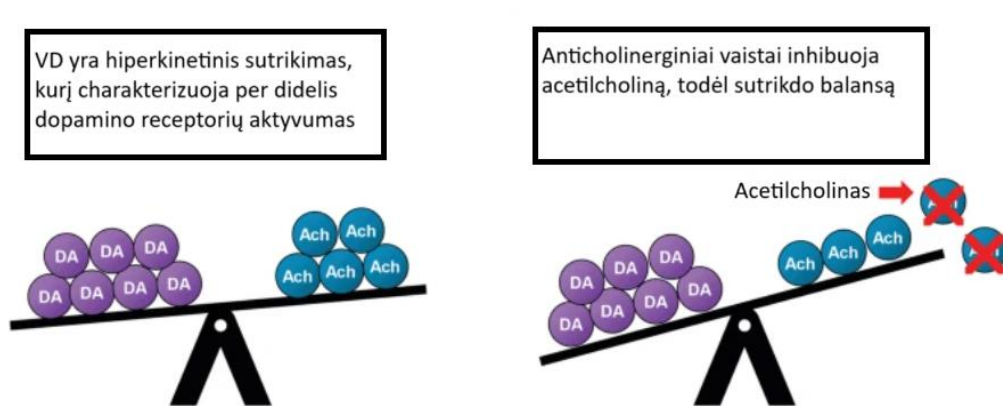
Šie rezultatai leidžia manyti, kad dopamino slopinimas gali būti ne vienintelis VD patofiziologinis mechanizmas. Kaip minėta anksčiau, VD atsiradimo mechanizmas nėra iki galo išaiškintas [37].

Anticholinerginiai vaistai

Jei pacientas buvo gydomas anticholinerginiais vaistais, būtina apsvarstyti, ar šį gydymą reikėtų tęsti. Anticholinerginiai vaistai gali būti veiksmingi gydant vaistų sukeltą parkinsonizmą ar ūmią distoniją, tačiau dažnai pablogina VD simptomus.

Vieno tyrimo duomenimis, apie 60% pacientų, nutraukusių gydymą anticholinerginiais vaistais, patyrė VD simptomų sumažėjimą. Taip yra dėl to, kad VD yra hiperkinetinė būklė, susijusi su padidėjusiu dopamino receptorių aktyvumu, kuris slopina cholinerginį poveikį. Dėl šios priežasties anticholinerginiai vaistai ne tik nėra veiksmingi VD gydymui, bet gali dar labiau pabloginti simptomus. Potenciali alternatyva anticholinerginiams vaistais yra amantadinas. Nors iš pradžių šis vaistas buvo patvirtintas kaip antivirusinis preparatas, jis veikia kaip NMDA (N-metil-D-asparto rūgšties) receptorių blokatorius ir yra FDA patvirtintas Parkinsono ligos gydymui. Nors tyrimų apie amantadino efektyvumą VD gydymui yra nedaug, naujausio tyrimo duomenimis, pacientams, vartojusiems amantadiną, AIMS balai reikšmingai sumažėjo po maždaug dviejų savaičių, palyginti su placebo grupe [25-27].

3 pav. Anticholinerginių vaistų veikimo principas.



GABA-erginiai vaistai

Trūksta patikimų įrodymų apie šių vaistų efektyvumą gydant VD. Dauguma mokslinių tyrimų buvo atlikti iki 2000 metų, o turimi duomenys nėra pakankamai kokybiški ar patikimi. Dėl to kai kurie šaltiniai šių vaistų nerekomenduoja VD gydymui [38].

Klonazepamas

Yra šaltinių, kurie rekomenduoja gydymą klonazepamu, pradedant nuo 0,5 mg/d ir didinant iki 4,5 mg/d. AAN rekomenduoja trumpalaikį, iki 3 mėnesių, gydymą klonazepamu [33].

Atliktų tyrimų duomenimis, klonazepamo vartojimas sumažino diskinezijų dažnį 37,1% palyginti su placebo. Pastebėta, kad didesnis klinikinis pagerėjimas pasireiškė tiems pacientams, kuriems vyravo distoniniai bruožai.

Benzodiazepinai

Tyrimai dėl VD gydymo diazepamu buvo pradėti po to, kai buvo pastebėta, kad VD simptomai dažnai paūmėja pacientams esant liūdnos nuotaikos [37]. Tačiau tolesni tyrimai neparodė reikšmingų skirtumų tarp benzodiazepinų ir placebo efektyvumo gydant sergant VD [39]. Todėl įvertinus ilgalaikę žalą, kurią šie vaistai gali sukelti - sedaciją, kognityvinių funkcijų blogėjimą, tolerancijos išsivystymą, priklausomybę ir padidėjusią kritimų riziką vyresniems pacientams, benzodiazepinų vartojimas nėra rekomenduojamas VD gydymui [36].

Ginkmedžio lapų ekstraktas

Manoma, kad laisvieji radikalai gali būti susiję su VD patofiziologija. Ginkmedžio lapų ekstraktas pasižymi stipriomis antioksidantacinėmis savybėmis ir padeda pašalinti laisvuosius radikalus.

Vieno tyrimo metu pacientams sergantiems šizofrenija ir VD, buvo paskirtas gydymas ginkmedžio lapų ekstratu, 240 mg/d. Po 12 savaičių stebėtas reikšmingas AIMS balų pagerėjimas - daugiau nei 30%, lyginant su placebo grupe [40]. AAN ginkmedžio lapų ekstratą rekomenduoja kaip antros eilės gydymo pasirinkimą. Vis dėl to, dėl antitrombocitinio poveikio ir atvejų, susijusių su hemoraginėmis komplikacijomis, ginkmedžio lapų ekstraktas nerekomenduojamas pacientams, kurie vartoja ankioagulantus ar turi padidėjusią kraujavimo riziką [33].

Vitaminas B6

Vitaminas B6 taip pat pasižymi stipriomis antioksidacinėmis savybėmis ir, manoma, dalyvauja daugelyje VD patofiziologinių mechanizmų.

Dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu pacientams, sergantiems šizofrenija ir VD, buvo skiriama vitamino B6 1200 mg/d dozė. Tyrimo rezultatai parodė, kad pacientų, vartojusių vitaminą B6, ekstrapiramidinių simptomų skalės (ESRS) balai sumažėjo vidutiniškai 2,4, lyginant su 0,2 balų sumažėjimu placebo grupėje [41]. Nors tyrimų yra nedaug ir jų įrodymų kokybė vertinama kaip žema, kai kurie šaltiniai rekomenduoja trumpalaikį vitamino B6 gydymą. Tačiau svarbu neskirti daugiau nei 1000 mg/d, nes yra duomenų, kad didesnės dozės gali sukelti sunkią ir progresuojančią neuropatiją. [36,39].

