

# Ilgalaikio antipsichotikų vartojimo sukeltos vėlyvosios diskinezijos gydymas: klinikinių atvejų aprašymas ir literatūros apžvalga

I. Pabarčiūtė\*  
M. Karnickas\*\*

\*Vilniaus universiteto  
Medicinos fakultetas

\*\*Respublikinė Vilniaus  
psichiatrijos ligoninė,  
Universitetinis skyrius

**Santrauka.** *Įvadas.* Vėlyvoji diskinezija – judėjimo sutrikimas, prasidedantis bent keletą mėnesių vartojant dopamino receptorių blokatorius. Šie vaistai apima daugumą vaistų nuo psichozės, kurių vartojimas plačiai taikomas gydant psichikos ligas. Ši neįgalumą sukelianti būklė išliks klinikine šiuolaikinės psichiatrijos dalimi, o pastaraisiais metais literatūroje pasirodęs didelis publikacijų apie vėlyvąją diskineziją skaičius yra didžiulis postūmis šioje srityje.

*Atvejų aprašymai.* 43 metų moteris, serganti paranoidine šizofrenija, 2018 m. hospitalizuota dėl viso kūno nuolatinių nevalingų judesių, itin išreikštų apie 2 metus. Pacientė antipsichotikų vartoja apie 20 metų, pirmieji diskineziniai judesiai pastebėti prieš 10 metų (įvairūs trūkčiojimai) ir aprašyti 2014 m. (čėpsėjimas). Pacientei diagnozuota vėlyvoji diskinezija, paskirtas gydymas tetrabenazinu. Pacientės būklė stacionare akivaizdžiai gerėjo, stereotipiški distoniniai-hiperkineziniai galūnių ir liemens judesiai bei kiti simptomai išnyko.

Kita pacientė – 55 metų moteris, 2019 m. hospitalizuota dėl nevalingų judesių, reguliariai antipsichotikus vartojusi apie 10 metų dėl kludiesinio sutrikimo. Akatizija ir rankų diskinezijos atsirado prieš 7 metus, pamažu progresavo iki veido, kaklo, rankų, liemens choreoatetoidinių judesių. Hospitalizacijos metu diagnozuota paranoidinė šizofrenija, vėlyvoji diskinezija, paskirtas gydymas tetrabenazinu. Gydant sumažėjo nevalingų judesių amplitudė, pacientė tapo labiau funkcionali.

*Literatūros apžvalga.* Vienas sunkumų psichiatrijoje, gydant vėlyvąją diskineziją, – poreikis tęsti būklę sąlygojusius antipsichotikus. Geriausias pasirinkimas būtų antros kartos atipiniai antipsichotikai. Pirmo pasirinkimo vaistai vėlyvajai diskinezijai gydyti yra VMAT2 inhibitoriai – deutetabenazinas, valbenazinas, jei šie vaistai neprieinami – tetrabenazinas.

*Išvados.* Norint pateikti patikimas, įrodymais pagrįstas vėlyvosios diskinezijos gydymo rekomendacijas, geriau suprasti jos patofiziologiją, genetinę predispoziciją ir gydymui skirtus preparatus, reikėtų atlikti daugiau, didesnių imčių ir vienosios sąlygų tyrimų.

**Raktažodžiai:** vėlyvoji diskinezija, vėlyvosios diskinezijos gydymas.

## ĮVADAS

Vėlyvoji diskinezija (VD) yra jatrogeninis, lėtinis judėjimo sutrikimas, atsirandantis dėl ilgalaikio dopamino re-

ceptorių blokatorių (DRB) vartojimo [1]. Visi DRB, įskaitant tipinius ar pirmos kartos antipsichozinius vaistus, netipinius ar antros kartos antipsichotikus, trečios kartos antipsichotikus (aripirazolas) ir vaistus, vartojamus virškinimo trakto sutrikimams gydyti (pvz., metoklopramidą), gali sukelti VD. Nors antros kartos antipsichotikai yra susiję su mažesne VD rizika, jų įvedimas neturėjo didelio poveikio VD dažniui [2]. Iš dalies taip yra todėl, kad, išplėtus skyrimo indikacijas, padidėjo jų vartojimas [3]. Daugelis DRB yra patvirtinti ne tik šizofrenijos, bet ir bipolinio afektinio sutrikimo, depresijos epizodų ar dirglumo autiz-

### Adresas:

Marius Karnickas  
Respublikinė Vilniaus psichiatrijos ligoninė,  
Universitetinis skyrius  
Parko g. 21, LT-11205 Vilnius  
El. paštas marius.karnickas@mf.vu.lt

© Neurologijos seminarai, 2020. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

mo spektro sutrikimams gydyti ir dažnai vartojami ne pagal informacinio lapelio reikalavimus (angl. *off label*) (dėl nerimo, nemigos ir kt.). VD išlieka sudėtingu ir sunkiai valdomu sutrikimu. Taip yra dėl to, kad paprastai išlieka poreikis toliau vartoti VD sukėlusius antipsichotikus, varijuoją jos klinikinę išraišką ir vis dar trūksta patikimų prognozių, leidžiančių stratifikuoti riziką [2]. Apskaičiuota, kad VD pasireiškia apie 25 % pacientų, gydomų bet kokiais antipsichotikais [4]. Vienas sunkumų, gydant VD, yra poreikis ir toliau tęsti antipsichotikų vartojimą, kurie ir sukėlė būklę [5].

Vidutinio sunkumo ar sunki VD gali sukelti neįgalumą ir reikšmingai paveikti sergančiojo kasdienę veiklą, bloginti gyvenimo kokybę, kartais net sukelti grėsmę gyvybei [6]. 20 % sergančiųjų VD patiria reikšmingų funkcijų apribojimų [7]. 2020 m. atliktame tyrime paskelbta, kad iš 204 pacientų, sergančių VD, 75,5 % teigė esantys susidrovėję ar susigėdę dėl savo nevalingų judesių, kurių negalėjo suvaldyti. Tokie jausmai gali sustiprinti jau esamus psichiatrinius simptomus (pvz., prislėgtą nuotaiką, nerimą) ir prisidėti prie stigmatizacijos bei socialinės izoliacijos [8]. Pastaraisiais metais įvyko nepaprastai didelis postūmis nuo nihilistinio požiūrio į VD, kai literatūroje pasirodė daug publikacijų, kuriose aptariamos naujos išvalgos apie VD patofiziologiją ir naujus vaistus [9]. Šio darbo tikslas – pristatyti du klinikinius VD, sukeltos ilgalaikio antipsichotikų vartojimo, atvejus, kai gydymas buvo sėkmingas, ir pateikti naujausią informaciją apie šią ligą, daugiausia dėmesio skiriant jos gydymui.

## KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAI

### I klinikinis atvejis

43 metų amžiaus moteris 2018 m. hospitalizuota ir 65 dienas gydyta VšĮ Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje (RVPL). Pacientė, serganti paranoidine šizofrenija (F20.0), atvyko lydima artimųjų, su gydytojo psichiatro siuntimu dėl viso kūno nuolatinių nevalingų judesių.

Pacientė dėl psichikos sutrikimų buvo hospitalizuota 9 kartus. Pirmą kartą dėl psichikos sutrikimo pacientė gydyta 1995 m., kai jai buvo 20 m. Pirmiausia buvo diagnozuotas šizoafektinis sutrikimas, depresijos tipas (F25.1). Po 7 metų diagnozė pakeista į šizoafektinį sutrikimą, mišrų tipą (F25.2). 2014 m. hospitalizacijos metu diagnozė pakeista į paranoidinę šizofreniją (F20.0). Hospitalizacijų metu vystėsi negatyvi ir pozityvi simptomatika: komentuojančio pobūdžio klausos haliucinacijos; nuo kliesdinių nuostatų ir įtarumo iki kliesdinių prieš motiną, poveikio kliesdinių; neadekvačios emocijos, rezonieriškas ir nenuoseklus mąstymas, ambitendentiškumas, manieringumas, minčių atvirumas, baimingumas, agresyvumas, pretenzینگumas, apatija, abulija. Pacientė ligos vystymosi pradžioje buvo gydyta medazepamu, perfenazinu, trifluoperazinu, amitriptilinu ir būklė būdavo patenkinama. Vėliau gydyta risperidonu 4–6 mg per parą, vėliau – pailginto atpalaidavimo

risperidonu 25–37,5 mg kas dvi savaites, taip pat kломipraminu, lorazepamu, triheksifenidiliu. 2014 m. hospitalizacijos metu, kai diagnozė buvo pakeista į paranoidinę šizofreniją (F20.0), jau buvo aprašytas pacientės ryškus defektas visose psichikos sferose, pokalbio metu negalėjo išsėdėti ramiai, vis stojosi, kramtė nagus, čepsėjo, kas leidžia galvoti, kad jau buvo prasidėjęs diskinezijos. Buvo paskirtas gydymas paliperidono palmitatu 100 mg į raumenis kas 4 savaites. Paskutinį kartą hospitalizuota 2015 m., stebėti nevalingi kojų judesiai, pacientė nebegalėjusi išbūti vienoje vietoje. Gydymas paliperidonu buvo pakeistas į gydymą risperidonu, bet nevalingi judesiai išliko. Rekomenduota atlikti galvos magnetinio rezonanso tomografiją (MRT) – tyrime nerasta nieko ypatingo. Skirtas gydymas olanzapinu 20 mg per parą, triheksifenidiliu, klonazepamu – sumažėjo diskineziniai judesiai. Pastaruosius 3 m. iki paskutinės hospitalizacijos pacientė vartojo chlorpromazino 50 mg 2 kartus per parą, triheksifenidilį, olanzapino 20 mg per parą, klonazepamo 4 mg per parą, tačiau pacientės motina, nematydama dukters sveikatos pagerėjimo, savavališkai ėmė mažinti paskirtų vaistų kieki.

