

Tardivne diskinezije kod pacijenata na terapiji antipsihoticima

Žana Stanković

XVI Nedelja bolničke kliničke farmakologije
Beograd 28-29 decembar 2024.god.

Sekcija za kliničku farmakologiju “Dr Srđan-Đani Marković”, Srpsko
lekarsko društvo (SLD)



Tardivne diskinezije (TD)

- Tardivne diskinezije (TD) (G24.01) (ICD 10), potencijalno ireverzibilni poremećaj, su "kasno" ili "odloženo" "abnormalno kretanje,,.
- Najčšća manifestacija TD je bukolingvalno-mastikatorni sindrom (lice i jezik).
-
- Ređi tardivni poremećaji kretanja
 - Tardivna distonija (uvijanje i savijanje)
 - Tardivna horea (izgleda kao igra)
 - Tardivni turetizam (izgleda kao Tourette-ov sindrom)
 - Tardivni blefarospazam
 - Tardivni tremor ili mioklonus

Tardivne diskinezije (TD) 2

- Drugi tardivni sindromi
 - Akatizija (uznemirenost)
 - Bol (oralna i genitalna regija)
 - Respiratorne iregularnosti
- Kod 35 % pacijenata je prisutna kombinacij dva ili više tardivnih sindroma.
- Nevoljni pokreti otežavaju govor i uzimanje hrane. Oni su povezani **sa stresom, lošom terapijskom adhirencom, smanjenjem kvaliteta života i stigmom.**

Lekovi koji mogu dovesti do pojave tardivnih diskinezija (TD)

- **Uzroci pojave TD:**
 - Lekovi koji se koriste u lečenju shizofrenije (SCH) i drugih psihoza, kao i bipolarnog poremećaja i drugih psihijatrijskih poremećaja
 - **Antipsihotici prve generacije** (First-generation antipsychotics) (FGA) (fenotijazini, butirofenoni, benzamidi), kao i
 - **Antipsihotici druge generacije** (Second-generation antipsychotics)(SGA) (risperidon, olanzapin, kvetiapin).

Lekovi koji mogu dovesti do pojave tardivnih diskinezija (TD) 2

- Kod primene **SGA** je incidenca TD i jatrogenog parkinsonizma **manja** u odnosu na FGA zbog njihovog **nižeg afiniteta** za dopaminske **D2 receptore** u dorzalnog striatumu, kao i prateće **blokade serotoninskih 5-HT_{2A/2C} receptora**.
- **Antidepresivi:**
 - Triciklični antidepresivi (**TCA**)-amitriptilin, clomipramin, doksepin,
 - Selektivni inhibitori metabolima serotonina (Selective serotonin reuptake inhibitors) (**SSRI**)-fluoksetin i sertraline, kao i modulator serotonina trazodon
 - Ireverzibilni inhibitor mono–amino oksidaze (**MAOI**) fenelzin, kao i selegilin, kada se koristi u kombinaciji sa levodopom

Lekovi koji mogu dovesti do pojave tardivnih diskinezija (TD) 3

- Do pojave TD može dovesti i upotreba
 - litijuma, antiepileptika, kao i drugih lekova,
 - antibiotika, flunarizina i antiemetika (metoklopramida, prochlorperazina)
 - antihistaminika (posebno hidroksizin)
 - antimalarika

Faktori rizika za pojavu tardivnih diskinezija (TD)

- dužina lečenja
- doze lekova
- povreda mozga
- diabetes mellitus
- poremećaji raspoloženja kao i
- demografski činioci (ženski pol i starije osobe)
- TD su povezane sa **polimorfizmima dopamin D3 receptora Ser9Gli** kao i genima **receptora serotonina 2A i 2C**.

Diferencijalna dijagnoza TD

- Horea
- kompleksni parcijalni napadi
- esencijalni tremor
- Tourette-ov sindrom
- Wilsonova bolest i
- Sidenhajmova horea

Epidemiologija tardivnih sindroma

- **Prevalenca** je ~20% kod hronično lečenih pacijenata
- **Incidenca** je ~5% godišnje tokom dugotrajnog tretmana
- **Dužina lečenja** je obično >3 meseca, često godinama
- TD treba da budu prisutne mesec dana posle prekida terapije antipsihoticima

Vezikularni monoaminski transporteri (VMAT)

- Vezikularni monoaminski transporteri (VMAT) su presinaptički intracelularni transmembranski proteini koji imaju ključnu ulogu u pakovanju, skladištenju i oslobađanju dopamina (DA) i drugih monoamina. Inhibicija VMAT2, koji je dominantna izoforma u mozgu, ometa unos i skladištenje DA u presinaptičkim vezikulama, ostavljajući DA da se metaboliše monoamino oksidazom u citoplazmi.
- Rezultirajuće smanjenje koncentracija DA dostupnih za oslobađanje u sinapsi suprotstavlja se povećanoj DA aktivnosti koja sledi nakon produžene blokade DA receptora, i na taj način može umanjiti hiperkinetičke simptome povezane sa TD.

VMAT Inhibitori - Valbenazin

- Tipične **doze** - kapsule od 40, 60 i 80mg, jednom dnevno
- Vreme do „**peak**“ nivoa – 0,5 do 1 h
- Metabolizam u **jetri (CYP3A4)**
- Aktivni **metaboliti** – alfa-HTBZ, bez merljivog afiniteta za vezivanje za DA, serotoninske, adrenergičke i histaminske receptore (CYP26)
- Poluvreme **eliminacije** – 15 do 22h
- Disfunkcija **jetre** – max. doza 40mg.
- Disfunkcija **bubrega** – nije neophodno prilagođavanje doze
- Efekat **hrane** na bioraspoloživost – sa ili bez hrane
- Upotreba u **gerijatrijskoj** populaciji – prilagođavanje doze nije potrebno
- Najčešći **neželjeni efekti** – somnolencija

VMAT Inhibitori-Deutetrabenazin

- Tipične **doze** – tablete od 6,9, ili 12mg
- 12 do 48 mg dnevno, u 2 odvojene doze (IR formuulacija) ili jednom dnevno (XR formulacija)
- Vreme do „**peak**“ nivoa – 3-4h
- Metabolizam u **jetri (CYP 2D6)**
- Aktivni **metaboliti**- (+) alfa- HTBZ, (-) alfa HTBZ, (+) beta HTBZ, (-) beta HTBZ sa varijabilnim afinitetom za postsinaptičke receptore
- Poluvreme **eliminacije**- 9-10h
- Disfunkcija **jetre** –ne savetuje se primena leka.
- Disfunkcija **bubrega**- nema informacija
- Upotreba u **gerijatrijskoj populaciji** –nema dovoljno informacija
- Najčešći **neželjeni efekti**-nazofaringitis
- Deutetrabenazin (IP), 2021

Zaključci

- Najbolja strategija za redukciju TD je **prevencija**, koja podrazumeva primenu
- antipsihotika za **specifine indikacije**,
- najmanje moguće **efektivne doze**
- u **najkraćem mogućem vremenskom periodu**, kao i
- **izbegavanje upotrebe antiholinergika**.
- Redovno **praćenje pacijenata** u cilju otkrivanja incipijentnih znakova TD.

