Problematika tardivní dyskineze se zaměřením na léčebné možnosti tetrabenazinu

prof. MUDr. Klára Látalová, Ph.D.

Klinika psychiatrie FN Olomouc a LF UP v Olomouci

Širší využívání atypických antipsychotik snížilo výskyt tardivní dyskineze (TD), ale ukazuje se, že TD problémem občas zůstává. Tardivní dyskineze je odolná vůči četným léčebným intervencím. Přesvědčivější léčebné výsledky mají pouze klonazepam, amantadin, extrakt z ginkgo biloby a tetrabenazin. Tardivní dyskineze přetrvává i po vysazení antipsychotik, a co víc, po jejich vysazení se příznaky dyskineze často zvýrazní. Všechna antipsychotika do jisté míry antagonizují dopamin, proto bude jejich používání vždy spojeno s rizikem TD i v moderní psychiatrii. Zájem o možnost cílené léčby TD vyvolaly nové poznatky o genetických rizikových faktorech a patofyziologii.

Klíčová slova: tardivní dyskineze, léčba, antipsychotika, tetrabenazin.

The issue of tardive dyskinesia, focusing on the therapeutic potential of tetrabenazine

Wider use of atypical antipsychotics has reduced the prevalence and incidence of tardive dyskinesia (TD), but TD appears to be a problem at times. Tardive dyskinesia is resistant to numerous treatment interventions. Clonazepam, amantadine, ginkgo biloba extract and tetrabenazine are more convincing results. Tardive dyskinesia persists even after discontinuation of antipsychotics and, moreover, after their discontinuation, signs of dyskinesia are often highlighted. All antipsychotics to some extent antagonize dopamine, therefore their use will always be associated with the risk of TD even in modern psychiatry. Interest in the possibility of targeted TD treatment was raised by new findings on genetic risk factors and pathophysiology.

Key words: tardive dyskinesia, treatment, antipsychotics, tetrabenazine.

Úvod

Tardivní dyskineze (TD) je chronický, polékově navozený extrapyramidový příznak, který pacienta nepříznivě ovlivňuje psychicky i fyzicky a může vést ke ztrátě compliance. Jedná se o abnormální mimovolní pohyb, s rozmanitými klinickými projevy. Predilekčně v orofaciální oblasti můžeme pozorovat „přežvýkávání, špulení“, tzv. příznak chameleonního jazyka, ale zasaženy mohou být v podstatě všechny svalové skupiny těla a klinický obraz může připomínat různé varianty „posluhujících pohybů“, atetoidní, choreatické, semibalistické a jiné poruchy kineze (1, 2). V dnešní době

pozorujeme TD především jako nežádoucí účinek dlouhodobého podávání antipsychotik, nicméně TD mohou trpět i lékově naivní pacienti, zejména ti, u jejichž psychózy je přítomna také afektivní složka (3).

Pohybová onemocnění, která jsou spojena s psychickými poruchami, jsou známa stovky let. Již ve středověkých dílech byly zaznamenány abnormální obličejové pohyby: Jak Kraepelin (4), tak Bleuler (5) rozpoznali u některých psychotických pacientů orofaciální a končetinová pohybová onemocnění. Bleuler (5) přisuzoval abnormální obličejové pohyby u schizofrenie psychologickým faktorům. Chápal je jako skryté

vyjádření pohrdání. Termín tardivní dyskineze se poprvé objevil v roce 1964 v práci Faurbye (1), který zdůraznil orofaciální predominanci ztělesněnou bucco-linguo-masticatorní triádou a vyslovil domněnku o možném vztahu k parkinsonismu. Upozornil na fakt, že symptomy se mohou objevit až po dlouholeté asymptomatické fázi (tardivní) a že pravděpodobnost jejich výskytu může souviset s incizivním efektem antipsychotik. Rozsáhlý souhrn literatury a vlastní zkušenosti s léčbou pozdní dyskineze při dlouhodobé léčbě neuroleptiky našich autorů byl publikován v časopise Československá psychiatrie (6).