Objektyvios anamnezės duomenimis, artimieji prieš 19 m. pastebėjo pavienius pacientės galvos krestelėjimus, kurie praėjo. Prieš 10 m. pastebėjo rankų drebėjimą, prieš 7–8 m. prasidėjo įvairūs trūkčiojimai – pirmiausia atsirado viršutinės kūno dalies, pečių trūkčiojimai, vėliau kojų, prasidėjo veido grimasos. Judesiai visada buvo panašūs, tik per laiką didėjo judesių amplitudė. Itin ryškiai judesiai išreikšti jau apie dvejus metus. Pacientė pastaruojamu metu gyveno su tėvais ir nedirbo, nustatytas 25 % darbingumo lygis, turi specialiuosius poreikius priežiūrai.

Psichikos būseną paskutinės hospitalizacijos metu: ateina keistai įmantria eiseną, kiek šoktelėdama, keistai dėliodama pėdas, sustojus sukryžiuoja kojas, nenustygdama vietoje, nuolat juda, kruta, gausūs įvairūs nevalingi, neritmiški viso kūno judesiai, veidą perkreipia grubios grimasos. Sako, kad neištvers garsų, dangus griūva ir juokiasi, o juoką pakeičia verksmo grimasa. Judesių pagausėja susijaudinus, keliantis, stojantis. Rankų nagai nukramtyti. Stebima hiperhidrozė. Kalba nenatūralia vaikiška intonacija, pavieniais žodžiais neprasmingai atsakydama į klausimus. Pasako, kad „judesiai neteisingi, bijo medžių, žmonių, medžiai tamsūs ir bado, vėtros, audros, nežinau“. Pavyksta išgirsti, kad žmonės nedraugiški, kad kaimyną Praną matė su peiliu, ji neina net į kiemą. Bandant patikslinti, atsako „nenoriu, nepatinka, atsibosta“, dar klausiant, ko bijo, atsako klausimu, „gal jūs žinot?“. Kalbant apie praeitį, sako, kad kadaise girdėjo vyriškus balsus. Apie gydymą sako, kad geria olanzapiną, kad anksčiau švirkštė, gal 30 ampulių, „Rispolept Consta“, paskutinį kartą rugpjūčio pradžioje, bet neteisingai pasako dabartinį mėnesį – tai lapkritis, tai gruodis, galiausiai pasako, kad spalio. Žino, kad antradienis, dieną taip pat pasako teisingai. Žino, kad yra Vilniuje, psichiatrijos ligoninėje. Pasirašant informacijos teikimo lapą, sutikimo lapą gydytis – reaguoja nepatikliai, nenorinti ilgai būti ligoninėje, esanti sveika, čia atsiuntė tėvai, bet pasirašė, nors metus parašė neteisingai – „200018“,

„20018“, perklausus – kartoja tą patį, prašė pasakyti mėnesį ir dieną.

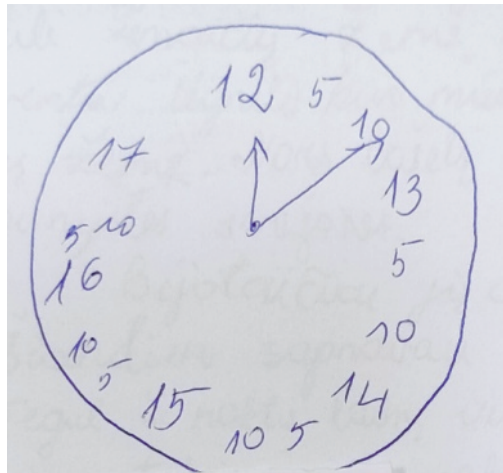
Somatinė ir neurologinė būklė: pacientė sujaudinta, nuolat juda lovoje, gulėdama sukasi aplink savo ašį, bet neiškrenta. Pacientei kalbant, stebimi trumpi, nevalingi veido viršutinio ir vidurinio aukštų stereotipiniai raumenų susitraukinėjimai (suraukia nosį, užsimerkia), kartais vokalizacijos, liežuvio impersistencija. Veide stebimos asimetriškos raukšlės, grimasos be orofacialinių diskinezijų. Stebimi nepertraukiami generalizuoti greiti, neritmiški, nevalingi, sukamieji, manieringi, stereotipiški distoniniai-hiperkineziniai galūnių ir liemens raumenų judesiai. Čiuopiant raumenis, visų galūnių raumenų tonusas – didelis, o bandant lankstyti galūnes, neatsipalaiduoja, lenkia jas pati. Veido ir kūno judesiai išnyksta, nukreipus dėmesį į užduotį, o padaugėja emociškai susijaudinus. Pacientė nurodo nežymią hipesteziją kairėje kojoje (ne pagal dermatomus). Refleksai rankose – simetriški, kojose – dešinėje > kairėje. Eina manieringai, mojuoja rankomis, kartais paeina ant pirštų. Kairė koja einant rotuota į vidų, pirštai išskėsti. Lankstant po vaikščiojimo kairės rankos, kairės kojos ir pėdos tonusai yra didesni, o pagulėjus sumažėja.

Bendras kraujo, biocheminis kraujo ir bendras šlapimo tyrimai buvo be žymesnių pataloginių pokyčių. Atliktas Cu ( mol/l) koncentracijos serume tyrimas parodė jo sumažėjimą – 11,02 mol/l (norma moterims 12,6–24,4 mol/l). Galvos smegenų kompiuterinės tomografijos (KT) tyrime židinių pakitimų galvos smegenyse nestebėta, abipus frontotemporaliai simetrinės atrofijos. Elektroencefalografijos (EEG) tyrimas parodė bendrinius galvos smegenų bioelektrinio aktyvumo nedidelius pakitimus.

Iš pradžių įtarta, kad pacientė serga distonija, tačiau po trečios neurologo konsultacijos padaryta išvada, kad vyrauja sunkiai klasifikuojami netvarkingi judesiai, ir toliau diferencijuota tarp psichogeninės kilmės judesių, neuro-metabolinių kaupimo ligų (Vilsono ligos, geležies kaupimo ligos, neuroakantocitozės) ir neuroleptikų sukeltų hiperkinezijų. Įvertinus ligos anamnezę, objektyvaus ištyrimo duomenis ir instrumentinių tyrimų duomenis, patvirtinta diagnozė – vaistų sukelta distonija (G24.0), t. y. ilgalaikio antipsichotikų vartojimo sukelta vėlyvoji (tardvinė) diskinezija.

Taikytas gydymas: paranoidinės šizofrenijos simptomams gydyti skirtas olanzapinas, dozė titruota iki 15 mg per parą. Dirglumui ir raumenų įtampai mažinti – klonazepamo 4 mg per parą, vėliau 3 mg per parą. Arteriniam kraujo spaudimui ir tachikardijai mažinti skirta metoprololio 50 mg per parą. Vėlyvosios diskinezijos judesiams gydyti paskirta tetrabenazino 12,5 mg per parą, dozė titruota iki 50 mg per parą. Taip pat taikyta užimtumo terapija.

Stebėjimo išvados: pacientė buvo apatiška, nesidomėjo aplinka, neužsiminėjo jokia veikla, dažniausiai gulėdavo lovoje. Nenoromis, paraginta, trumpai pabūdavo skyriaus užsiėmimuose, tik raginama nusiprausdavo. Buvo įsitempusi, baikšti, netvarkinga, susivėlus, nukramtytais nagais, stebėta ryški hiperhidrozė (gausus prakaitavimas). Kalbėjo vaikiška intonacija, neprasmingai, padrikai, trum-



1 pav. Pacientės pieštas laikrodis

pais sakiniiais, pavieniais žodžiais atsakydama į klausimus. Pokalbio su gydytojų konsultacine komisija (GKK) metu buvo paprašyta nupiešti laikrodį – skaičiai buvo išdėstyti netvarkingai (1, 2 pav.).