Vitaminas E

Vitaminas E yra lipiduose tirpus antioksidantas, veikiantis kaip citotoksinių laisvųjų radikalų surišėjas. Šiuo metu tyrimų apie jo poveikį VD gydymui nėra daug ir duomenys nėra tikslūs. Pastebėta, kad simptomų pagerėjimo, lyginant su placebo, nustatyta nebuvo, tačiau pacientų, kurie gavo placebo, būklė greičiau blogėjo, nei tų, kurie vartojo vitaminą E. Todėl kai kurie šaltiniai rekomenduoja vitamino E skyrimą VD prevencijai [42].

Kito tyrimo metu pacientams tris mėnesius buvo skiriamos didelės dozės vitamino E 1600 IU/d. Pacientų VD simptomų sunkumas buvo vertinamas AIMS balų pokyčiu. Pastebėta, kad tyrimo pabaigoje AIMS balai pacientams sumažėjo 72,2-80%. Nors šie rezultatai nepatvirtina tiesioginės vitamino E naudos VD gydymui, jie rodo, kad vitaminas E gali būti naudingas.

Vitaminas E yra rekomenduojamas, dėl žemos nepageidaujamų reiškinių rizikos [43]. Tyrimo metu pacientai skundėsi viduriavimu, peršalimo simptomais, galvos skausmu ir psichozės epizodais, tačiau šių simptomų dažnis reikšmingai nesiskyrė nuo placebo grupės [44].

Levetiracetamas

Levetiracetamas yra antiepileptinis vaistas, kuris kaip manoma gali būti naudingas VD gydymui. Tikslus veikimo mechanizmas nėra aiškus, tačiau manoma, kad jis gali būti susijęs su N tipo kalcio kanalų blokada arba levetiracetamo gebėjimu prisijungti prie sinapsinių pūslelių baltymų.

Dvigubai aklame, randomizuotame, placebo kontroliuojamame tyrime pacientai buvo gydomi levetiracetamo 1900 mg/d doze. Nustatytas AIMS balų pagerėjimas siekė 44% , kai tuo tarpu placebo

grupėje - 19% [45]. AAN gairės teigia, kad šiuo metu nepakanka tikslių duomenų, kad būtų galima rekomenduoti levetiracetamą VD gydymui – vaistas priskiriamas U lygio įrodymų grupei (nepakanka duomenų) [46].

Botulino toksino injekcijos

Botulino neurotoksinas yra išgaunamas iš *Clostridium* bakterijų. Jis slopina signalo perdavimą per sinapses, įskaitant ir neuromuskulinį acetilcholino perdavimą, taip vietiškai susilpnindamas raumenų veiklą.

Yra keletas klinikinio atvejo aprašymų ir moksliniai tyrimų, kurie teigia, kad botulino neurotoksino injekcijos gali būti naudingos pacientams, sergantiems VD. Vieno aklo tyrimo metu dvylikai pacientų buvo skiriamos botulino injekcijos kas 3 mėnesius (iš viso 3 kartus). Tyrimo pabaigoje buvo vertinami pacientų AIMS balų pokyčiai, tačiau nebuvo pastebėta reikšmingo pagerėjimo, tačiau svarbu paminėti, kad keturiems pacientams, tyrimo metu buvo padidintos vartojamų antipsichotikų dozės. Vertinant likusių aštuonių pacientų rezultatus, buvo pastebėtas AIMS sumažėjimas nuo 4,8 iki 3,0 balų [46]. Tačiau šie tyrimai buvo atlikti seniai, o naujų tyrimų su botulino neurotoksino injekcijomis nėra nuo 2011 metų [33]. Remiantis AAN gairėmis, šiuo metu nepakanka tikslių įrodymų, kad botulino neurotoksino injekcijos galėtų būti rekomenduojamos VD gydymui [47].

Gilioji smegenų stimuliacija

Gilioji smegenų stimuliacija - tai chirurginis gydymo metodas, taikomas tik vaistams atspariai ir sunkiai VD gydyti [48]. Pagrindinė indikacija giliajai smegenų stimuliacijai – didelis simptomų sunkumas, kai simptomai išlieka daugiau nei vienerius metus, nepaisant mažiausiai keturių savaikių gydymo maksimaliomis toleruojamomis farmakologinėmis dozėmis. Šios procedūros negalima skirti asmenims, kurie turi sunkią intelekto negalią, yra nestabilios psichikos būklės, kenčia nuo sunkios depresijos ar turi gretutinių ligų, galinčių padidinti chirurginę riziką [49].

Daugumoje aprašytų tyrimų gilioji smegenų stimuliacija buvo taikoma bilateriai *globus pallidus interna* srityje. Tyrimo pabaigoje buvo vertinami pacientų AIMS balų pokyčiai, pastebėtas reikšmingas simptomų pagerėjimas. Procedūros poveikis pasireiškė iš karto arba po 6 mėnesių ir efektas būdavo ilgalaikis [48]. Remiantis tyrimų rezultatais, galima teigti, kad gilioji smegenų stimuliacija yra saugi ir minimaliai invazyvi procedūra, nesukelianti didelių komplikacijų stebėjimo laikotarpiu. Tyrimų metu nustatytų komplikacijų dažnis siekia apie 9%. Gilioji smegenų stimuliacija gali sukelti trumpalaikį lengvo ar vidutinio sunkumo depresijos epizodą, padidėjusią suicido riziką. Vis dėl to ilgesnio stebėjimo

metu nustatyta, kad pacientams pagerėja nuotaika, kuris, tikėtina, susijęs su motorinių simptomų sumažėjimu ir negalios palengvėjimu. Šios procedūros trūkumai yra tie, kad pacientams reikia pakartotinių vizitų ir gali būti aparatinės įrangos sutrikimai – elektrodų poslinkis, uždegiminė reakcija jų kontakto vietoje. Gilioji smegenų stimuliacija yra laikoma saugia, efektyvia ir gerai toleruojama procedūra [49]. Tačiau remiantis AAN gairėmis, šiuo metu nepakanka tikslių duomenų, kad būtų galima rekomenduoti giliają smegenų stimuliaciją VD gydymui [47].

2. TYRIMO METODIKA

Peržiūrėta paciento ligos istorija, kuri apėmė 2002-2024 m. laikotarpį. Įvertintas paciento gydymas atskirais etapais, gydymo efektyvumas. Nustatyti paciento fizinės ir psichologinės būklių pokyčiai gydymo fone taip pat įvertinta vėlyvosios diskinezijos žala paciento gyvenimo kokybei.

