

氘丁苯那嗪治疗奥氮平所致高龄老年人迟发性运动障碍1例

陶万清, 张瑞萍

云南省滇南中心医院老年医学科, 云南 个旧

收稿日期: 2024年10月26日; 录用日期: 2024年11月19日; 发布日期: 2024年11月28日

摘要

关于氘丁苯那嗪治疗奥氮平引起的高龄老年人迟发性运动障碍的案例报道较为少见。本文特别对这一病例的诊断过程和治疗效果进行了详细阐述, 旨在增进临床医生对这一病症的理解, 并为未来的临床实践提供参考和借鉴经验。

关键词

迟发性运动障碍, 氘丁苯那嗪, 老年人, 抗精神病药物

Deutetrabenazine for the Treatment of Tardive Dyskinesia Induced by Olanzapine in an Elderly Patient: A Case Report

Wanqing Tao, Ruiping Zhang

Department of Geriatric Medicine, Southern Central Hospital of Yunnan Province, Gejiu Yunnan

Received: Oct. 26th, 2024; accepted: Nov. 19th, 2024; published: Nov. 28th, 2024

Abstract

There are limited case reports on the use of deuterobutyl benazine for the treatment of olanzapine-induced tardive dyskinesia in elderly patients. This paper provides a detailed account of the diagnosis process and treatment outcome of such a case, with the goal of improving clinicians' understanding of this condition and offering insights and experience for future clinical practice.

Keywords

Tardive Dyskinesia, Deutetrabenazine, The Elderly, Antipsychotic Drugs

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

迟发性运动障碍(Tardive Dyskinesia, TD)是由长期暴露于多巴胺受体拮抗剂所引发的并发症,表现为一种涉及多动性运动的锥体外系症状,显著影响了患者的生活质量,并可能导致社交、职业和心理方面的功能障碍。老年患者(年龄 > 55 岁)中的发病率较高[1],在绝经后妇女中观察到更高的发病率[2] [3],特点是口唇舌、面部、肢体不自主运动。氘丁苯那嗪于 2017 年获 FDA 的批准治疗 TD [4],国内关于其在高龄老年人群中的临床应用报道较少。本病例为 88 岁的高龄女性患者,被诊断为“抑郁症”,在服用奥氮平 1 个月后,出现经典口-颊-舌运动障碍,表现为不自主吐舌、呃嘴和咀嚼、舞蹈样动作、不自主抓握、屈曲、伸展,停用奥氮平并给予苯海索等对症治疗后治疗效果不佳,改用氘丁苯那嗪治疗后效果显著。本病例报告旨在为高龄老人的治疗提供参考和经验借鉴。

2. 患者资料

患者女,88 岁,因“口唇、四肢不自主抖动 20 天”入院。患者在服用奥氮平 5 mg·qd 治疗 1 个多月后出现不自主吐舌、呃嘴和咀嚼、舞蹈样动作、不自主抓握、屈曲、伸展,无意识丧失、口吐白沫、双眼上翻、大小便失禁,神经内科门诊考虑药物锥体外系副作用,停用“奥氮平”,改为口服“舍曲林、阿普唑仑片”,加用“盐酸苯海索 1 mg、2 次/日”,加至“2 mg、2 次/日”口服,症状好转不明显。既往史:1) 痴呆;2) 重度骨质疏松伴有病理性骨折;3) 肾功能不全;4) 慢性支气管炎伴肺气肿;5) 抑郁状态等。查体:生命体征平稳,心肺复未见异常。专科检查:神清,对答切题,反应慢,不自主吐舌、呃嘴和咀嚼、舞蹈样动作、不自主抓握、屈曲、伸展,余神经系统查体未见异常。不自主运动评定量表(Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS) 33 分,辅助检查:动态脑电图未见异常。头颅磁共振:多发脑白质病变 Fazekas III 级,颅内动脉硬化。血常规:红细胞 $3.60(10^{12}/L \downarrow)$,血红蛋白 $109(g/L \downarrow)$ 。血生化:空腹血糖 $11.89(mmol/L \uparrow)$,白蛋白 $36.5(g/L \downarrow)$,甲功三项未见异常。诊断:迟发性运动障碍(TD)。治疗方案:1) 患者院外已停用奥氮平、更换为舍曲林 50 mg·qd、唑吡坦 5 mg·qn。2) 氘丁苯那嗪:初始剂量为 3 mg/d,持续 4 周作为观察期,之后根据患者的耐受性和治疗效果调整剂量至 6 mg/d,由于患者家属担心药物不良反应,故未进行全量治疗。治疗效果:经过 4 周的氘丁苯那嗪初始治疗,患者的口部不自主运动症状有所减轻。随着剂量调整至 6 mg/d 并持续治疗 8 周后,患者的 TD 症状得到显著改善,3 个月时随访,AIMS 评分 18 分,患者病情稳定。治疗期间患者未出现严重的不良反应,仅有轻度嗜睡,在可耐受范围内,无需减少剂量。