Gydant, kraujospūdis normalizavosi, tachikardija kartojojosi rečiau. Po tetrabenazino paskyrimo, kaip ir tikėtasi, pacientės būklė akivaizdžiai palapsniui gerėjo: eisena tapo natūralesnė, pokalbio metu sėdėjo ramiau, būdingi judesiai išnyko, raumenų tonusas galūnėse tapo normalus, pradėjo nykti raukšlės kakoje – nebeliko veidą perkreipiančių grimasų, nebeprakaitavo. Stebėtos gyvesnės emocijos, nuotaika „nei gera, nei bloga“. Pacientės dirglumas išnyko, pradėjo kalbėti rišliai atsakydama į klausimus, pripažino būsenos pagerėjimą. Išliko hipobuliška, apatiška, nuolat reikėjo raginti eiti pasivaikščioti, daugiausia gulėjo palatoje ir paraginus minimaliai veiklai – beveik visada atsisakydavo, o ėmusi veiklos – greitai ją nutraukdavo. Skyriuje priaugo apie 6 kg. Pozityvių ir negatyvių simptomų skalės (PANSS) įvertis gydant sumažėjo nuo 110 iki 91 balo.

Toliau rekomenduota reguliariai lankytis pas apylinkės psichiatrą dėl būklės stebėjimo, vartoti paskirtus vaistus: olanzapino 15 mg per parą, klonazepamo 2 mg per parą, tetrabenazino 50 mg per parą, pailginto atpalaidavimo metoprololio 23,75 mg per parą.



2 pav. Pacientės piešiniai

## II klinikinis atvejis

55 metų pacientė 2019 m. hospitalizuota ir gydyta RVPL 29 dienas. Atvyko su psichiatro siuntimu dėl nevalingų judesių, lydima dukters. Ši pacientė RVPL gydyta 8 kartus, pirma hospitalizacija 1982 m., kai pacientei buvo 18 m., dėl ūmios psichozės su nuodijimo, santykio, nuostolio, neištikimybės kliesiais, ryškiai neadekvačiu ir aplinkiniams pavojingu elgesiu. 5 kartus gydyta priverstinai teismo nutartimi. Gydyta haloperidoliu, diazepamu, zuklopentiksoliu, triheksifenidilio hidrochloridu. Paskutinį kartą hospitalizuota 2009 m., diagnozuotas kliesesinis sutrikimas (F22.0). Po šios hospitalizacijos kas 3 mėnesius lankėsi Psichikos sveikatos centre (PSC) ir reguliariai vartojo šiuos vaistus: haloperidolio dekanooato injekcijas – 70,52 mg kas dvi savaites, cisordinolio 30 mg per parą, triheksifenidilio 6 mg per parą, mirtazapino (dozė nežinoma). Pacientė gyvena viena, turi dukrą. Nustatytas 30 % darbingumo lygis. Pastaruoju metu namuose nieko neveikdavo, išskyrus šuns vedžiojimą, gulėdavo lovoje, nenorėdavo tvarkytis, skundžiasi niūria nuotaika, apetito praradimu, kad niekas nedomina. Dukters teigimu, kadaise buvę nuodijimo, santykio, nuostolio ir neištikimybės kliesiai jau apie 10 metų dezaktualizavęsi, o agresyvaus ar neadekvaus elgesio pasireiškimų nestebėjo. Anamnezės duomenimis, prieš 7 metus stebėti neurolepsinio sindromo simptomai – kaklo rigidiškumas, konsultavosi su neurologais ir buvo gydyta botulino injekcijomis, tačiau efekto nebuvo. Vėliau atsirado akatizija, rankų diskinezijos. Pati pacientė nebe norėjo koreguoti gydymo, konsultuotis su specialistais. Būklė pastaruoju metu nuolat blogėjo. Pastaruosius metus nevalingi judesiai stiprėjo, plito, apėmė rankas ir liemenį. Dėl šių judesių pacientė negalinti išsėdėti, nuolat muistosi, judesiai susilpnėja atsigulus. 3 sav. iki šios hospitalizacijos patyrė kolapsą ir buvo konsultuota neurologo. Atliktas galvos smegenų KT tyrimas – ūmi neurologinė patologija atmesta ir išsiaiškinta, kad prieš šį alpimo epizodą pacientė kelias dienas nieko nevalgė, nes neturėjo apetito. Šios konsultacijos metu pacientė buvo nukreipta į RVPL.

Psichinė būklė: Sklinda nešvaros kvapas. Kontaktas apsinkintas dėl gausių, išplitusių nevalingų judesių, dažnai lošiasi, sukasi liemeniu, ištiesia ir sulenkia rankas, judina kojas, suka kaklą (daugiau į kairę pusę), atlošia galvą. Stebima daug veido grimasų, kalba mikčiodama. Emocijos – neadekvačios, viso pokalbio metu veide sustingusi šypsena. Mąstymas – nuskurdęs, atsakinėja trumpomis frazėmis, pokalbio nepalaiko, aspontaniška. Pacientė išsako paralogiškų minčių: bijojusi gultis į ligoninę, nes čia ją išgydys, bet mano serganti „nervų sistemos sutrikimu“, todėl visus 10 metų nuosekliai vartojo vaistus, dėl kurių pasireiškę judesių sutrikimai. Santykiai su dukra esantys geri, anksčiau dukra „buvusi bloga“, negrįždavo nakvoti, laiką leisdavusi su vyrais, „blogai elgdavosi“, daugiau detalizuoti atsako, tampa gynybiška. Aktyviai skundžiasi tik judesių sutrikimu, tikslingai teiraujantis pasako, kad nieko nesinori, niekas neįdomu, vyrauja liūdna nuotaika, blogas apetitas, kartais visai nevalganti. Suicidines min-

tis neigia. Suvokimo sutrikimus neigia, iš elgesio neįtaria.

Somatinė ir neurologinė būklė: AKS – 160/100 mmHg, ŠSD – 76 k./min. Oda – prakaituota. Stebimi išplitę nevalingi choreoatetoidiniai judesiai (veido raumenų, kaklo, liemens, abiejų rankų, kiek asimetriškai, daugiau išreikšta kairėje). Pokalbio metu pasiskundžia, kad „sutraukė šlaunies raumenis“, pradėjo masažuoti rankomis. Grubus ištiestų rankų tremoras. Sausgyslių refleksai – simetriški, išgaunami abipus, patologiinių refleksų nestebima. Parezių, jutimų sutrikimų nėra, veidinių nervų funkcija nesutrikusi. Nevalingi judesiai ryškesni sėdint, kiek mažesni stovint ar atsigulus. Vidaus organų sistemos – be ūmios patologijos požymių. Rijimo sutrikimų, springimų nėra.

Laboratoriniai tyrimai – be žymesnių nukrypimų.

Įvertinus pacientės psichopatologiją – anamnezėje daug kliesesių, stebimi išreikšti mąstymo formos sutrikimai, progresuojanti negatyvi simptomatika, socialinė izoliacija, darbinė dezadaptacija, ligos eiga labiau būdinga paranoidinei šizofrenijai, todėl diagnozuojama paranoidinė šizofrenija (F20.0). Taip pat pastaruosius kelerius metus pasireiškė vėlyvosios diskinezijos reiškiniai (daug metų buvo gydoma dviejų klasikinių antipsichotikų deriniu), dėl ko diagnozuota vaistų sukelta distonija (G24.0).

Pacientei paskirtas gydymas: paranoidinės šizofrenijos simptomams gydyti – klozapino, dozė laipsniškai titruojant iki 200 mg per parą (atliekant kas savaitę bendrą kraujo tyrimą ir stebint leukocitų kiekį dėl galimo nepageidaujamo reiškinio – leukopenijos). Nerimui mažinti ir raumenims atpalaiduoti skirta klonazepamo iki 2 mg per parą. Diskinezijai kupiruoti – tetrabenazino pagal neurologo rekomendacijas iki 25 mg per parą. Taip pat taikyta užimtumo terapija, individuali psichoterapija, šeimos konsultavimas pacientės priežiūros namuose klausimais.

Stebėjimo išvados: Skyriuje buvo pasyvi, atsiribojusi nuo kitų ligonių, laiką daugiausia leisdavo gulėdama lovoje. Jokia kita veikla neužsiimdavo, tik aktyviai paraginus trumpai sudalyvaudavo užimtumo terapijoje. Veiklą labai ribojo vėlyvosios diskinezijos reiškiniai (choreoatetoidiniai, distoniniai judesių sutrikimai, akatizijos reiškiniai). Pokalbių metu buvo kraštutiniai formali, gynybiškai atsakinėdavo į klausimus apie buvusius psichozinius išgyvenimus, juos vertino nekritiškai. Gydymo metu iš dalies sumažėjo nevalingų judesių amplitudė, galėdavo ramiai pagulėti, savarankiškai pavalgyti, nusiprausti, apsirengti. Labiau žymūs išliko distoniniai judesių sutrikimai (asimetriški, labiau išreikšti kairėje pusėje). Kliesesiai neišryškėjo, su aplankyti atvykusia dukra bendravo ramiai, be priešiško. Išliko blausių, adekvatumo stokojančių emocijų, skurdaus mąstymo, hipobuliška, tekdavo paraginti laikytis higienos. Stebima išreikšta negatyvi simptomatika emocijų, valios, mąstymo sferose, žymus asmenybės defektas. Gydymą toleravo gerai, išskyrus vidutinio intensyvumo hipersalivaciją, kitų šalutinių poveikių nestebėta. Taikytas kraujo monitoringas 1 kartą per savaitę, rodikliai – normalūs, išskyrus nežymų eozinofilų padidėjimą kraujyje.