3. REZULTATAI

Klinikinio atvejo aprašymas

Gyvenimo anamnezė

62-ejų metų vyras V.S. Gimęs ir augęs Vilniuje, tėvai išsiskyrė, kai jam buvo 1,5 m., pacientas – vienas vaikas šeimoje. Savo tėvą apibūdina, kaip „keistą“ – buvo uždaras, tinginys, kartą netikėtai, be priežasties sumušęs savo žmoną. Sukūrė trečią šeimą ir su sūnumi nebendravo. Žinoma, kad tėvo sesuo (paciento teta), sirgo šizofrenija. Paciento mama tvirto, ramaus būdo, dirbusi projektavimo institute, pagal specialybę. Po skyrybų su paciento tėvu, ištekojo antrą kartą. Pacientas gimė išnešiotas, normaliai. Raida buvusi normali. Mokyklą pradėjo lankyti 7 metų, iki 5 -tos klasės mokėsi gerai, tačiau vėliau pradėjo tingėti, teigia, jog pasislėpęs nuo mamos skaitydavęs knygas. Baigė 9 klases, vidutiniu vidurkiu. Po mokyklos įstojo į politechnikumą ir įgijo šaltkalvio – įrankininko profesiją. Po mokslų baigimo - dvejus metus tarnavo armijoje Tolimuosiuose Rytuose, buvo radiolokacijos dalinyje. Atlikęs tarnybą 1985 m., vedė pirmą kartą ir kartu su tuometine žmona - įstojo į Pedagoginį institutą, kur neakivaizdžiai studijavo biologijos specialybę. Kartu su žmona dirbo laborantu. Tačiau po trijų metų mokslus metė, nes išsiskyrė su žmona. Dirbo paprastus darbus. Paciento žmona karštakošė, energinga – choleriško būdo. Susilaukė vieno sūnaus. Po ketverių metų santuokos (1989 m.), išsiskyrė, nes pacientas jai buvo per lėtas, nepakankamai uždirbdavo, todėl ji susirado kitą vyrą. Su žmona ir po skyrybų palaikė draugiškus ryšius, aplankydavo ją ir jų sūnų. 1993 metais vedė antrą kartą. Žmona vaidino vaikų spektakliuose. Pacientas žmoną apibūdina, kaip gerą, švelnią. Tačiau dėl savo darbo - ji dažnai būdavo išvykusi, o tai pacientui labai nepatiko. Su ja taip pat susilaukė vieno sūnaus, su kuriuo gerai sutaria. Su žmona išsiskyrė po

septynerių metų santuokos (2000 m.), jos iniciatyva. Paciento teigimu, žmona gyveno dvigubą gyvenimą, buvo jam neištikima, turėjo daug kitų vyrų. Pabrėžia, kad čia faktai, o ne prasimanymas. Norėdamas atkeršyti žmonai, specialiai į namus buvo atsivedęs kitą moterį, kad žmona jį užtiktų. 2001 metais susipažino su medicinos seserimi dirbusia mergina, kartu apsigyveno, teigia su ja sukūręs „tikrą šeimą“. Paciento teigimu, alkoholį vartoja saikingai. Prisipažįsta, kad antros santuokos metu dažniau išgerdavo – kelis kartus metuose, kai pasidarydavo labai sunku, stipriai pasigerdavo ir miegodavo darbe. Po antrųjų skyrybų apie metus laiko išgėrinėjimai buvo padažnėję – apie 1-2 kartus per mėnesį stipriai išgerdavo.

Pacientas teigia visada buvęs ramaus, uždaro būdo. Vaikystėje buvo labai artimas su mama, bet draugų turėjo. Labai mėgdavo skaityti fantastines knygas, mokslinę literatūrą apie gamtą, yra turėjęs akvariumą. Norėjo būti fiziškai stipresnis, todėl bandydavo įvairias sporto šakas, tačiau nesisekdavo. Visą gyvenimą buvo nesavarankiškas. Stipriai pasikeitė po tarnybos armijoje, jam ten buvę labai sunku. Grįžęs tapo dar labiau uždaras, atitolęs nuo artimųjų. Subjektyviai iš paciento motinos žinoma, kad vieno nesutarimo metu su antrąja žmona, jai išvykus bandė pasikarti. Žmona jį rado, pacientas nebuvo prisismaugęs. Pats pacientas šį įvykį kategoriškai neigia, pasak jo, žmona viską išsigalvojo.

Ligos anamnezė

Pirmoji hospitalizacija 2002 metais, diagnozuotas ūminis polimorfinis psichozinis sutrikimas su šizofrenijos simptomais (F23.1)

Maždaug porą savaičių iki hospitalizacijos - pacientas patyrė daug įtampos darbe. Jis tapo labai įsitempęs, naktimis nemiegodavo, gėrė lorazepamą. Teigia tada pajutęs, kad direktorius nori atleisti jį iš darbo. Teigia girdėjęs kaip kiti bendradarbiai jį apkalbinėja, vadina jį gėjumi. Taip pat girdėjo direktorių sakant, kad jį reikia užmušti. Suprato, kad darbe įrengtos stebėjimo kameros, skirtos surinkti kompromituojančią informaciją apie jį. Pacientas teigia pradėjęs matyti automobilius, kurie jį vis persekioja ir keičiasi. Manė, kad direktorius pasamdė žmones, kad jį sukompromituotų. Kartu gyvenančiai draugei teigė, kad namie įrengta pasiklausymo įranga. Draugės iniciatyva 2002-05-02 apsilankė pas gyd. psichiatrą. Buvo paskirtas gydymas 1,5 mg haloperidolio (psichozinės simptomatikos slopinimui), 6 mg triheksifenidilio (antrinio parkinsonizmo prevencijai), 25 mg melperono (minčių susipainiojimo, nerimo, sujaudinimo gydymui). Gydymo fone pacientas tapo ramesnis, nebesijautė sekamas, tačiau išliko įsitikinimas, kad visi įvykiai buvo realūs. 2002- 05-07 vėl pasijautė, kad yra sekamas, gydymą nutraukė. Hospitalizacijos dieną namie su drauge išgėrė degtinės, teigė, kad jį kažkas

bando užmušti, todėl jis pats nusižudys, taip bus garbingiau. Pradėjo įtarinėti draugę, kad ji viską organizuoja su persekiotojais. Draugės iniciatyva buvo hospitalizuotas.

Psichikos būseną (įvertinta 2002-05-13): pacientas kalba atvirai, tačiau apie psichozę kalba išsisukinėdamas. Visapusiškai teisingai orientuotas. Suvokimo sutrikimų nestebima. Mąstymas vietomis nenuoseklus. Pokalbio metu nesijaučia esantis sekamas, tačiau išlieka nekritiškas buvusiems įvykiams. Paciento nuotaika gera, emocijos ne visiškai adekvačios situacijai.