3. 讨论

第二代抗精神病药物的 TD 年发病率较低,50 岁以下患者的发病率约为 0.8%,而 50 岁以上的这一比例约为 5.3% [2]。尽管如此,TD 的确切发病机制目前尚未完全明确,但研究者们认为它可能与多种因素有关,包括多巴胺受体的超敏反应、GABA 能系统的功能减退、神经毒性作用、神经元的受损、药物

的直接作用、不同药物种类以及个体之间的差异等。随着年龄的增长, 人体神经系统逐渐发生退行性变化, 神经递质的平衡与调节能力减弱, 对药物的代谢与清除效率也出现下降, 这种生理性的衰老过程, 使得老年群体在暴露于相同药物条件下, 更容易出现 TD, 治疗方案的制定需尤为审慎, 需兼顾患者年龄、基础疾病状况及其对药物的耐受性。

TD 的治疗具有很大的挑战性, 因为目前没有统一有效的治疗方法。早期及时识别和治疗 TD 对于改善患者预后至关重要, 同时需要注意药物的副作用和药物相互作用。氘丁苯那嗪治疗迟发性运动障碍确切作用机制尚不明确, 但认为与其可逆性耗竭神经末梢的单胺类物质(如多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素和组胺)有关。氘丁苯那嗪的主要循环代谢物(α -HTBZ 和 β -HTBZ)是囊泡单胺转运蛋白 2 (VMAT2) 的可逆性抑制剂, 导致突触囊泡单胺类物质摄取的减少和单胺储存的耗竭, 其独特的氘代机制能有效降低药物代谢速度, 延长半衰期, 增强疗效和安全性。氘丁苯那嗪在治疗 TD 方面可能具有潜在的优势主要得益于其独特的药代动力学特性和较低的多巴胺受体占用率, 从而可能减少了 TD 的发生率和严重程度。Benjami [5] 等通过长期数据回顾性分析氘丁苯那嗪安全性和有效性, 结果显示, 经过 158 周的治疗, 患者持续受益, 甚至可能获益更多, 且没有新发副作用的风险。尹航[6]等基于 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 分析 5 年的氘丁苯那嗪不良事件报告数显示, 前 10 位的不良事件分别为药物无效、运动障碍、抑郁、嗜睡、疲劳、失眠、震颤、自杀想法、跌倒、超说明书使用。我们用视频记录对比直观印证了氘丁苯那嗪对改善运动障碍症状的积极作用, 同时未出现嗜睡、口干、便秘、抑郁表现、肝功能异常及 QT 延长等不良反应。氘丁苯那嗪药物相互作用较少, 尤其适用于高龄患者伴多种基础疾病的治疗。其可显著改善用药依从性, 未报告神经抑制剂恶性综合征, 且整体安全性较高, 但需警惕其自杀风险[6]。AIM-TD 研究[7]和 ARM-TD 研究[8]验证了氘丁苯那嗪在治疗迟发性运动障碍时表现出了较高的安全性和耐受性。ARM-TD 研究是一项安慰剂对照的灵活剂量试验, 纳入 117 例中重度 TD 患者, 氘丁苯那嗪组治疗剂量从每天 12 mg 开始, 每隔 1 周增加 6 mg, 直至 TD 得到满意的控制、出现不能忍受的副作用或达到每天 48 mg 的最大剂量, 6 周内滴定至最佳治疗剂量, 主要研究终点为患者从基线到第 12 周的异常不自主运动量表(AIMS)得分变化。