Išrašant rekomenduota vartoti klozapino 200 mg per parą, tetrabenazino 25 mg per parą, klonazepamo 2 mg per parą. Taip pat tikslinga neurologo konsultacija ambulatoriškai, tęsti kraujo monitoringą 1 kartą per savaitę 14 savaičių po hospitalizacijos ir vėliau 1 kartą per mėnesį dėl klozapino vartojimo.

## APTARIMAS

### Vėlyvoji diskinezija klinikinėje praktikoje

Judėjimo sutrikimai, sukelti dopamino receptorių blokatorių, gali būti laikini arba nuolatiniai, išliekantys net nutraukus vaistus. Praeinantys judėjimo sutrikimai: drebulys, mioklonusas, parkinsonizmas, ūminė distoninė reakcija, ūminė akatizija, piktybinis neurolepsinis sindromas. Išliekantis judėjimo sutrikimas būtų vėlyvasis sindromas (angl. *tardive syndrome*), kuris apima VD ir kitus sutrikimus, tokius kaip parkinsonizmas, eiseno sutrikimai, vėlyvoji distonija, vėlyvoji akatizija ir kt. [2].

Pagal Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovo penktą leidimą (DSM-V), VD apibrėžiama kaip „nevalingi atetoidiniai ar choreiforminiai judesiai (trunkantys mažiausiai kelias savaites), paprastai liežuvio, apatinio veido ir žandikaulio bei galūnių (bet kartais įtraukiant ryklės, diafragmos ar liemens raumenis), atsirandantys kartu su neuroleptikų vartojimu mažiausiai keletą mėnesių“ [10]. Klasikinė VD dažniausiai pasireiškia nevalingais veido raumenų ir liežuvio judesiais ir choreoatetoidiniais liemens bei galūnių judesiais, tačiau egzistuoja ir kitos VD formos, kai nevalingi judesiai pasireiškia įvairiose kūno vietose [11]. Standartinė diskinezijos vertinimo priemonė yra nenormalių nevalingų judesių skalė (angl. *Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS*), vertinanti diskinezinius judesius 7-iose kūno srityse nuo 0 iki 4 balų (0 – nėra, 1 – minimalūs diskineziniai judesiai; 2 – lengvi diskineziniai judesiai; 3 – vidutinio sunkumo diskineziniai judesiai; 4 – sunkūs diskineziniai judesiai) [3, 12]. VD diagnozuoti galima, kai išpildomi 3 Schooler-Kane kriterijai: pirmas – mažiausiai 3 mėnesius vartojami dopaminą blokuojantys vaistai, antras – vidutinio sunkumo diskineziniai judesiai pagal AIMS – vienoje kūno srityje arba lengvi diskineziniai judesiai pagal AIMS – keliuose kūno srityse, trečias – kitų nevalingų judesių priežasčių atmetimas [13].

Veiksniai, didinantys riziką susirgti VD, yra vyresnis amžius, moteriška lytis, baltaodžių ar afroamerikiečių rasė, ilgesnė ligos trukmė, pažintinių funkcijų pablogėjimas, šizofrenija, nuotaikos sutrikimai [14].

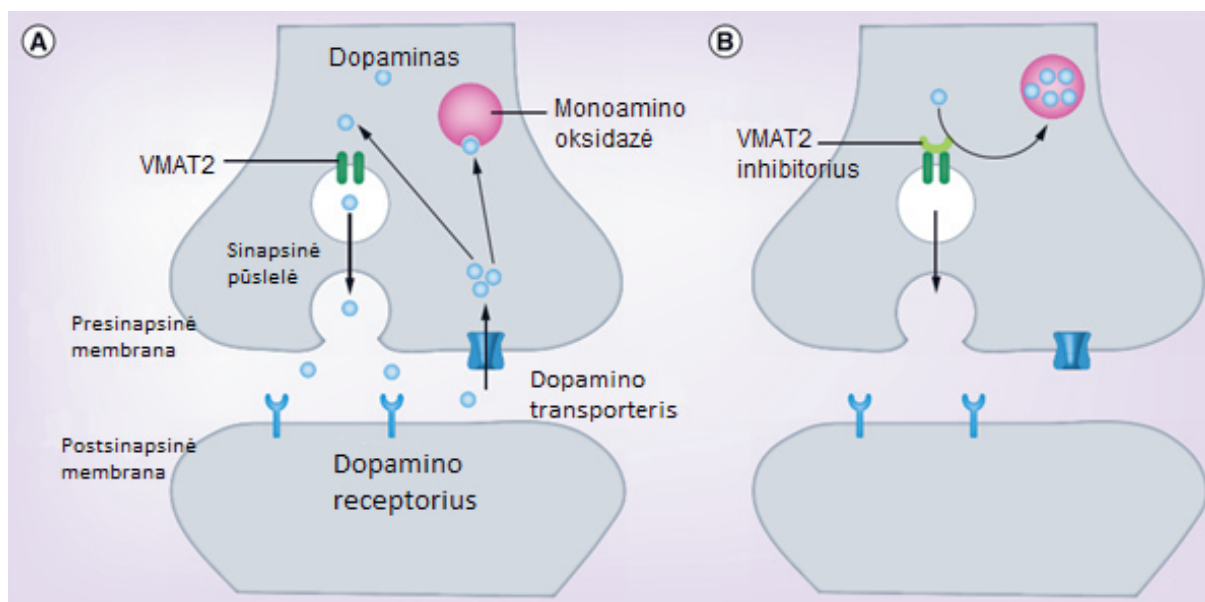
### Etiologija

VD paplitimas yra didesnis, nei įprastai suvokiama. Nuo tada, kai klinikinėje praktikoje pradėti naudoti antros kartos antipsichotikai, paskelbta nemažai publikacijų apie VD dažnį ir paplitimą. Naujausi duomenys rodo, kad VD dažnis, naudojant antros kartos antipsichotikus, yra didesnis

nei buvo pranešta anksčiau [15]. Neseniai atliktoje metaanalizėje nustatyta, kad VD paplitimas tarp pacientų, gydomų bet kokiais antipsichoziniais vaistais, yra 25,3 % [4]. Correll ir Shenk atliktoje apžvalgoje buvo 12 tyrimų, paskelbtų 2004–2008 m., kuriuose dalyvavo 30 129 pacientai. Šis tyrimas parodė, kad metinis VD dažnis, vartojant pirmos kartos antipsichozinius vaistus, – 5,5 %, o vartojant antros kartos antipsichozinius vaistus – 3,9 % [16]. Atliktoje metaanalizėje, sudarytoje iš 41 tyrimo, kurioje dalyvavo daugiau nei 11 000 pacientų, kurių vidutinis amžius – 43 metai, bendras VD paplitimas imtyje buvo 25 %. VD dažnis buvo mažesnis tarp pacientų, vartojančių antros kartos antipsichotikus, palyginti su pacientais, vartojančiais pirmos kartos antipsichotikus, – atitinkamai 21 % ir 30 %. Nedidelė dalis pacientų, kurie esamuoju laiku vartojo antros kartos antipsichotikus be ankstesnio pirmos kartos antipsichotikų vartojimo, paplitimas buvo tik 7,2 % [4]. Atipinių antipsichotikų vartojimas siejamas su mažesne VD rizika, tačiau visi antipsichotikai, veikiantys kaip DRB, gali sukelti VD [17]. Tai aiškinama mažesniu atipinių antipsichotikų afinitetu, lyginant su tipiniais antipsichotikais, dryžuotojo kūno nugarinėje dalyje esantiems dopamino D2 receptoriams, taip pat antagonistiniu poveikiu serotonino 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptoriams ir trumpesniu prisijungimo prie D2 receptorių laikotarpiu, t. y. 12–24 valandos, lyginant su kelių dienų atipinių antipsichotikų atveju [17, 18].