Pradžioje buvo paskirtas gydymas haloperidoliu iki 10 mg/d, triheksifenidiliu 12 mg/d, truksaliu 25 mg nakčiai. Vėliau buvo pridėta risperidono iki 2 mg/d, tačiau paciento psichikos būklė pablogėjo – pacientui atrodė, kad buvęs darbdavys jį persekioja, skambinėja į ligoninę, kiti pacientai yra prieš jį nusiteikę. Pacientas tapo baimingas, įsitempęs. Todėl buvo nutrauktas gydymas risperidonu, padidinta haloperidolio dozė iki 20 mg/d ir du kartus suleista sol. Zuclopentixoli Acutard po 50 mg i/m. Gydymo pabaigoje sumažinta haloperidolio dozė 5 mg/d S 1/0/1 ir pridėta sol. Haloperidoli decanoati 50 mg i/m kas dvi savaites, triheksifenidilio 12 mg/d.

Antra hospitalizacija - 2005 metais, diagnozuotas šizoafektinis sutrikimas, mišrus tipas (F25.2)

Katamnestiniu laikotarpiu pacientas teigia, kad jautėsi daug geriau, išnyko persekiojimo ir poveikio kliesiai, klausos haliucinacijos (apie kurias anksčiau nebuvo užsiminęs), tačiau ir toliau vargino nerimas, baimės jausmas, pastebėjo stiprius nuotaikos svyravimus. Teigia, kad besigydamas skyriuje nuo haloperidolio buvęs labai sukaustytas, todėl namuose dėl galimo nepageidaujamo poveikio, vaistų nebėgė. Po pusės metų vėl išryškėjo kliesinė simptomatika, todėl pažįstamos gydytojos pasaktintas pradėjo vartoti risperidoną 8 mg/d, vaistų fone kliesinė simptomatika išnyko, jautėsi geriau. Nerimą ir baimę malšino alumi „kažkaip atleisdavo“. Po kurio laiko vaistus nutraukė, tačiau objektyviai iš žmonos žinoma, kad kurį laiką ji slapta tabletes (2 mg/d) tirpino ir teikė pacientui, tačiau po kurio laiko nustojo, todėl vėl išryškėjo kliesinė simptomatika, jautėsi persekiojamas direktoriaus, už sienos girdėjo jį apkalbančius balsus. Hospitalizuotas antrą kartą, po stacionarinio gydymo, rekomenduota tęsti gydymą risperidonu 4 mg/d S 1/0/1, chlorprotiksenu 25 mg/d S 0/0/1, lorazepanu esant poreikiui.

Trečia hospitalizacija 2007 metais:

Katamnestiniu laikotarpiu jautėsi neblogai. Iki 2006 m. gruodžio mėnesio vartojo prailginto veikimo risperidoną, tačiau nutraukė, nes jautėsi gerai, buvo darbingas, todėl nematė poreikio tęsti gydymą. Savijauta pablogėjo likus apie trims savaitėms iki hospitalizacijos: tapo nerimastingas, įtarus, girdėjo

bendradarbių balsus galvoje. Hospitalizacijos metu, atnaujintas gydymas ilgo veikimo risperidonu 25 mg i/m kas dvi savaites.

Ketvirta hospitalizacija 2014 metais, diagnozuotas šizoafektinis sutrikimas, depresijos tipo (F25.1), Distonija, nepatikslinta (G24.9)

Katamnestiniu laikotarpiu ambulatoriškai padidinta ilgo veikimo risperidono dozė iki 37,5 mg kas dvi savaites. Pastebėjo, kad nuo 2013 metų pradėjo muistytis, nebegalėjo ramiai nusedėti, prasidėjo „traukuliai“, kuriuos, kad suvaldytų reikėjo įdėti daug valios pastangų, kartais „net raumenis skaudėdavo“. 2014 metų vasarą gydytoja ambulatoriškai nutraukė risperidono vartojimą ir pakeitė kvetiapinu. Naktimis miegodavo gerai, tačiau „judesiai“ nesiliovė. Prieš tris mėnesius, minėti judesiai dar labiau sustiprėjo. Pacientas pradėjo jausti stiprų nerimą, dėl finansinės padėties, kadangi dėl judesių, nebegalėjo įprastai dirbti. Pradėjo kilti suicidinės mintys. Dieną prieš hospitalizaciją, bandė nusižudyti garaže išmetamosiomis dujomis, („skačiau, kad lengva mirtis“) - užsidarė garaže, įjungė automobilio variklį, „atsidariau visus langus“, pasileido mėgstamą radijo stotį ir išgėrė visą butelį degtinės. Taip prabuvo tris valandas, kol pro šalį ejęs kaimynas pastebėjo dūmus ir paskambino paciento žmonai. Pacientas grįžęs namo dar išgėrė šešias kvetiapino tabletes, norėdamas pabaigti suicidą, tačiau užmigo ir ryte su GMP atvežtas į Respublikinę Vilniaus psichiatricinę ligoninę. Apžiūros metu aprašyta, kad pacientas „pagrimasuoja, judina rankas. Persibraukia ranka per plaukus, veidą, susiima už nugaros, suneria rankas ant krūtinės. Dūsauja, lingiuoja pirmyn ir atgal, vis keičia kūno padėtį. Akcentavo, kad jaučia stiprų nerimą, dėl savo būklės, negalintis dirbti, jaudinasi dėl, savo finansinės padėties. Koreguotas gydymas - skirtas olanzapinas 15 mg/d ir triheksifenidilis iki 8 mg/d.

Penkta hospitalizacija 2021 metais:

Pacientas skundėsi labai stipriu nerimu, įtampa, prastu miegu.

Katamnestiniu laikotarpiu iš pradžių pacientas jautėsi geriau, nevalingi kūno judesiai daug mažiau vargino, nors ankstesnio gydymo metu rekomenduoto vaisto tetrabenazino nevartojo. 2020 metais buvo konsultuotas LSMU KL gydytojo neurologo: „Neurologinės patologijos nenustatyta. Stebimos veido diskinezės, kaklo distonija, diagnozuota G24.0, vaistų sukelta distonija. Rekomenduojamas psichiatrinis gydymas. Simptomiškai galima tęsti gydymą benzodiazepinais, bandyti tetrabenaziną (...) didinti iki efekto 75-150 mg per tris kartus“. Paciento būklei stabilizavus, išrašytas namo, rekomenduotas gydymas tab. olanzapini 15 mg/d, tab. tetrabenazini 25 mg/d.

Šešta hospitalizacija 2023 metais:

Pacientas kreipėsi dėl traukulių padažnėjimo, prastos nuotaikos, miego sutrikimo. Buvo konsultuotas gyd.neurologo dėl tetrabenazino vartojimo: „Pacientas ligoninėje buvo gydomas tetrabenazinu 25 mg/d, teigia, kad buvęs teigiamas efektas, bet ambulatoriškai vaisto nepirko, nes labai brangu.“ Rekomenduota tęsti gydymą tetrabenazinu 25 mg/d.