Prevalence, rizikové faktory, smysluplné přístupy v terapii z pohledu psychiatra

Výraz dyskineze zahrnuje širokou škálu hyperkinezi s různou etiopatologií i prezentací. Literatuře dominuje iatrogenní dyskineze, protože zahrnuje dvě nejčastěji se vyskytující etiologie: následek léčby levodopou u pacientů s Parkinsonovou chorobou a tardivní dyskinezi, která souvisí s léky snižujícími dopaminovou neurotransmisi (antipsychotika), případně působícími vezikulární depleci (reserpin) (7). Výskyt spontánní dyskineze se odhaduje u celkové populace na 2,8 na 10 000 pacientů. Rizikovými faktory jsou vyšší věk, ženské pohlaví a přítomnost diabetu mellitu (8). Podle údajů z předantipsychotické éry jsou ataky spojeny s rizikem pro vznik spontánní dyskineze, riziko souvisí s věkem. Odhadovaná míra je 4 % u pacientů s první epizodou; 12 % u pacientů mladších 30 let, kteří jsou již nemocní několik let; 25 % u pacientů ve věku 30–50 let a 40 % u pacientů 60 let nebo starších (1). Riziko TD je nejen 3,5krát vyšší u antipsychoticky naivních pacientů se schizofrenií než u kontrol (OR 1,38, 95% CI: 1,06–1,81), ale ve srovnání s kontrolní skupinou je dyskineze významně rozšířena i u nepsychotických příbuzných pacientů. Roli hrají pravděpodobně společné genetické základy pro dopaminovou dysfunkci, které zvyšují riziko psychózy a pohybových poruch (8).

Patofyziologie tardivní dyskineze

Hypotéza nadměrné citlivosti dopaminových receptorů

Tato hypotéza předpokládá, že nigrostriatální systém dopaminových receptorů vyvíjí zvýšenou citlivost na dopamin jako následek chronické blokády dopaminových receptorů pomocí AP1G. Podle této koncepce je TD projevem upregulace D₂ receptoru a supersenzitizace související s chronickou redukcí dopaminergní neurotransmise, která primárně primárně pochází z blokády postsynaptického receptoru. Předpokládalo se, že zvýšená citlivost D₂ receptorů vyvolá hyperkinezi. Tento model byl podpořen animálními studiemi, nicméně u lidí neexistují žádná přímá data podporující tuto hypotézu. Navíc údaje získané na zvířatech ukazují, že tyto jevy se vyskytují velmi

rychle po expozici léčiva v rozporu s klinickým průběhem TD u člověka a jsou rychle reverzibilní po vysazení antagonistů dopaminu, což naznačuje, že perzistentní formy TD u lidí mohou mít odlišné mechanismy (9).

Hypotéza blokády serotoninu

Tato v minulosti populární hypotéza vychází z faktu, že AP2G blokují kromě D₂ receptorů také serotoninové receptory 2A (5-HT_{2A}). Vycházelo se z předpokladu, že serotonin má důležitý vliv na dopamin, inhibuje jeho uvolňování z dopaminergních terminálních axonů v kolísající míře od jedné dráhy k druhé. Výzkumy předpokládaly, že by blokáda 5-HT_{2A} receptorů v těchto drahách mohla zvýšit uvolňování dopaminu. Nicméně tato teorie byla odmítnuta, když další práce odhalily, že práh obsazenosti D₂ receptorů pro antipsychotickou účinnost (v mezolimbické dopaminové dráze) se zdá být přibližně 65 % a práh obsazenosti D₂ receptorů pro vyvolání extrapyramidové symptomatologie (EPS) je kolem 80 % (9, 10).