### Patofiziologija

VD patofiziologijoje trūksta visuotinai pripažintos teorijos. Nors buvo pasiūlyta daugybė teorijų su didele paaiškinamąja verte, tikslus VD mechanizmas nėra suprastas [1]. Dopamino blokada yra pagrindinis žinomas VD sukkeliantis veiksnys, tačiau yra daugiau faktorių, kurie daro įtaką VD išsivystymui. Manoma, kad VD pasireiškia dėl motorinių neuronų nigrostriatiniame take pažeidimo [19]. Siūlomos hipotezės apima ilgesnį postsinapsinių dopamino receptorių blokavimą, sukeltą padidėjusį dopamino receptorių jautrumą, gama amino sviesto rūgšties (GABA) išsekimą, cholinerginį trūkumą, oksidacinį stresą, pakitusį sinapsinį plastiškumą, neurotoksiškumą ir ydingą neuroadaptyvų signalizavimą [20]. Naujausiais duomenimis, svarstant įvairias VD patofiziologijos teorijas, galima įtarti, kad VD gali atsirasti dėl presinapsinių, sinapsinių ir postsinapsinių pokyčių derinio. Dažniausiai literatūroje sutinkama teorija aiškina, kad lėtinė dopamino D2 receptorių blokada sukelia kompensacinį postsinapsinių dopamino receptorių jautrumą dėl padidėjusio dopamino receptorių skaičiaus ir (ar) reagavimo. Yra aiškių įrodymų, kad padaugėja postsinapsinių dopamino D2 receptorių, nors nėra įrodymų, kad padidėja šių receptorių jautrumas [21]. Taigi ši teorija reprezentuoja būtent postsinapsinių dopamino receptorių pokyčius. Taip pat manoma, kad padidėja ir pačių sinapsių skaičius dopaminerginėje sistemoje. Tai įrodyta stebint padidėjusius dendritinius spyglius ir „perforuotas sinapses“, kurios yra laikomos raidos arba plastiškumo pirmtakais naujoms sinapsėms. Didėjant sinapsių



3 pav. VMAT2 inhibitorių veikimo mechanizmas sinapsiniame plyšyje [22]

skaičiui, padidėja dopamino signalo stiprumas, kuris vis dėlto būna nuslopintas dėl vykdomos dopamino receptorių blokados, kai skiriami DRB. Kalbant apie presinapsinius pokyčius, esant didelei postsinapsinei D2 blokadii sinapsėje, gali būti nesurišto dopamino, kuris dėl padidėjusios dopamino reabsorbcijos gali lemti kiekybinį presinapsinį padidėjimą [21]. Šis presinapsinis mechanizmas yra tiesiogiai sprendžiamas šiuo metu turimais vezikulinių monoamino transporterių 2 (angl. *Vesicular Monoamine Transporter 2*, VMAT2) inhibitoriais. Tai gali paaiškinti jų terapinį poveikį, net kai postsinapsinė D2 blokada nesugeba užblokuoti diskinezinių judesių (3 pav.) [22]. Taigi, turint omeny tokių aiškinimo modelį, kad VD atsiranda dėl kelių skirtingų, bet susijusių procesų, galima numanyti, jog viena intervencija negali užtikrinti visiškos remisijos.

## Gydymas

Siekiant sumažinti VD riziką, labai svarbu kruopščiai atrinkti pacientus, kurie bus gydomi DRB. Nors gali būti sunku visiškai neskirti antipsichozinių vaistų, gydant pacientus, patiriančius psichozę, reikia apsvaistyti skirti vaistus, kurie kelia mažesnę VD išsivystymo riziką. Taip pat svarbu vaistus pradėti vartoti mažomis dozėmis, kruopščiai juos titruojant. Ilgalaikis DRB vartojimas turėtų būti ribotas, o pacientus, kurie gydomi DRB, reikia stebėti dėl ankstyvų VD požymių [17]. Visgi, jei įmanoma, aki-vaizdus sprendimas yra nutraukti VD sukėlusius DRB, tačiau, staiga nutraukus vartoti vaistą, gali atsirasti nutraukimo simptomų, sustiprinančių VD [23]. Taigi, prieš pradėdant vartoti antipsichotikus ar kitus VD sukėliusius vaistus, gydytojais pirmiausia turėtų su pacientais aptarti galimą riziką ir paskirti vaistus mažiausia įmanoma doze bei turinčius mažiausią tikimybę sukelti VD.

Vienas iš sunkumų, gydant VD, yra poreikis tęsti tuos pačius vaistus, kurie ir sukėlė VD. Ko gero, pacientas mėliau gyventų su VD simptomais, jei jos kaltininkas antipsi-

chotikas tuo pačiu metu kontroliuotų pozityvius šizofrenijos simptomus. 2017 m. rekomendacijų siūloma bendra VD valdymo strategija būtų palaipsniui pakeisti pirmos kartos antipsichotikus į antros kartos antipsichotiką – olanzapiną, kvetiapiną, risperidoną (išskyrus klozapiną), ir nutraukti bet kokius anticholinerginius vaistus. Svarbu paminėti, kad, staiga nutraukus antipsichotikų skyrimą, VD gali sustiprėti. Jei VD nepagerėja, bandoma pereiti prie kito antros kartos antipsichozinio vaisto (išskyrus klozapiną), o jei ir tai nepavyksta, rekomenduotina pereiti prie klozapino [5]. Nors kiti šaltiniai klozapiną išskiria kaip pirmo pasirinkimo antipsichotiką, gydant VD ir esant poreikiui tęsti antipsichozinių vaistų vartojimą, įrodymai dėl jo pranašumo yra nepakankami [1, 24]. Jei, optimizavus gydymą antipsichoziniais vaistais, VD išlieka didele problema, reikėtų apsvaistyti papildomus specifinius vaistus. Yra daug duomenų apie klinikiniuose tyrimuose nagrinėjamus vaistus, skirtus gydyti VD. Beveik visose šių tyrimų apžvalgose ir metaanalizėse padaryta išvada, kad daugumos šių vaistų veiksmingumo įrodymai išlieka preliminarūs ir nepakankami. Nors dauguma vaistų ir nepažinti efektyviais dėl duomenų trūkumo, kai kurie jų visgi gali būti veiksmingi daliai pacientų, sergančių VD, tad būtų tikslinga atlikti išsamesnius tyrimus [25].

## VMAT inhibitoriai

Tarp perspektyviausių būdų VD gydyti yra VMAT inhibitoriai. Šių receptorių slopinimas sukelia selektyvų, grįžtamąjį monoaminų išsekimą terminaliniuose nervuose [1]. Devintojo dešimtmečio viduryje tapo aišku, kad integruoti membranos transporteriai yra būtini neuromediatoriams kaupti sinapsinėse presinapsinių neuronų pūslelėse [26]. Šis atradimas leido apibūdinti kelis vezikulinius transporterius, įskaitant specifinius acetilcholinui arba monoaminams, tokiems kaip dopaminas, serotoninas, noradrenalinas, adrenalinas ir histaminas [27]. Buvo nustatyta, kad VMAT egzistuoja dviejose izoformose (VMAT1 ir

VMAT2), kurių pasiskirstymas skiriasi: VMAT1 daugiausia ekspresuojamas periferinėje nervų sistemoje, o VMAT2 – daugiausia monoaminerginėse CNS ląstelėse [28].

### Tetrabenazinas

Tetrabenazinas yra VMAT2 inhibitorius, 2008 m. patvirtintas Hantingtono ligai gydyti [29]. Tetrabenazinas buvo sukurtas 1950-aisiais kaip antipsichozinis preparatas, pagrįstas *in vivo* tyrimais [30]. Pirmasis VD tyrimas su tetrabenazinu buvo paskelbtas 1972 m. [31]. Nuo to laiko buvo paskelbta daugybė tyrimų, įskaitant atvejų ir jų serijų aprašymus, perspektyvinius tyrimus. Nors sunku palyginti tyrimo rezultatus dėl didelių dizaino ir rezultatų skirtumų, didžioji dauguma parodė statistiškai ir kliniškai reikšmingą VD simptomų pagerėjimą 25–100 % tirtų pacientų, rezultatai svyravo nuo simptomų sunkumo sumažėjimo iki visiškos remisijos [29].

Tetrabenazino metabolitai yra stiprūs selektyvūs VMAT2 inhibitoriai, todėl sumažina presinapsinį dopamino kaupimąsi ir išsiskyrimą. Presinapsinius monoaminus metabolizuoja monoamino oksidazė (MAO), dėl ko išsenka monoaminų, ypač dopamino, sinapsinis susikaupimas. Taigi tetrabenazinas daugiausia veikia kaip vaistas, mažinantis dopamino koncentraciją sinapsiniame plyšyje. Tetrabenazino sukeliama šalutiniai poveikiai gali būti parkinsonizmas, depresija, akatizija ir mieguistumas. Kadangi VD pasireiškia pacientams, kurie jau turi psichiatrinių ligų anamnezėje, ypač nerimaujama dėl galimos depresijos rizikos, vartojant tetrabenaziną. Tetrabenazino sukeltą depresiją galima suvaldyti ne tik sumažinant tetrabenazino dozę, bet ir kartu vartojant antidepresantus [17].

Tiriant tetrabenazino metabolizmą, paaiškėjo, kad šis greitai ir ekstensyviai virsta 2 izomerais – -dihidrotetrabenazinu (DH-TBZ) ir -DH-TBZ, kurie pasižymi dideliu afinitetu VMAT2 ir yra farmakologiškai aktyvūs preparatai [32]. Taigi, tetrabenazinas greitai metabolizuojamas, todėl turi būti dažnai vartojamas [33]. -DH-TBZ izomeras metabolizuojamas per citochroma P450 (CYP) 2D6 ir 3A4 į neaktyvius metabolitus, o -DH-TBZ metabolizuojamas tik CYP 2D6. Dėl trumpo DH-TBZ pusinės eliminacijos periodo ir 2D6 polimorfizmų, Hantingtono ligai gydyti tetrabenaziną rekomenduojama vartoti tris kartus per parą ir nustatyti CYP 2D6 genotipus, kad būtų galima nuspėti prastą metabolizaciją, kai viršijama 50 mg per parą dozė. Norint išvengti šių problemų, buvo ištirtos 2 skirtingos farmakologinės strategijos, skirtos sušvelninti tetrabenazino metabolizmą, leisti vartoti dozes vieną kartą per dieną ir pagerinti toleravimą [9]. Taip naujais tyrimais sutelkė dėmesį į du naujus junginius – deutetabenaziną ir valbenaziną, VMAT2 inhibitorius, kurie pasižymi geresniu toleravimu ir ilgesniu pusinės eliminacijos laiku nei tetrabenazinas [34].