Septinta hospitalizacija 2024 metais:

Atvyko su gyd. siuntimu: „Sąmoningas, kontaktiškas, orientacija laike ir vietoje nesutrikusi. Visiškai negali išsėdėti kėdėje, pastovūs raumenų įsitempimai, suka rankas, lošia galvą, išsitiesia kėdėje visu ūgiu, atleidus spazmui vėl atsisėda, bet tuoj pat ir vėl raumenys visi įsitempia. Galvą stengiasi prilaikyti rankomis. Išliekanti ir intensyviai pasireiškianti distonija, labai riboja paciento gebėjimą pačiam apsitarnauti (praustis, rengtis, pavalgyti, kažkur vienam nueiti – visur reikia pagalbos)“. Ambulatoriškai paskirto gydymo tetrabenazinu 25 mg/d nevartojo. Gydymo stacionare metu neuroleptikų provokuota vėlyvoji diskinezija koreguojama benzodiazepinais. Paskirtas medikamentinis gydymas: Tab. Depakini 1500 mg/d, tab. Sertralini 50 mg/d, tab. Diazepami 15mg/d, tab. Clozapini 25 mg/d. Paciento būkle pagerėjus, išrašomas tęsti gydymą ambulatoriškai, nukreiptas ambulatorinei gyd. neurologo konsultacijai.

4. REZULTATŲ APTARIMAS

Pacientas psichikos liga serga nuo 2002 m. Jau per pirmąją hospitalizaciją, gydant haloperidoliu, buvo dokumentuota ūmi distonija. Todėl 2007 m. gydymas buvo pakeistas skiriant antros kartos antipsichotiką – risperidoną, tačiau situacija pablogėjo. Tą patį vaistą pacientas be pertraukos vartojo apie septynerius metus. 2013 m. dokumentuota, kad pacientui išryškėjo diskinezijos simptomai - jis pradėjo muistytis, negalėjo ramiai nusėdėti, reikėdavo valios pastangų kylančius „traukulius“ suvaldyti, kartais net skaudėdavo raumenis. 2014 metais gydymas vėl buvo koreguotas - gydymas risperidonu nutrauktas, skiriant olanzapiną ir pridėdant triheksifenidilį – anticholinerginį vaistą, kuris mažina ekstrapiramidinių simptomų išraišką. Taip pat buvo rekomenduota pratęsti gydymą tetrabenazinu, kuriuo gydant stacionare, buvo stebimas ryškus teigiamas efektas. Tačiau gydantis ambulatoriškai paciento būklė negerėjo, o tetrabenazino pacientas nevartojo, nes dėl didelės vaisto kainos, pacientas jo neįperka ir ambulatoriškai juo gydytis neišgali. Dėl reikšmingo būklės pablogėjimo pacientas įvykdė suicidalinį bandymą. VD simptomatika sutrikdė jo darbingumą, sukėlė finansinių sunkumų, dėl kurių pacientas pradėjo jausti didžiulį nerimą ir įtampą dėl savo sveikatos būklės. Bėgant metams paciento darbingumas toliau mažėjo, o nuo 2024 m. dokumentuojama, kad jis prarado gebėjimą savarankiškai savimi pasirūpinti - jam nuolat reikalinga kitų pagalba. Tai apsunkina ne tik paciento, bet ir jo artimųjų kasdienį gyvenimą. Nors

gydymas tetrabenazinu turėjo didelį teigiamą efektą, tačiau pacientas negali jo įsigyti, todėl, būklei pablogėjus, vis grįžta į psichiatrijos ligoninę stacionariniam gydymui. Šis klinikinis atvejis įrodo, kad antros kartos antipsichoziniai vaistai taip pat gali sukelti VD, nors juos vartojant rizika yra mažesnė, nei vartojant pirmos kartos antipsichozinius vaistus, tačiau ji vis tiek išlieka [3]. Juo labiau, šių vaistų vartojimo indikacijos pastaruoju metu yra labai išplėstos, o dar dažniau – skiriami ne pagal indikacijas, kaip kad kvetiapienas, kurio skyrimas miego sutrikimams gydyti tapo įprasta praktika ne tik psichiatrų, bet ir šeimos gydytojų tarpe. Literatūroje rašoma, kad pirmos kartos antipsichotikai ir risperidonas VD sukelia dažniau [17,18]. Tai patvirtina ir aptartas klininis atvejis. Nors paciento gydymas buvo koreguotas – paskirtas olanzapinas, kuris, kaip manoma, rečiau sukelia VD, tačiau rizika vis tiek išlieka [11]. Todėl retrospektyviai galima manyti, kad prasmingesnis pasirinkimas galėjo būti aripiprazolas arba klozapinas. Vis dėlto klinikinį sprendimą lemia ne tik nepageidaujami reiškiniai, bet ir psichopatologija bei kiti individualūs veiksniai. Kurį laiką buvo manoma, ir iki šiol gydytojų tarpe paplitusi nuomonė, kad pavyzdžiui kvetiapienas ar aripiprazolas yra saugūs vaistai, kurie nesukelia VD, tačiau daugėja mokslinių tyrimų, įrodančių, kad šis teiginys klaidingas. Tiesa, šių vaistų sukeliamą riziką yra mažesnė, nei pirmos kartos antipsichotikų, tačiau ji vis tiek yra reikšminga [55,56]. Literatūroje nurodoma, kad šiuo metu saugiausiu antros kartos antipsichotiku yra laikomas klozapinas, kuris dėl savo veikimo mechanizmo ši šalutinį poveikį sukelia itin retai. Vis dėlto jo skyrimą apsunkina sunkios nepageidaujamos reakcijos – agranulocitozė ir leukopenija, todėl pacientams būtina reguliariai atlikti kraujo tyrimus [17,18].

Todėl svarbu skiriant gydymą laikytis rekomenduojamų saugaus gydymo principų, kurie siūlo gydymą antipsichoziniais vaistais skirti tik esant būtinybei ir skirti mažiausią efektyvią dozę, atidžiai stebint paciento būklę [19]. Taip pat iki šiol profilaktikai yra skiriami anticholinerginiai medikamentai, tačiau tikslų gairių rekomenduojančių tokią taktiką – nėra. Atvirkščiai, nauji moksliniai tyrimai rekomenduoja visai atsisakyti šių vaistų skyrimo, VD gydymui, nes yra duomenų, kad anticholinerginiai vaistai gali net pasunkinti šios ligos eigą ir dėl savo dažnų nepageidaujamų reiškinių, gali būti pavojingi vyresnio amžiaus pacientams [26].