Hypotéza GABA nedostatečnosti

Možnosti objasnění vzniku TD na základě nízké koncentrace kyseliny gamma-aminomáselné (GABA) v anatomické smyčce řídící hybné funkce byla také věnována značná pozornost. Roli GABA částečně podporují i údaje z klinické praxe. Klinické výzkumy pacientů s TD odhalily trend k poklesu glutamokyselinové dekarboxylázy v mediálním globus pallidus a pokles GABA v mozkomíšním moku. Avšak léčebné pokusy s farmaky zvyšujícími GABA nepřinesly klinicky významné výsledky (10).

Hypotéza strukturálních abnormit

Základní hypotéza tvrdí, že komplexy volných radikálů vznikající při katecholaminovém metabolismu v mozku způsobují buněčná poškození. Pro léčbu TD byl tedy mohl být potenciálně vhodný vitamin E – radikálový scavenger. Klinické studie však předložily vysoce rozporuplné výsledky (10).

Současné hypotézy

Pomocí asociačních studií byly identifikovány lokusy spojené s vývojem, buněčnou signalizací a neuroplasticitou. Tardivní dyskineze je aktuálně chápána jako porucha synaptické plasticity. Tato sjednocující hypotéza sdružuje

výsledky základního výzkumu, genetické nálezy i klinická pozorování, že TD se po vysazení vyvolávajících látek příliš nezlepšuje.

Počátečním projevem expozice antagonistům D₂ receptorů může být receptorová hypersenzitivita, později, sekundárně zhoršuje striatální D₂ blokáda plasticitu glutamatergních synapsí striatálních intemeuronů. Zhoršená plasticita glutamatergních signálů směrem ke kortikálním strukturám má za následek situaci, kdy vysazením antagonistů dopaminu nedosáhneme očekávaného zmírnění příznaků. Tento model nejen naznačuje, že některé strategie založené na glutamátu mohou být účinné v léčbě TD, ale také vysvětluje, proč byla u pacientů s rezistentní TD terapeuticky úspěšná chirurgická pallidotomie nebo hluboká mozkové stimulace globus pallidus (11).

Možnosti léčby

Při terapii TD u psychotických pacientů mají klinici pouze dvě smysluplné možnosti: převod na méně účinné antagonisty dopaminu nebo použití pomocných látek. U pacientů, kteří nejsou primárně psychotičtí (např. pacienti léčení metoclopramidem pro zažívací potíže), se jako nejvíce logické jeví přerušení léčby, ale dlouhodobá data ukazují nízkou míru účinnosti či dokonce zhoršení příznaků, míry remisí byly extrémně nízké (2%) a míra odpovědi na přerušení léčby byla v rozmezí 0–20 % (11). Převod na slabší antagonisty D₂ receptoru, jako je např. quetiapin nebo olanzapin, může být nepraktický (např. pacient vyžaduje vyšší úroveň antagonismu D₂). Údaje, které by ukázaly na možnost reverzibility TD, máme jen při převodu na klozapin (12).

Rozsáhlý přezkum literatury z roku 2013 (13) udává, že farmaka užívaná pro léčbu TD s velmi slabou evidencí jsou tato: acetyazolamid, bromokriptin, baclofen, buspiron, diltiazem, galantamin, kyselina eikosapentaenová, levotiracetam, vitamin E, thiamin, selegilin, melatonin, reserpin, nifedipin, yi-gan san (čínská bylina). Z dalších biologických metod se používá vysazení biperidenu, aplikace botulotoxinu typu A, elektrokonvulzivní terapie a hluboká mozková stimulace globus pallidus (13). Žádný z výše uvedených přístupů nemá dostatečnou evidenci pro podporu těchto postupů, ale ani pro jejich zpochybnění. Dostatečnou evidenci nemá ani převod z AP1G na AP2G. Obzvláště

malá evidence je o vitamínu E. Silnější evidenci mají aminokyseliny s rozvětveným řetězcem, klonazepam, ginkgo biloba, amantadin a tetrabenazin (13,14).