### Valbenazinas

Identifikavus didžiausią VMAT2 afinitetą turinčius tetrabenazino izomeras, buvo išvystytas valbenazinas – provaistas, kuris metabolizuojamas į aktyviausius dihidrotetrabenazino izomeras. Valbenazinas buvo sukurtas taip,

kad būtų lėtai metabolizuojamas – mažesnis koncentracijos pikas plazmoje, mažesnis santykis tarp didžiausios ir mažiausios koncentracijų ir mažesnis pasireiškimo kintamumas. Aktyvių metabolitų koncentracijos pikas plazmoje pasiekiamas per 4–10 valandų, o pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 20 valandų, leidžiant dozes vartoti kartą per parą [12].

Šis VMAT2 inhibitorius yra pirmasis FDA patvirtintas vaistas VD gydyti [1]. Neseniai atlikto atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu pastebėta, kad, gydant valbenazinu, statistiškai reikšmingai sumažėjo VD simptomai, priklausomai nuo dozės. Pacientų, gydytų didžiausia eksperimentine paros doze (80 mg per parą), per 6 savaites AIMS balai sumažėjo 3,1, palyginti su 0,1 placebo grupėje. Pranešama, kad vaistas buvo gerai toleruojamas, dažniausiai pasireiškiantys šalutiniai poveikiai buvo mieguistumas, akatizija ir burnos džiūvimas [35]. I klasės 6 savaičių dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo atsitiktinių imčių tyrimo duomenys parodė, kad vartojančiųjų valbenaziną grupėje AIMS balai sumažėjo vidutiniškai 3,6 balo, o 76 % tiriamųjų pasiekė didžiausią leistiną dozę – 75 mg per parą [12]. Kitame I klasės 6 savaičių tyrime (KINECT 3), pagal panašų planą, dalyvavo 234 pacientai, sergantys VD, ir buvo atsitiktinai parinkti vartoti placebo arba nustatytą dozę valbenazino. Valbenazino poveikis reikšmingai sumažino AIMS balus, lyginant su placebo [36]. Gydymas valbenazinu buvo susijęs su mieguistumu, nuovargiu, galvos skausmu, sumažėjusiu apetitu ir galimai pailgėjusiu QT intervalu, tačiau nebuvo duomenų, leidžiančių manyti, kad pacientams, sergantiems šizofrenija, šizoafektiniu sutrikimu ar nuotaikos sutrikimu, pablogėjo depresijos simptomai ar kilo minčių apie savizudybę. Pradinė valbenazino dozė yra 40 mg kartą per parą, jo reikia vengti pacientams, kuriems yra aritmija, susijusi su pailgėjusiu QT intervalu [34].

### Deutetabenazinas

Deuteruota tetrabenazino forma – deutetabenazinas buvo susintetintas, atsižvelgiant į tai, kad, pakeitus tam tikrus vandenilio atomus tetrabenazino molekulėje į jo izotopą deuterį, deutetabenazino molekulės farmakodinamika nesikeičia, bet keičiasi farmakokinetika. Anglies ir deuterio kovalentiniam ryšiui nutraukti reikia 8 kartus daugiau energijos, nei anglies ir vandenilio ryšiui. Taigi susidarę aktyvūs deutetabenazino metabolitai išlaiko afinitetą VMAT2, o vandenilio pakeitimas deuteriu konkrečiose vietose labai sulėtina metabolitų suskaidymą, todėl farmakokinetinis profilis pasižymi ilgesniu metabolitų veikimo laiku ir didesniu aktyvaus vaisto poveikiu. Be to, deutetabenazinas turi mažiau įtakos CYP 2D6 izofermento metabolizuojamiems vaistams, todėl nereikalingas genotipavimas, kuris paprastai yra rekomenduojamas pacientams, vartojantiems daugiau kaip 50 mg tetrabenazino per parą [22]. Tai yra antras FDA patvirtintas vaistas VD gydyti [37].

Dviejuose I klasės atsitiktinių imčių, dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose buvo įvertintas deutetabenazino poveikis pacientams, sergantiems VD, verti-

nant AIMS pokytį [38, 39]. Abiejuose tyrimuose buvo leista tęsti vaistus nuo psichozės. Pirmajame tyrime buvo lyginamas deutetrabenzinas ir placebo 117 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia VD. Tiriamiesiems buvo atsitiktinai paskirtas 12 savaičių gydymas deutetrabenzinu arba placebo [38]. Pacientams, sergantiems VD ir vartojantiems deutetrabenziną, AIMS balai sumažėjo reikšmingai, palyginti su tais, kurie vartojo placebo. Kitas III fazės Europos ir JAV daugiacentris, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas vertino deutetrabenzino veiksmingumą, vartojant fiksuotas skirtingas dozes. 298 pacientams, sergantiems VD, stebėti reikšmingi AIMS balų sumažėjimai, palyginti su placebo [39]. Abiejuose tyrimuose deutetrabenzinas buvo gerai toleruojamas, tarp tiriamųjų grupių buvo panašios nepageidaujamos reakcijos. Deutetrabenzino III fazės rezultatai parodė sumažėjusį depresijos, mieguistumo ir akatizijos lygį, palyginti su tetrabenzino tyrimų rezultatais. Pradinė deutetrabenzino dozė yra 6 mg kartą per parą [34]. Deutetrabenzinas kontraindikuotinas vartoti pacientams, kurie turi polinkį savizudybei, serga negydyta depresija, turi kepenų funkcijos sutrikimų ar vartoja monoaminooksidazės inhibitorius [34].

Remiantis dviem I klasės tyrimais, tiek deutetrabenzinas, tiek valbenazinas yra veiksmingi gydant VD (A lygis). Pacientams, kurie neturi galimybės gauti deutetrabenzino ar valbenazino, reikėtų galvoti apie tetrabenziną. Tetrabenzino rekomendacija yra C lygio, kas rodo, kad jis gali būti veiksmingas gydant VD [34]. Tetrabenzinas yra registruotas Lietuvos Respublikos vaistinių preparatų registre, o deutetrabenzinas ir valbenazinas – ne. Lietuvoje tetrabenzino vaistinio preparato pavadinimas yra „Tetmodis“, gamintojas – „Orpha-Devel Handels und Vertriebs“. Vienoje tabletėje yra 25 mg, pakuotėje – 112 tablečių, šis vaistas šiuo metu kompensuojamas 100 % tik Hantingtono ligai gydyti [40].

#### Amantadinas

Iš pradžių patvirtintas kaip antivirusinis vaistas, amantadinas yra NMDA (N-metil-D-asparto rūgštis) receptorių blokatorius, turintis JAV maisto ir vaistų administracijos (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) patvirtinimą Parkinsono ligai gydyti. Manoma, kad jis veikia sužadina muosius glutamaterginius takus blyškiojo kamuolio (*globus pallidus*) srityje, kurie reguliuoja judesius [1]. Apie galimą amantadino naudą, gydant VD, pirmą kartą pranešta 1971 m. Vienintelis tyrimas, atliktas per pastarąjį dešimtmetį, buvo placebo kontroliuojamas, dvigubai aklas, kryžminis tyrimas, kuriame dalyvavo 22 pacientai, vartojantys amantadiną kartu su antipsichotikais. Po dviejų savaičių gydymo buvo pastebėtas 21,81 % pagerėjimas vartojant amantadiną pagal AIMS, palyginti su placebo [41].

#### Ginkmedžio lapų ekstraktas

Ginkmedžio lapų ekstraktas yra antioksidantas, pasižymintis savybe neutralizuoti laisvuosius radikalus. 12 savaičių dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu tirtas ginkmedžio lapų ekstrakto poveikis šizofrenija ir VD sergantiems pacientams. 51 % pacientų, vartojusių ginkmedžio lapų ekstraktą, sumažėjo AIMS balai, palyginti

su 5 % pacientų, vartojusių antipsichozinius vaistus ir placebo [42]. Atlikus ankstesnio tyrimo metaanalizę kartu su atvirais ir vienpusiais aklais tyrimais, paaiškėjo, kad ginkmedžio lapų ekstraktas kartu su antipsichoziniu gydymu labai sumažino AIMS balus, palyginti su placebo [43].