VD problema tampa vis aktualesnė dėl didėjančio antipsichozinių vaistų skyrimo masto. 2017 metais FDA patvirtino naujus vaistus šios ligos gydymui – deutetrabenaziną ir valbenaziną, kurie reikšmingai gerina pacientų gyvenimo kokybę, suvaldant simptomus [59]. Būtina paminėti, kad VD sukelia ne tik fizinius simptomus, tačiau ir labai neigiamai paveikia pacientų psichologinę sveikatą. Tą įrodo ir anksčiau aptartas klinikinis atvejis, kuomet VD klinika buvo pagrindinis suicidinį paciento elgesį lėmęs veiksnys. Daugėja duomenų apie tai, kad pacientai, sergantys VD, neretai jaučiasi atstumti,

stigmatizuojami visuomenės ir net artimųjų [57]. Ne gana to, dėl savo sunkios fizinės negalios, jie negali dirbti ar net savimi apsirūpinti, todėl labai stipriai nukenčia pacientų gyvenimo kokybę.

Nors tyrimų pastaruoju metu daugėja, tačiau vis dar nėra iki galo išaiškinta VD patogenezė [53]. Nors tikrai žinoma, kad pirmos kartos antipsichotikai dažniau sukelia šią būklę, iki šiol nėra pakankamai tikslų duomenų, kurie antros kartos antipsichotikai yra saugiausi, todėl dar nėra suformuluotos aišrios gydymo gairės, kurios padėtų gydytojams sudaryti pacientui palankiausią ir saugiausią gydymo planą. Duomenų trūkumas sukelia ir kitą problemą – gydytojams neturint aiškių rekomendacijų, neretai remiamasi pasenusia informacija, todėl pacientų būklė ne tik negerėja, bet netgi blogėja. Atliekami tyrimai neretai yra mažos apimties ir nevienodų sąlygų, todėl gaunami duomenys nėra tikslūs.

Tačiau žinių apie VD vis daugėja. Gilėja supratimas apie tai, kokią didelę žalą pacientų gyvenimo kokybei sukelia ši liga. Ji ne tik sukelia sunkius simptomus, bet ir atskiria pacientus nuo visuomenės. Todėl tikimasi, kad ateityje vis daugės tyrimų, kurie išsiaiškins VD patofiziologiją, daugės tyrimų su perspektyviais vaistais ir galiausiai bus užkirstas kelias šios ligos atsiradimui ir vystymuisi.

5. IŠVADOS

1. Atlikti tyrimai rodo, kad vėlyvosios diskinezijos dažnis tiems, kurie vartoja antros kartos antipsichozinius vaistus, yra mažesnis nei tų, kurie vartoja pirmos kartos antipsichozinius vaistus – atitinkamai 20,7% ir 30% . Pacientų grupėje, kurie vartoja antros kartos antipsichotikus ir anksčiau nebuvo gydyti pirmos kartos antipsichotikais, VD paplitimas buvo 7,2%. Remiantis literatūros duomenimis, klozapinas ir aripiprazolas rečiausiai sukelia VD. Taigi, nors rizika, vartojant antros kartos antipsichozinius vaistus, yra mažesnė, tačiau ji išlieka.
2. Aptartas klinikinis atvejis įrodo, kokią didelę žalą gyvenimo kokybei daro vėlyvoji diskinezija. Būtent šios būklės klinikinė išraiška buvo pagrindinis veiksnys, lėmęs suicidinį paciento elgesį. Daugėja duomenų, kad pacientai, sergantys vėlyvąją diskineziją, neretai jaučiasi atstumti ir stigmatizuojami tiek visuomenės, tiek artimųjų. Negana to, dėl savo sunkios fizinės negalios, jie negali dirbti ar pasirūpinti savimi, todėl jų gyvenimo kokybė reikšmingai suprastėja.
3. Naujausios gairės rekomenduoja skirti gydymą antipsichoziniais vaistais jei tai būtina, skiriant mažiausią efektyvią vaisto dozę. Anticholinerginių vaistų vartojimas, vėlyvosios diskinezijos profilaktai – nerekomenduojamas, dėl dažnų nepageidaujamų reiškinių ir galimos vėlyvosios diskinezijos eigos sunkinimo. VMAT2 inhibitoriai šiuo metu yra „auksinis standartas“ vėlyvosios diskinezijos gydyme.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed., text revision. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2022.
- [2] Jain KK. Drug-induced neurological disorders. 4th ed. Cham: Springer; 2021.
- [3] Correll CU, Kane JM, Citrome LL. Epidemiology, Prevention, and Assessment of Tardive Dyskinesia and Advances in Treatment. *J Clin Psychiatry*. 2017 Sep/Oct;78(8):1136-1147. doi: 10.4088/JCP.tv17016ah4c. PMID: 29022654.
- [4] Deik A. Tardive dyskinesia: etiology, risk factors, clinical features, and diagnosis. In: Eichler AF, editor. UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer; [žiūrėta 2025 m. sausio 20d.]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tardive-dyskinesia-etiology-risk-factors-clinical-features-and-diagnosis#H2079791529>
- [5] Hauser RA, Meyer JM, Factor SA, Comella CL, Tanner CM, Xavier RM, Caroff SN, Lundt L. Differentiating tardive dyskinesia: a video-based review of antipsychotic-induced movement disorders in clinical practice. *CNS Spectr*. 2022 Apr;27(2):208-217. doi: 10.1017/S109285292000200X. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33213556; PMCID: PMC9249122.
- [6] BMJ Best Practise. Tardive dyskinesia: Symptoms, diagnosis and treatment [Internet]. London: BMJ Publishing Group [žiūrėta 2025 m. vasario 11d.]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000325?q=Tardive%20dyskinesia&c=recentlyviewed>
- [7] Citrome L, Saklad SR. Revisiting Tardive Dyskinesia: Focusing on the Basics of Identification and Treatment. *J Clin Psychiatry*. 2020 Feb 18;81(2):TV18059AH3C. doi: 10.4088/JCP.TV18059AH3C. PMID: 32078259.
- [8] Kane JM, Correll CU, Nierenberg AA, Caroff SN, Sajatovic M; Tardive Dyskinesia Assessment Working Group. Revisiting the Abnormal Involuntary Movement Scale: Proceedings From the Tardive Dyskinesia Assessment Workshop. *J Clin Psychiatry*. 2018 May/Jun;79(3):17cs11959. doi: 10.4088/JCP.17cs11959. PMID: 29742330.
- [9] Jackson R, Brams MN, Carlozzi NE, Citrome L, Fritz NE, Hoberg AR, Isaacson SH, Kane JM, Kumar R. Impact-Tardive Dyskinesia (Impact-TD) Scale: A Clinical Tool to Assess the Impact of Tardive Dyskinesia. *J Clin Psychiatry*. 2022 Nov 28;84(1):22cs14563. doi: 10.4088/JCP.22cs14563. PMID: 36449471.