Souhrnem je přítomnost TD důvodem k postupnému převedení pacienta z léčby antipsychotiky první generace (AP1G) na antipsychotikum druhé generace (AP2G) (jiné než klopazin) a přerušení léčby všemi anticholinergními látkami (13). Pokud se TD zlepší, je doporučeno pokračovat terapií AP2G. Pokud TD přetrvává, je další krokem převod na jiné AP2G (opět jiné než klopazin). Pokud TD stále přetrvává, je dalším – tedy třetím krokem převod na klopazin. Pokud TD přetrvává i po výše uvedených krocích, zvažuje se tzv. supresivní terapie, která představuje kombinaci AP1G a AP2G. Jiné léčebné možnosti zahrnují kombinace původní léčby s tetrabenazinem, amantadiem, klonazepamem nebo s výtažkem z ginkgo biloby. Doplňková léčba zahrnuje donepezil, melatonin, vitamin B6 a vitamin E, ovšem výsledky klinických studií nejsou konzistentní (15).

Látky používané v léčbě TD, se kterými byly realizovány pozitivní RCT

Klonazepam

Ve dvojité zaslepené, křížové, 12týdenní placebem kontrolované studii byl klonazepam (průměrná dávka 3,5 mg/den) spojen s 35% zlepšením symptomů dyskineze ($n = 19$), v prodlouženém sledování se po pěti až osmi měsících u pěti pacientů rozvinula tolerance k účinnosti (16).

Amantadin

Publikovány byly také dvě dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie s amantadinem. První zaznamenala 15% zlepšení dyskinez na amantadinu v dávce 300 mg/den. Druhá, překvapivě, 22% snížení dyskinez na dávce 100 mg amantadinu denně (měřeno škálou AIMS-Abnormal Involuntary Movement Score) (17).

Ginkgo biloba

Výtažek z ginkgo biloba (EGb) je antioxidant, který má schopnost zachytávat volné radikály. Standardní extrakt ginkgo biloby (EGb-761) byl

zkoumán ve 2týdenní dvojité slepené, placebem kontrolované studii, ve které byli pacienti trpící schizofrenií a TD náhodně rozřazeni do souboru s 240 mg ($n = 78$) EGb-761 nebo s placebem (18). EGb-761 byl tolerován, studii dokončilo 96,8% pacientů. U pacientů léčených EGb-761 ve srovnání s se skupinou na placebo ($p < 0,0001$) došlo k výrazně většímu poklesu celkového skóre AIMS, přičemž snížení o 30% bylo zaznamenáno u 51,3 % ve skupině s EGb-761, ale pouze u 5,1 % v skupině s placebem (18).

Tetrabenazin

Od šedesátých let 20. století je známo, že TD je důsledkem zvýšené signalizace dopaminu, a to vedlo k hledání látek, které by mohly modulovat neurotransmisi dopaminu bez přímého antagonismu postsynaptických receptorů. Takovou látkou je reserpin, má antipsychotické vlastnosti, má příznivý efekt u pohybových poruch, jako je Huntingtonova nemoc, ale je špatně tolerován pro posturální hypotenzi (19).

Tetrabenazin (TBZ) byl vyvinut v padesátých letech minulého století jako antipsychotikum, u kterého se předpokládaly účinky podobné reserpinu, ale s výrazně nižším ortostatickým rizikem. První studie s TBZ v léčbě TD byla publikována v roce 1972 (20). V Evropě je TBZ k dispozici desítky let. V roce 2008 byl v USA schválen pro léčbu chorey u Huntingtonovy choroby.

Mechanismy, které odlišují vlastnosti reserpinu a TBZ, nebyly dlouho známy. Až objev integračních membránových transportérů, které jsou nezbytné pro „zabalení“ neurotransmiterů do synaptických váčků presynaptických neuronů vedl k charakterizaci vícenásobných vezikulárních transmembrán, včetně těch se specifitou pro acetylcholin, nebo pro monoaminy, jako je dopamin, serotonin, noradrenalin, adrenalin a histamin (21). Tak byly definovány dva vezikulární transportéry monoaminů VMAT1 a VMAT2. Zlepšený profil tolerance TBZ souvisí s tím, že je selektivním a reverzibilním inhibitorem VMAT2, zatímco reserpin je ne-reverzibilní a neselektivní antagonist obou izomerů VMAT.