研究结果显示在治疗第 12 周时, 氘丁苯那嗪治疗组相较于基线的 AIMS 评分改善幅度为 3.0, 显著优于安慰剂组(AIMS 评分改善幅度 1.6, $p = 0.019$), 次要终点方面氘丁苯那嗪组按临床疗效总评量表(CGIC)或患者整体印象变化量表(PGIC)评定的治疗成功率, 也呈现相对安慰剂组的优势(CGIC: 48.2% vs 40.4%, PGIC: 42.9% vs 29.8%), 但无显著性差异, 两组值得特别关注的不良反应(AESI)发生率均较低。AIM-TD 研究是一项安慰剂对照固定剂量试验, 纳入 298 例成人 TD 患者, 按 1:1:1:1 分组接受 12 mg/24 mg/36 mg 氘丁苯那嗪或安慰剂治疗, 氘丁苯那嗪同样采取治疗剂量递增的给药方法, 主要疗效终点也为患者从基线到第 12 周的 AIMS 得分的变化, 共 222 例患者被纳入意向性治疗人群中进行主要疗效分析。研究结果显示, 治疗第 12 周氘丁苯那嗪 24 mg/36 mg 治疗组相较于基线期的 AIMS 评分改善幅度分别为 3.2、3.3, 显著优于安慰剂组(AIMS 评分改善幅度 1.4, $P = 0.003/0.001$), 氘丁苯那嗪 24 mg/36 mg 治疗组 AIMS 评分提升 50% 以上的患者比例分别为 35% 与 33%, 也显著优于安慰剂组的 12%; 氘丁苯那嗪 24 mg/36 mg 组根据 CGIC 评定的治疗成功率分别为 49% 与 44%, 显著优于安慰剂组的 26% ($P = 0.014/0.059$)。研究中氘丁苯那嗪治疗安全性良好, 12 mg/24 mg/36 mg 治疗组不良事件发生率分别为 49%、44%、51%, 与安慰剂组(47%)相似; 无严重致死不良反应, 常见的不良反应包括嗜睡、呕吐、无法静坐等, 处置均较为容易。本例患者 88 岁高龄, 短期服用奥氮平后出现了典型 TD 症状, 考虑该患者同时多病共存、高龄老年人的各器官功能逐渐减退、对中枢神经系统及心血管系统等药物的反应更为敏感, 故使用小剂量氘丁苯那嗪治疗, 且未出现严重不良反应, 显示出良好的疗效和安全性。

尽管如此, 目前仍缺乏针对高龄老年人群的广泛临床试验数据。一项为期三年的开放式扩展研究结果也证实了氘丁苯那嗪的长期治疗安全性[9]。TD 患者接受氘丁苯那嗪长达 145 周的持续治疗后, AIMS

评分和临床疗效总评量表评估的治疗成功率持续改善, 且患者的不良反应的发生率没有明显增加, 患者普遍耐受性良好。一项评估氘丁苯那嗪治疗 TD 的疗效与安全性研究显示[10], 大多数情绪障碍患者(62%)和精神病性障碍患者(57%), 以及当前使用(58%)或未使用(63%)多巴胺受体拮抗剂(DRAs)的患者, 在第 54 周也被评为“明显改善”或“非常显著改善”, 即无论基线时是否有精神疾病共病和是否使用 DRAs, 不良事件导致的剂量减少、剂量暂停和撤回的频率很低。