- [10] D'Abreu A, Akbar U, Friedman JH. Tardive dyskinesia: Epidemiology. *J Neurol Sci.* 2018 Jun 15;389:17-20. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.007. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29433811.
- [11] Choe YM, Kim SY, Choi IG, Suh GH, Lee DY, Lee BC, Kim JW. Olanzapine-induced Concurrent Tardive Dystonia and Tardive Dyskinesia in Schizophrenia with Intellectual Disability: A Case Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2020 Nov 30;18(4):627-630. doi: 10.9758/cpn.2020.18.4.627. PMID: 33124596; PMCID: PMC7609210.
- [12] Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry.* 2018 Oct;17(3):330-340. doi: 10.1002/wps.20579. PMID: 30192088; PMCID: PMC6127753.
- [13] Šiurkute A. Klinikinės psichofarmakoterapijos pagrindai. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2018.
- [14] Manu P, Flanagan RJ, Ronaldson KJ, editors. Life-threatening effects of antipsychotic drugs. 1st ed. Amsterdam: Academic Press; 2016.
- [15] Ali Z, Roque A, El-Mallakh RS. A unifying theory for the pathoetiologic mechanism of tardive dyskinesia. *Med Hypotheses.* 2020 Mar 16;140:109682. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109682. Epub ahead of print. PMID: 32200182.
- [16] Jibson MD. First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects. In: UpToDate [Internet]. Waltham (MA): Wolter Kluwer; [žiūrėta 2025 m. vasario 19d.]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/first-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects>
- [17] Chokhawala K, Stevens L. Antipsychotic Medications. [Updated 2023 Feb 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/>
- [18] Jibson MD. Second-generation and other antipsychotic medications: Pharmacology, administration and side effects. In: UpToDate [Internet]. Waltham (MA): Wolters Kluwer; [žiūrėta 2025 m. vasario 19d.]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/second-generation-and-other-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-side-effects#H76524742>

- [19] Liang TW. Tardive dyskinesia: Prevention, treatment, and prognosis. In: UpToDate [Internet]. Waltham(MA):Wolters Kluwer; [žiūrėta 2025 m. vasario 27d.]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tardive-dyskinesia-prevention-treatment-and-prognosis>
- [20] Witter DP, Holbert RC, Suryadevara U. Pharmacotherapy for the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Jul;18(10):965-972. doi: 10.1080/14656566.2017.1323874. Epub 2017 May 8. Erratum in: *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Jul;18(10):ix. doi: 10.1080/14656566.2017.1333186. PMID: 28443349.
- [21] Solmi M, Pigato G, Kane JM, Correll CU. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2018 May 14;12:1215-1238. doi: 10.2147/DDDT.S133205. PMID: 29795977; PMCID: PMC5958944.
- [22] Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, Servis M, Walaszek A, Buckley P, Lenzenweger MF, Young AS, Degenhardt A, Hong SH; (Systematic Review). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020 Sep 1;177(9):868-872. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.177901. PMID: 32867516.
- [23] Caroff SN. Overcoming barriers to effective management of tardive dyskinesia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Apr 4;15:785-794. doi: 10.2147/NDT.S196541. PMID: 31040678; PMCID: PMC6459148.
- [24] Mentzel TQ, van der Snoek R, Lieveise R, Oorschot M, Viechtbauer W, Bloemen O, van Harten PN. Clozapine Monotherapy as a Treatment for Antipsychotic-Induced Tardive Dyskinesia: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2018 Sep 18;79(6):17r11852. doi: 10.4088/JCP.17r11852. PMID: 30257080.
- [25] Witter, D. P., Holbert, R. C., & Suryadevara, U. (2017). Pharmacotherapy for the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 18(10), 965–972. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1323874>
- [26] Vanegas-Aroyave N, Caroff SN, Citrome L, Crasta J, McIntyre RS, Meyer JM, Patel A, Smith JM, Farahmand K, Manahan R, Lundt L, Cicero SA. An Evidence-Based Update on Anticholinergic Use for Drug-Induced Movement Disorders. *CNS Drugs*. 2024 Apr;38(4):239-254. doi: 10.1007/s40263-024-01078-z. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38502289; PMCID: PMC10980662.

- [27] Kremens DE. Treatment Strategies for Tardive Dyskinesia. *J Clin Psychiatry*. 2019 Dec 24;81(1):NU18041BR4C. doi: 10.4088/JCP.NU18041BR4C. PMID: 31880872.
- [28] Warren, B., Vanderhoef, D., & Johnson, J. (2021). VMAT2 Inhibitors for the Treatment of Tardive Dyskinesia. *Issues in Mental Health Nursing*, 43(1), 22–31.
<https://doi.org/10.1080/01612840.2021.1948643>
- [29] Ganz ML, Chavan A, Dhanda R, Serbin M, Yonan C. Cost-effectiveness of valbenazine compared with deutetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *J Med Econ*. 2021 Jan-Dec;24(1):103-113. doi: 10.1080/13696998.2020.1867443. Update in: *J Med Econ*. 2021 Jan-Dec;24(1):891-892. doi: 10.1080/13696998.2021.1948233. Update in: *J Med Econ*. 2021 Jan-Dec;24(1):835-836. doi: 10.1080/13696998.2021.1948230. Erratum in: *J Med Econ*. 2021 Jan-Dec;24(1):1108. doi: 10.1080/13696998.2021.1977458. PMID: 33393412.
- [30] Patel RS, Mansuri Z, Motiwala F, Saeed H, Jannareddy N, Patel H, Zafar MK. A systematic review on treatment of tardive dyskinesia with valbenazine and deutetrabenazine. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019 May 20;9:2045125319847882. doi: 10.1177/2045125319847882. PMID: 31205680; PMCID: PMC6535739.
- [31] Anderson KE, Stamler D, Davis MD, Factor SA, Hauser RA, Isojärvi J, Jarskog LF, Jimenez-Shahed J, Kumar R, McEvoy JP, Ochudlo S, Ondo WG, Fernandez HH. Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia (AIM-TD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Psychiatry*. 2017 Aug;4(8):595-604. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30236-5. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28668671.
- [32] Solmi M, Pigato G, Kane JM, Correll CU. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2018 May 14;12:1215-1238. doi: 10.2147/DDDT.S133205. PMID: 29795977; PMCID: PMC5958944.
- [33] Roongroj Bhidayasiri, Onanong Jitkrisadaku, Joseph H. Friedman, Stanley Fahn, Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: A systematic review of new evidence and practical treatment algorithm, *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 389, 2018, Pages 67-75, ISSN 0022-510X, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.010>.