TBZ je určen k léčbě hyperkinetických pohybových poruch. Doporučená počáteční dávka je 12,5 mg/den jednou až třikrát denně. Dávku lze zvyšovat každý třetí nebo čtvrtý den

o 12,5 mg, dokud není dosaženo optimálního účinku nebo dokud se nedostaví projevy nesnášenlivosti, maximální denní dávka je 200 mg. Tetrabenazin může působit jako inhibitor CYP2D6, a proto může způsobovat nárůst koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6 v plazmě. CYP2D6 je odpovědný za metabolismus a eliminaci přibližně 25 % klinicky užívaných léků (z hlediska léčby psychóz antipsychotika, antidepresiva, antiepileptika, případně blokátory kalciových kanálů). Při dávkách tetrabenazinu nad 50 mg/den je ke zvážení genotypizace CYP 2D6 (22). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří ospalost, parkinsonismus, nespavost a akatie. Celkově je nevýhodou krátký vylučovací poločas vyžadující 2–3 dávky/den) a potenciální lékové interakce.

Nové inhibitory VMAT2

Vzhledem k omezeným možnostem léčby TD byly zkoumány další látky jako alternativy. V roce 2017 schválil Úřad pro kontrolu potravin a léčiv FDA (Food and Drug Administration) dvě nové látky pro léčbu TD: valbenazin a deutetabenazin, ke schválení Evropskými regulačními orgány zatím nedošlo.

Valbenazin je selektivní antagonist VMAT2, je substrátem pro aktivní izomery tetrabenazinu, vyznačuje se pomalou metabolizací, umožňuje podávání jednou denně, nevyžaduje genotypizaci a svoji účinnost prokázal v placebem kontrolovaných studiích (23, 24). Výrobce valbenazinu doporučuje zahájit dávku 40 mg jednou denně s jídlem nebo bez jídla a po jednom týdnu zvýšit dávku na 80 mg jednou denně. Nejčastější nežádoucí reakce je ospalost (11 % vs. 4 % u placeba).

Deutetabenazin je tetrabenazin, u kterého jsou vybrané atomy vodíku substituované deuteriem. Deuterium je stabilní, neradioaktivní, netoxický, přirozeně se vyskytující izotop vodíku a má stejnou velikost a tvar jako atom vodíku, liší se pouze tím, že vytváří asi 8krát silnější chemické vazby. Aktivní metabolity deutetabenazinu se tedy pomaleji rozkládají, a v důsledku není nutná genotypizace pacientů (24).

Dávka deutetabenazinu se stanovuje individuálně pro každého pacienta na základě snížení TD a snášenlivosti. Doporučená počáteční dávka deutetabenazinu pro léčbu TD je

6 mg dvakrát denně podávaná s jídlem, dávka může být zvyšována rychlostí 6mg/týden až do maximální doporučená denní dávky 48 mg. Nejčastější nežádoucí účinky jsou nazofaryngitida a nespavost (4%) (25).

V současnosti je v ČR dostupný pouze tetrabenazin, ale jeho preskripce je omezena na neurologii a schválená indikace jsou hyperkinetické poruchy u Huntingtonovy choroby.

Závěr

Tardivní dyskineze zůstává občasným problémem i v dnešní době. Ke zvýšenému zájmu o účinnější léčbu TD vedly nové poznatky o patofyziologii a možných mechanismech léčby TD. Tardivní dyskineze není řešitelná, podobně jako u jiných extrapyramidových potíží, snížením dávky nebo vysazením antipsychotika, naopak se může horšit. Proto se

jedná o nepříjemnou, zdlouhavou a obtížně řešitelnou komplikaci, která může pacienta sociálně vylučovat, snižovat compliance a přispívat k nelichotivému hodnocení jinak prospěšné psychofarmakologické léčby. Mezi účinné strategie léčby TD jsou řazeny: převod na AP2G, případně klopazepin, a přídatná léčba tetrabenazinem, klonazepamem, amantadinem nebo extraktem z ginkgo biloby.