在实际临床实践中, 氘丁苯那嗪的剂量调整是一项精细化的工作, 需要医生基于患者的具体状况进行个性化、精确化地设定。鉴于老年患者生理功能相对衰退, 对药物反应可能更为敏感, 故在剂量递增阶段, 需严格监控患者的症状改善状况、副作用发生情况以及潜在的药物相互作用。此外, 关于氘丁苯那嗪的用药时机亦值得深入探讨, TD 症状初现或尚属轻微阶段即启动氘丁苯那嗪治疗, 或可提升治疗效果并降低症状恶化风险。因此, 对于长期接受抗精神病药物治疗的患者, 应高度关注其 TD 症状的出现, 并在适当时候及时引入氘丁苯那嗪进行干预。然而, 目前对于最佳用药时机的确定仍存在争议, 需要更多高质量的临床试验来进一步明确。

4. 结论

氘丁苯那嗪, 作为新一代 VMAT2 抑制剂, 在应对由奥氮平引发的高龄老年人迟发性运动障碍方面, 显示出其卓越的应用前景。其独特的药理特性以及耐受性, 为临床治疗带来了新的希望。然而, 鉴于患者之间存在显著的个体差异, 具体的治疗方案应根据每位患者的实际情况以及医生的专业指导进行个性化调整。

参考文献

- [1] Woerner, M.G., Alvir, J.M.J., Saltz, B.L., Lieberman, J.A. and Kane, J.M. (1998) Prospective Study of Tardive Dyskinesia in the Elderly: Rates and Risk Factors. *American Journal of Psychiatry*, **155**, 1521-1528. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.11.1521>
- [2] Waln, O. and Jankovic, J. (2013) An Update on Tardive Dyskinesia: From Phenomenology to Treatment. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, **3**. <https://doi.org/10.5334/tohm.165>
- [3] Caroff, S.N., Ungvari, G.S. and Cunningham Owens, D.G. (2018) Historical Perspectives on Tardive Dyskinesia. *Journal of the Neurological Sciences*, **389**, 4-9. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.015>
- [4] Bashir, H. and Jankovic, J. (2018) Deutetrabenazine for the Treatment of Huntington's Chorea. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **18**, 625-631. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1500178>
- [5] Dorfman, B.J. and Jimenez-Shahed, J. (2020) Deutetrabenazine for Treatment of Involuntary Movements in Patients with Tardive Dyskinesia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **21**, 9-20. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1848548>
- [6] 尹航, 侯梦雨, 张美娟, 等. 基于 FAERS 数据库的丁苯那嗪与氘丁苯那嗪安全性对比研究[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(3): 702-708.
- [7] Anderson, K.E., Stamler, D., Davis, M.D., Factor, S.A., Hauser, R.A., Isojärvi, J., et al. (2017) Deutetrabenazine for Treatment of Involuntary Movements in Patients with Tardive Dyskinesia (AIM-TD): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Psychiatry*, **4**, 595-604. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(17\)30236-5](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(17)30236-5)
- [8] Fernandez, H.H., Factor, S.A., Hauser, R.A., Jimenez-Shahed, J., Ondo, W.G., Jarskog, L.F., et al. (2017) Randomized Controlled Trial of Deutetrabenazine for Tardive Dyskinesia. *Neurology*, **88**, 2003-2010. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003960>
- [9] Hauser, R.A., Barkay, H., Fernandez, H.H., Factor, S.A., Jimenez-Shahed, J., Gross, N., et al. (2022) Long-Term Deutetrabenazine Treatment for Tardive Dyskinesia Is Associated with Sustained Benefits and Safety: A 3-Year, Open-Label Extension Study. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 773999. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.773999>
- [10] Anderson, K.E., Stamler, D., Davis, M.D., Hauser, R.A., Jarskog, L.F., Jimenez-Shahed, J., et al. (2019) 34 Long-Term Deutetrabenazine Treatment Response in Tardive Dyskinesia by Concomitant Dopamine-Receptor Antagonists and Baseline Comorbidities. *CNS Spectrums*, **24**, 193-193. <https://doi.org/10.1017/s1092852919000282>