#### Klonazepamas

GABA-erginiai vaistai teoriškai galėtų palengvinti VD simptomus, padidindami GABA aktyvumą nigrostriatiniame take. Seniai buvo atliktas vienas nedidelis dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kurio metu buvo tiriamas klonazepamas, gydant VD. Po 12 savaičių tyrimo klonazepamu gydytų grupėje diskinezijos simptomai pagerėjo 35 % tiriamųjų. Vėliau šis poveikis buvo prarastas tiems, kurie tęsė atvirąjį tyrimo etapą [44].

#### Propranololis

Propranololis yra beta adrenerginė receptorių antagonistas, vartojamas akatizijai, aukštam kraujospūdžiui, širdies ritmo sutrikimams ir migrenai gydyti. Retrospektyvinis 47 pacientų, sergančių VD, tyrimas, kuris tęsėsi 17 mėnesių po antipsichotikų nutraukimo, parodė, kad maža propranololio dozė šioje pacientų grupėje buvo gerai toleruojama ir 64 % pacientų pastebėjo savo simptomų pagerėjimą [45].

#### Piracetamas ir levetiracetamas

Duomenų, patvirtinančių levetiracetamo vartojimą, gydant VD, nepakanka. Nepaisant to, keli atviri klinikiniai tyrimai ir klinikinių atvejų aprašymai įrodė, kad piracetamas ir jo struktūrinis analogas levetiracetamas pagerina VD simptomus. Paskutinis klinikinis tyrimas apie piracetamą buvo devynių savaičių dvigubai aklas kryžminis tyrimas, paskelbtas 2007 m. Rezultatai parodė, kad pagerėjo 67 % pacientų VD simptomai, kai piracetamas buvo pridėtas prie esamo gydymo nuo psichozės, palyginti su 24 % pacientų, vartojusių placebo [46]. Dėl levetiracetamo iki šiol atliktus tyrimus sudaro daugiausia atvejų aprašymai, atviri tyrimai ir vienas 12 savaičių dvigubai aklas atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas. Jis parodė reikšmingą VD simptomų sumažėjimą, vartojant levetiracetamą, tačiau nebaigusį tyrimo buvo daugiau nei 20 % [47].

#### Kiti vaistai

Iki šiol turimi įrodymai nėra galutiniai, kad būtų galima pateikti konkrečias rekomendacijas dėl klonidino, šakotosios grandinės aminorūgščių, nepakeičiamų riebalų rūgščių, ličio, zolpidemo, MAO-B inhibitorių, -antagonistų, baklofeno, bromokriptino ir katecholaminerginių vaistų vartojimo [1]. Buvo ištirti antioksidantai ir vitaminas E, tačiau gauti prieštaringi duomenys apie jų naudą, gydant VD. Iš pradžių vitaminas E mažų klinikinių atvejų serijoje aprašytas kaip turintis teigiamą efektą VD, tačiau didesnių kontroliuojamų tyrimų metu šios išvados nepavyko pakartoti [17]. Remiantis iki šiol atliktais tyrimais, eikozapentaeno rūgštis (EPA) greičiausiai yra neveiksminga, gydant VD. Tikėtina, kad melatoninas, vartojamas po 10 mg per parą, yra veiksmingas, tačiau įrodymai vėlgi buvo prieštaringi. Kalcio kanalų blokatoriaus nifedipino vartojimo įrodymai taip pat vis dar riboti. Tyrimai apie diltiazemą neparodė jo



kie diskinezijos pagerėjimo, vartojant šį vaistą. Duomenų apie buspirono vartojimą taip pat nepakanka [1, 48].

### Botulino toksino injekcijos

Keliuose klinikinių atvejų aprašymuose ir nedideliuose tyrimuose pastebėtas botulino toksino injekcijų veiksmingumas, gydant VD. Šis gydymas yra ypač naudingas pacientams, turintiems židininę ar segmentinę vėlyvąją distoniją [11].

### Gilioji smegenų stimuliacija

Gilioji smegenų stimuliacija *globus pallidus interna* srityje yra skirta mediciniškai atspariai ir sunkiai VD (C lygio rekomendacija) [34]. Literatūroje aprašyta daugiau kaip 70 giliosios smegenų stimuliacijos *globus pallidus interna* srityje atvejų ir jų serijų, kurių daugelis parodė 50 % ilgalaikį simptomų pagerėjimą pagal standartizuotas vertinimo skales. Efektas pasireiškė iškart arba per 6 mėnesius ir poveikis buvo ilgalaikis [49].

## IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Apibendrinant visus įrodymus, praktinis gydymo algoritmas siūlo pirmiausia nustatyti, ar pacientui reikalingi antipsichoziniai vaistai, po to įvertinti diskinezijos sindromo sunkumą. Gydymas turėtų būti taikomas, kai negalia yra vidutinio sunkumo ar sunki ir trukdo atlikti kasdienes darbus bei yra suprastėjusi gyvenimo kokybė. Pirmiausia reikėtų klasikinius antipsichotikus keisti atipiniais, nutraukti vartoti anticholinerginius vaistus (jei tokie buvo skiriami) ir skirti naujus VMAT2 inhibitorius arba tetrabenaziną (jei deutetrabenazinas ir valbenazinas neprieinami). Kadangi Lietuvoje iš VMAT2 inhibitorių prieinamas tik tetrabenazinas, jis ir buvo skirtas abiem pacientėms aprašytuose klinikiniuose atvejuose. Antro pasirinkimo vaistai būtų klonazepamas ir ginkmedžio lapų ekstraktas, derinami su amantadinu, jei simptomai vis dar kelia nerimą. Gilioji smegenų stimuliacija *globus pallidus interna* srityje turėtų būti paliekama neįveikiamai VD [34]. Norint pateikti patikimas, įrodymais pagrįstas terapines rekomendacijas, reikia atlikti daugiau tyrimų, patikrinti perspektyvių vaistų veiksmingumą kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvautų daugiau pacientų ir būtų vienodesnės sąlygos.

Antipsichotikai plačiai naudojami gydant šizofreniją, bipolinį afektinį sutrikimą, todėl VD išliks klinikine šiuolaikinės psichiatrijos dalimi. Atgimęs susidomėjimas VD paskatino vertingas patofiziologijos ir valdymo mechanizmų išvalgas. Gydant lėtines ir nuolatines psichikos ligas, VD yra problema, kuri akivaizdžiai nėra dingusi ir neturėtų būti pamiršta. Kai ši būklė buvo atpažinta daugiau nei prieš 50 metų, buvo greitai pradėti gydyti skirtų vaistų tyrimai, tačiau darbas vyko lėtai ir duomenų vis dar trūksta. 2017 m. JAV maisto ir vaistų administracija patvirtino pirmuosius du VD vaistus ir tai yra didžiulis postūmis šioje srityje. Kadangi atsiranda vis daugiau informacijos, stengiamasi išsiaiškinti VD priežastis, reikia tikėtis, kad viena dieną pasirodys tikslingesni vaistai, galintys užkirsti kelią šios ligos atsiradimui arba ją pašalinti.

## Literatūra

- Witter DP, Holbert RC, Suryadevara U. Pharmacotherapy for the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(10): 965–72. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1323874>
- Caroff SN, Aggarwal S, Yonan C. Treatment of tardive dyskinesia with tetrabenazine or valbenazine: a systematic review. *J Comp Eff Res* 2017; 7(2): 135–48. <https://doi.org/10.2217/ceer-2017-0065>
- Correll CU, Kane JM, Citrome LL. Epidemiology, prevention, and assessment of tardive dyskinesia and advances in treatment. *J Clin Psychiatry* 2017; 78(8): 1136–47. <https://doi.org/10.4088/JCP.tv17016ah4c>
- Carbon M, Hsieh C-H, Kane JM, Correll CU. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2017; 78(3): e264–78. <https://doi.org/10.4088/JCP.16r10832>
- Citrome L. Clinical management of tardive dyskinesia: five steps to success. *J Neurol Sci* 2017; 383: 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.019>
- Savitt D, Jankovic J. Tardive syndromes. *J Neurol Sci* 2018; 389: 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.005>
- Rosenheck RA. Evaluating the cost-effectiveness of reduced tardive dyskinesia with second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry* 2007; 191(3): 238–45. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.035063>
- Caroff SN, Yeomans K, Lenderking WR, Cutler AJ, Tanner CM, Shalhoub H, et al. RE-KINECT: a prospective study of the presence and healthcare burden of tardive dyskinesia in clinical practice settings. *J Clin Psychopharmacol* 2020; 40(3): 259–68. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001201>
- Meyer JM. Forgotten but not gone: new developments in the understanding and treatment of tardive dyskinesia. *CNS Spectr* 2016; 21(S1): 13–24. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000730>
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013; 947. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2013; 3: tre-03-161-4138-1. <https://doi.org/10.5334/tohm.165>
- O'Brien CF, Jimenez R, Hauser RA, Factor SA, Burke J, Mandri D, et al. NBI-98854, a selective monoamine transport inhibitor for the treatment of tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1681–7. <https://doi.org/10.1002/mds.26330>
- Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(4): 486–7. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290040080014>
- Solmi M, Pigato G, Kane JM, Correll CU. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia. *J Neurol Sci* 2018; 389: 21–7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.012>
- Lerner PP, Miodownik C, Lerner V. Tardive dyskinesia (syndrome): current concept and modern approaches to its management. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 69(6): 321–34. <https://doi.org/10.1111/pcn.12270>
- Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21(2): 151–6. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f53132>

17. Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-induced dyskinesia, part 2: treatment of tardive dyskinesia. *Drugs* 2016; 76(7): 779–87. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0568-1>
18. Walther S, Stegmayer K. [Diagnosis and treatment of motor phenomena in schizophrenia spectrum disorders]. *Ther Umsch* 2018; 75(1): 31–6. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000963>
19. Shireen E. Experimental treatment of antipsychotic-induced movement disorders. *J Exp Pharmacol* 2016; 8: 1–10. <https://doi.org/10.2147/JEP.S63553>
20. Kulkarni SK, Naidu PS. Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: current concepts and future perspectives. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39(1): 19–49. <https://doi.org/10.1358/dot.2003.39.1.799430>
21. Ali Z, Roque A, El-Mallakh RS. A unifying theory for the pathoetiologic mechanism of tardive dyskinesia. *Med Hypotheses* 2020; 140: 109682. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109682>
22. Patel RS, Mansuri Z, Motiwala F, Saeed H, Jannareddy N, Patel H, et al. A systematic review on treatment of tardive dyskinesia with valbenazine and deutetrabenazine. *Ther Adv Psychopharmacol* 2019; 9: 2045125319847882. <https://doi.org/10.1177/2045125319847882>
23. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. Medication-induced tardive dyskinesia: a review and update. *Ochsner J* 2017; 17(2): 162–74.
24. 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; 12: 1215–38. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S133205>
25. Caroff SN. Overcoming barriers to effective management of tardive dyskinesia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 785–94. <https://doi.org/10.2147/NDT.S196541>
26. Scherman D, Weber MJ. Characterization of the vesicular monoamine transporter in cultured rat sympathetic neurons: persistence upon induction of cholinergic phenotypic traits. *Dev Biol* 1987; 119(1): 68–74. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(87\)90207-7](https://doi.org/10.1016/0012-1606(87)90207-7)
27. Erickson JD, Eiden LE, Schäfer MK-H, Weihe E. Reserpine- and tetrabenazine-sensitive transport of <sup>3</sup>H-histamine by the neuronal isoform of the vesicular monoamine transporter. *J Mol Neurosci* 1995; 6(4): 277–87. <https://doi.org/10.1007/BF02736786>
28. Erickson JD, Schafer MK, Bonner TI, Eiden LE, Weihe E. Distinct pharmacological properties and distribution in neurons and endocrine cells of two isoforms of the human vesicular monoamine transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(10): 5166–71. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.10.5166>
29. Kaur N, Kumar P, Jamwal S, Deshmukh R, Gauttam V. Tetrabenazine: spotlight on drug review. *Ann Neurosci* 2016; 23(3): 176–85. <https://doi.org/10.1159/000449184>
30. Quinn GP, Shore PA, Brodie BB. Biochemical and pharmacological studies of Ro 1-9569 (tetrabenazine), a non-indole tranquilizing agent with reserpine-like effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1959; 127(2): 103–9.
31. Kazamatsuri H. Treatment of tardive dyskinesia. I. Clinical efficacy of a dopamine-depleting agent, tetrabenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27(1): 95–9. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1972.01750250081011>
32. Kilbourn MR, Lee LC, Heeg MJ, Jewett DM. Absolute configuration of (+)- -dihydro-tetrabenazine, an active metabolite of tetrabenazine. *Chirality* 1997; 9(1): 59–62. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-636X\(1997\)9:1<59::AID-CHIR11>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-636X(1997)9:1<59::AID-CHIR11>3.0.CO;2-P)
33. Müller T. Valbenazine granted breakthrough drug status for treating tardive dyskinesia. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24(6): 737–42. <https://doi.org/10.1517/13543784.2015.1029573>
34. Bhidayasiri R, Jitkrittadukul O, Friedman JH, Fahn S. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: a systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *J Neurol Sci* 2018; 389: 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.010>
35. Hauser RA, Factor SA, Marder SR, Knesevich MA, Ramirez PM, Jimenez R, et al. KINECT 3: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valbenazine for tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2017; 174(5): 476–84. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16091037>
36. Josiassen RC, Kane JM, Liang GS, Burke J, O'Brien CF. Long-term safety and tolerability of valbenazine (NBI-98854) in subjects with tardive dyskinesia and a diagnosis of schizophrenia or mood disorder. *Psychopharmacol Bull* 2017; 47(3): 61–8.
37. Khorassani F, Luther K, Talreja O. Valbenazine and deutetrabenazine: vesicular monoamine transporter 2 inhibitors for tardive dyskinesia. *Am J Health Syst Pharm* 2020; 77(3): 167–74. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz299>
38. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA, Jimenez-Shahed J, Ondo WG, Jarskog LF, et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia. *Neurology* 2017; 88(21): 2003–10. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003960>
39. Anderson KE, Stamler D, Davis MD, Factor SA, Hauser RA, Isojärvi J, et al. 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; 4(8): 595–604. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30236-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30236-5)
40. VVKT - Vaistai [Internet]. Available from: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications>
41. Pappa S, Tsouli S, Apostolou G, Mavreas V, Konitsiotis S. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33(6): 271–5. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181ffde32>
42. Zhang W-F, Tan Y-L, Zhang X-Y, Chan RCK, Wu H-R, Zhou D-F. Extract of ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(5): 615–21. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05125yel>
43. Zheng W, Xiang Y-Q, Ng C, Ungvari G, Chiu H, Xiang Y-T. Extract of ginkgo biloba for tardive dyskinesia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry* 2016; 49(03): 107–11. <https://doi.org/10.1055/s-0042-102884>
44. Thaker GK, Nguyen JA, Strauss ME, Jacobson R, Kaup BA, Tamminga CA. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy. *Am J Psychiatry* 1990; 147(4): 445–51. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.4.445>
45. Hatcher-Martin JM, Armstrong KA, Scorr LM, Factor SA. Propranolol therapy for tardive dyskinesia: a retrospective examination. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 32: 124–6. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.09.004>
46. Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y, Dwolatzky T, Lerner V. Efficacy of piracetam in the treatment of tardive

- dyskinesia in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(7): 1031–7. <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n0709>
47. Woods SW, Saks JA, Baker CB, Cohen SJ, Tek C. Effects of levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(4): 546–54. <https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0405>
48. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; 81(5): 463–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829d86b6>
49. Morigaki R, Mure H, Kaji R, Nagahiro S, Goto S. Therapeutic perspective on tardive syndrome with special reference to deep brain stimulation. *Front Psychiatry* 2016; 7: 207. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00207>

#### I. Pabarčiūtė, M. Karnickas

### TREATMENT OF TARDIVE DYSKINESIA CAUSED BY LONG-TERM ANTIPSYCHOTIC USE: CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW

#### Summary

*Introduction.* Tardive dyskinesia is a movement disorder that begins with exposure to dopamine receptor-blocking agents for at least a few months. These agents include most of antipsychotics, which are widely used to treat mental illness. This disabling condition will remain a clinical part of modern psychiatry, and the large number of publications on tardive dyskinesia that have appeared in the literature in recent years is a huge step forward in this area.

*Case descriptions.* A 43-year-old woman with paranoid schizophrenia was hospitalized in 2018 due to constant involuntary movements of the whole body, especially expressed for ~2 years. The patient had been taking antipsychotics for about 20 years, the first dyskinetic movements were observed ~10 years ago (various jerks) and described in 2014 (champing). Tardive dyskinesia was diagnosed and the patient was treated with tetrabenazine. The patient's condition in the hospital clearly improved, the stereotypical dystonic-hyperkinetic movements of the limbs and torso and other symptoms disappeared.

Another patient, a 55-year-old woman hospitalized for involuntary movements in 2019, had been regularly taking antipsychotics for delusional disorder for ~10 years. Akathisia and hand dyskinesia appeared ~7 years ago and gradually progressed to choreoathetoid movements of the face, neck, arms, and torso. Paranoid schizophrenia and tardive dyskinesia were diagnosed during hospitalization and treatment with tetrabenazine was initiated. During treatment, the amplitude of involuntary movements partially decreased and the patient became more functional.

*Literature review.* One of the difficulties in treating tardive dyskinesia in psychiatry is the need to continue the antipsychotics that caused the condition. In this case, the best choice would be second-generation atypical antipsychotics. The first-line treatment for tardive dyskinesia is VMAT2 inhibitors – deutetrabenazine, valbenazine; if they are not available – tetrabenazine.

*Conclusions.* In order to provide reliable evidence-based recommendations for the treatment of tardive dyskinesia and to better understand its pathophysiology, genetic predisposition, and therapeutic agents, more studies with larger samples and more uniform conditions are needed.

**Keywords:** tardive dyskinesia, treatment of tardive dyskinesia.

Gauta:  
2020 12 15

Priimta spaudai:  
2021 01 03