LITERATURA

1. Faurbye A, Rash PJ, Peterson PB, Branborg G, Pekkenberg G. Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psych Scand* 2003; 40: 10–27.
2. Fenton WS, Wyatt RJ, McGlashan TH. Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psych* 1994; 51: 483–486.
3. Shonecker M. Research diagnosis for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psych* 1982; 39: 486–487.
4. Kraepelin E. *Dementia praecox and Paraphrenia*, Edinburgh, Scotland: E&S Livingstone, 1919.
5. Bleuler E. *Dementia praecox of the Group of Schizophrenia*, New York, NY: International Universities Press, 1950.
6. Češková E, Švestka J, Peška I, et al. Pozdní dyskineze při dlouhodobé léčbě neuroleptiky – souhrn literatury a vlastní zkušenosti s jejich léčbou. *Čs.psychiatrie*, 1990; 86(4): 269–274.
7. Maršálek M. Tardive drug-induced extrapyramidal syndromes. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33(Suppl1): 14–33.
8. Merrill RM, Lyon JL, Maliaco PM. Tardive and spontaneous dyskinesia incidence in the general population, *BMC Psychiatry* 2013; 13: 152–160.
9. Casey DE. Tardive dyskinesia: pathophysiology and animal models. *J Clin Psychiatry*. 2000; 6(Suppl4): S-9.
10. Meyer JM. Forgotten but not gone: new developments in the understanding and treatment of tardive dyskinesia. *CNS Spectrum* 2016; 21: 16–23.

11. Teo JT, Edward MJ, Bhatia K. Tardive dyskinesia caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis. *Mov Disord* 2012; 27(10): 1205–1215.
12. Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA. Tardive dyskinesia: Therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics*. 2014; 11: 166–176.
13. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry*. 2013; 14(1): 2–44.
14. Bhidayuiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2013; 81(5): 463–469.
15. Salem H, Pigott T, Zhang XY, Zeni CP, Teixeira AL. Antipsychotic-induced Tardive dyskinesia: from biological basis to clinical management. *Expert Rev Neurother*. 2017 17(9): 883–894.
16. Thaler GK, Nguyen JA, Strauss ME, et al. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy. *Am J Psychiatr* 1990; 147(4): 445–451.
17. PappaS, Toouli S, Apostolou G, et al. Effects of aman-

- tadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo controlled studies. *Clin Neuropharmacol*. 2010; 33(6): 271–275.
18. Zhang WF, Tan YL, Zhang XY, et al. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(5): 615–621.
19. Kazamauuri H, Chien C, Culic JO. Treatment of tardive dyskinesia. I. Clinical efficacy of a dopamine-depleting agent, tetrabenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27(1): 95–99.
20. Erickson JD, Eiden LE, Scialfa MK, Weihe E. Reserpine-and tetrabenazine-sensitive transport of (3) H- Histamine by the neuronal isoform of the vesicular monoamine transporter. *J Mol Neurosci* 1995; 6(4): 277–287.
21. www.sukl.cz/download/spc/SPC123426.doc (31.7.2017)
22. Mehanna R, Hunter C, Davidson A, Jimecz-Shared J, Janakovic J. Analysis of CYP2D6 genotype and response to tetrabenazine. *Mov Disord* 2013; 28(2): 210–215.
23. Ingrezza (valbenazine): highlights of prescribing information. April 2017. <http://ingrezza.com/HCP/PI>. Accessed June 16, 2017.
24. Meyer JM. Valbenazine for tardive dyskinesia. *Curr Psychiatry*. 2017; 16(5): 40–46.
25. Austedo (deutetabenazine): highlights of prescribing information. August 2017. <https://www.austedo.com/pi>. Accessed September 6, 2017.