- [34] Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos [Tetrabenazinas] [Internet]. Vilnius: VVKT; [cited 2025-03-24]. Available from <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/20002>
- [35] Kaur N, Kumar P, Jamwal S, Deshmukh R, Gauttam V. Tetrabenazine: Spotlight on Drug Review. *Ann Neurosci*. 2016 Sep;23(3):176-185. doi: 10.1159/000449184. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27721587; PMCID: PMC5043267.
- [36] Ricciardi L, Pringsheim T, Barnes TRE, Martino D, Gardner D, Remington G, Addington D, Morgante F, Poole N, Carson A, Edwards M. Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia. *Can J Psychiatry*. 2019 Jun;64(6):388-399. doi: 10.1177/0706743719828968. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30791698; PMCID: PMC6591749.
- [37] Lin CC, Ondo WG. Non-VMAT2 inhibitor treatments for the treatment of tardive dyskinesia. *J Neurol Sci*. 2018 Jun 15;389:48-54. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.014. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29433806.
- [38] Alabed S, Latifeh Y, Mohammad HA, Bergman H. Gamma-aminobutyric acid agonists for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 17;4(4):CD000203. doi: 10.1002/14651858.CD000203.pub4. PMID: 29663328; PMCID: PMC6513215.
- [39] Stanley N. Caroff Recent Advances in the Pharmacology of Tardive Dyskinesia *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2020;18(4):493-506 <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.4.493>
- [40] Wu-Fang Zhang, PhD; Raymond C. K. Chan, PhD; Hao-Ran Wu, MD Extract of Ginkgo biloba Treatment for Tardive Dyskinesia in Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial *J Clin Psychiatry* 2011;72(5):615-621 doi:10.4088/JCP.09m05125yel
- [41] Lerner V, Miodownik C, Kaptan A, Bersudsky Y, Libov I, Sela BA, Witztum E. Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2007 Nov;68(11):1648-54. doi: 10.4088/jcp.v68n1103. PMID: 18052557.
- [42] Soares-Weiser K, Maayan N, Bergman H. Vitamin E for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 17;1(1):CD000209. doi: 10.1002/14651858.CD000209.pub3. PMID: 29341067; PMCID: PMC6491331.
- [43] Senol B, Akarca FN, Ekinci RN, Goka E. Treatment of tardive dyskinesias with vitamin E: A case series. *European Psychiatry*. 2023;66(S1):S1004-S1004. doi:10.1192/j.eurpsy.2023.2132

- [44] Ismail, O., Albdour, K., Jaber, Y. *et al.* Efficacy and safety of different pharmacological interventions in the treatment of tardive dyskinesia: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* **80**, 1471–1482 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03722-5>
- [45] Leslie J. Cloud, Deepti Zutshi, Stewart A. Factor, Tardive Dyskinesia: Therapeutic Options for an Increasingly Common Disorder, *Neurotherapeutics*, Volume 11, Issue 1, 2014, Pages 166-176, ISSN 1878-7479, <https://doi.org/10.1007/s13311-013-0222-5>.
- [46] Lin CC, Ondo WG. Non-VMAT2 inhibitor treatments for the treatment of tardive dyskinesia. *J Neurol Sci.* 2018 Jun 15;389:48-54. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.014. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29433806.
- [47] Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2013 Jul 30;81(5):463-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829d86b6. Erratum in: *Neurology.* 2013 Nov 26;81(22):1968. PMID: 23897874.
- [48] Antonella Macerollo, Günther Deuschl, Deep brain stimulation for tardive syndromes: Systematic review and meta-analysis, *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 389, 2018, Pages 55-60, ISSN 0022-510X, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.013>.
- [49] Szczakowska A, Gabryelska A, Gawlik-Kotelnicka O, Strzelecki D. Deep Brain Stimulation in the Treatment of Tardive Dyskinesia. *J Clin Med.* 2023 Feb 27;12(5):1868. doi: 10.3390/jcm12051868. PMID: 36902655; PMCID: PMC10003252.
- [50] Kshirsagar, S.N., Sahoo, T.K. (2024). Antipsychotic Drugs. In: Prabhakar, H., Singhal, V., Zirpe, K.G., Sapra, H. (eds) *Principles and Practice of Neurocritical Care*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-99-8059-8_25
- [51] Mansoor A, Mahabadi N. Volume of Distribution. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545280/>
- [52] Lieberman JA. Atypical antipsychotic drugs and the neuroleptic malignant syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2007;74(8):597-606. Available from: <https://www.ccjm.org/content/ccjom/74/8/597.full.pdf>

- [53] Takeuchi H, Mori Y, Tsutsumi Y. Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022 Oct 21;12:20451253221117313. doi: 10.1177/20451253221117313. PMID: 36312846; PMCID: PMC9597038.
- [54] Zai CC, Maes MS, Tiwari AK, Zai GC, Remington G, Kennedy JL. Genetics of tardive dyskinesia: Promising leads and ways forward. *J Neurol Sci*. 2018 Jun 15;389:28-34. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.011. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29502799.
- [55] Kang NR, Kim MD. Tardive dyskinesia: treatment with aripiprazole. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2011 Apr;9(1):1-8. doi: 10.9758/cpn.2011.9.1.1. Epub 2011 Apr 30. PMID: 23430384; PMCID: PMC3568649.
- [56] Rizos EN, Chatziioannou S, Kallergi M, et al. Tardive dyskinesia induced by quetiapine and confirmed by a Dat-scan. *European Psychiatry*. 2011;26(S2):951-951. doi:10.1016/S0924-9338(11)72656-6
- [57] Jain R, Ayyagari R, Goldschmidt D, Zhou M, Finkbeiner S, Leo S. Impact of Tardive Dyskinesia on Physical, Psychological, Social, and Professional Domains of Patient Lives: A Survey of Patients in the United States. *J Clin Psychiatry*. 2023 Apr 3;84(3):22m14694. doi: 10.4088/JCP.22m14694. PMID: 37022752.
- [58] Farber, R.H., Stull, D.E., Witherspoon, B. *et al*. The Tardive Dyskinesia Impact Scale (TDIS), a novel patient-reported outcome measure in tardive dyskinesia: development and psychometric validation. *J Patient Rep Outcomes* 8, 2 (2024). <https://doi.org/10.1186/s41687-023-00679-4>
- [59] Laura M. Scorr, Stewart A. Factor, VMAT2 inhibitors for the treatment of tardive dyskinesia, *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 389, 2018, Pages 43-47, ISSN 0022-510X, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.006>.
- [60] Takeuchi H, Mori Y, Tsutsumi Y. Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2022;12. doi:[10.1177/20451253221117313](https://doi.org/10.1177/20451253221117313)