ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

Ю.А. Селивёрстов, С.А. Клюшников, С.Н. Иллариошкин

ТЕТРАБЕНАЗИН

СВОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РОЛЬ В КОРРЕКЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Учебное пособие

АТМО
Москва
2017

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

Ю.А. Селивёрстов, С.А. Клюшников, С.Н. Иллариошкин

ТЕТРАБЕНАЗИН

СВОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РОЛЬ В КОРРЕКЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Учебное пособие

АТМО
Москва
2017

УДК 616.851.7
ББК 56.12
С291

Рецензенты:
Р.Р. Богданов – д.м.н., профессор кафедры неврологии
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;
Н.В. Федорова – д.м.н., профессор, кафедра неврологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ.

Селивёрстов Ю.А., Клюшников С.А., Иллариошкин С.Н.
С291 Тетрабеназин: сводная характеристика и роль в коррекции двигательных расстройств: Учебное пособие. — М.: ООО «АТМО», 2017. — 44 с., ил.

ISBN 978-5-902123-67-5

Учебное пособие посвящено тетрабеназину и возможностям его применения при различных двигательных нарушениях. Тетрабеназин – препарат с давней историей, однако в нашей стране он появился лишь чуть более года назад. Знание особенностей его фармакодинамики, фармакокинетики и взаимодействия с другими лекарствами, а также знакомство с опытом применения тетрабеназина при различных заболеваниях нервной системы позволят врачу использовать этот препарат в своей клинической практике максимально эффективно.

Рекомендовано ФГБНУ «Научный центр неврологии» для практикующих врачей-неврологов, ординаторов и аспирантов, проходящих обучение по неврологии, и студентов медицинских вузов.

ISBN 978-5-902123-67-5

© Ю.А. Селивёрстов,
С.А. Клюшников,
С.Н. Иллариошкин, 2017 г.
© ООО «АТМО», 2017 г.

Утверждено решением ученого совета ФГБНУ «Научный центр неврологии»
28 февраля 2017 г., протокол № 3

Учебное пособие издано при поддержке ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»
ЕВРОСЕРВИС
(ИНН 7731241639, ОГРН 1027739304130)

Ответственный редактор Г.В. Ходасевич
Технический редактор Ф.В. Дубасов
Корректор Л.С. Бражникова
Обработка иллюстраций Я.И. Терёшин

ООО «АТМО»,
127018 Москва, ул. Сущевский Вал, 5,
стр. 15,
тел./факс: (495) 730-63-51

Подписано к печати 07.08.2017 г.
Формат 60 × 90 1/16
Печать офсетная
Печ. л. 2,75
Тираж 1100 экз.
Заказ 17-267

Отпечатано
в ООО «Группа Компаний Море»
http://группаморе.рф/

СОДЕРЖАНИЕ

Объем компетенций 4

Список сокращений 4

Введение 5

История открытия и фармакологические аспекты 5

Клинические исследования по тетрабеназину 11

Применение тетрабеназина по зарегистрированным
и незарегистрированным показаниям 20

Режим дозирования тетрабеназина 22

Применение тетрабеназина у особых групп населения 24

Взаимодействие тетрабеназина
с другими лекарственными препаратами 26

Доклиническая токсикология 28

Противопоказания к применению тетрабеназина
и меры предосторожности при его назначении 29

Инструктирование пациентов о применении тетрабеназина 39

Клинический пример применения Нормокинезтина 40

Заключение 42

Рекомендуемая литература 43

Об авторах 44

ОБЪЕМ КОМПЕТЕНЦИЙ

Наименование компетенций		Содержание компетенций, на формирование которых направлен процесс освоения дисциплины
Универсальные компетенции	УК-1	Способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерированию новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях
Профессиональные компетенции	ПК-5	Готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем
	ПК-6	Готовность к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании неврологической медицинской помощи
	ПК-7	Готовность к оказанию медицинской помощи согласно принятым стандартам, основам законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БГ – болезнь Гентингтона

ВПМ1 – везикулярный переносчик моноаминов 1-го типа

ВПМ2 – везикулярный переносчик моноаминов 2-го типа

ГТБЗ – гидрокситетрабеназин

ЗНС – злокачественный нейролептический синдром

МАО – моноаминоксидаза

AUC – area under the curve (площадь под кривой)

C_{max} – максимальная плазменная концентрация

CAG – тринуклеотид цитозин–аденин–гуанин

UHDRS – Unified Huntington's Disease Rating Scale (унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона)

UHDRS-TFC – Unified Huntington's Disease Rating Scale – Total Functional Capacity (унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона – раздел оценки общей функциональной способности)

ВВЕДЕНИЕ

Двигательные расстройства представляют собой обширную группу нарушений, сопровождающих большое количество заболеваний с поражением нервной системы. К сожалению, во многих случаях возможно лишь симптоматическое лечение двигательных расстройств. Тем не менее это не означает, что симптоматическим лечением стоит пренебрегать. Даже если этиологическая или патогенетическая терапия невозможна, уменьшение выраженности инвалидизирующего симптома может в значительной степени улучшить качество жизни и расширить функциональные возможности как самого больного, так и окружающих его людей.

Тетрабеназин – препарат с давней историей, однако в нашей стране он появился лишь чуть более года назад. Знание особенностей его фармакодинамики, фармакокинетики и взаимодействия с другими лекарствами, а также знакомство с систематизированным мировым опытом применения тетрабеназина при различных заболеваниях нервной системы позволят врачу использовать этот препарат в своей клинической практике максимально эффективно.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

История тетрабеназина

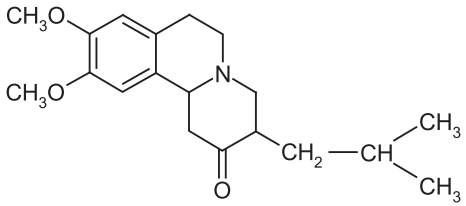
Тетрабеназин был синтезирован в 1956 г. O. Schneider и A. Brossi в исследовательской лаборатории компании Hoffmann-La Roche. В экспериментах на кроликах было выявлено, что препарат вызывает синдром изменения поведения животных, схожий с таковым при введении резерпина, применявшегося в то время для лечения артериальной гипертонии. Примерно в то же время было выявлено, что резерпин значительно снижает содержание моноаминов как в головном мозге, так и на периферии, что обусловливает развитие периферических реакций, в том числе снижение артериального давления. Тетрабеназин же в отличие от резерпина не приводил к таким эффектам. В середине 1950-х годов был также опубликован ряд работ, в которых сообщалось об уменьшении выраженности симптомов шизофрении у пациентов, получавших резерпин. Вместе с тем периферические нежелательные реакции от его применения, включая артериальную гипотензию, ограничивали возможности увеличения терапевтической дозы и достижения более выраженного клинического эффекта. Учитывая схожее влия-

ние на поведение животных у резерпина и тетрабеназина, был сделан вывод о том, что тетрабеназин может быть эффективен для лечения шизофрении, вызывая при этом меньшее количество нежелательных реакций. Впервые тетрабеназин был зарегистрирован для лечения шизофрении в Швейцарии, а затем в Финляндии, Нидерландах и Великобритании. Однако ввиду своего умеренного антипсихотического действия вскоре он был вытеснен нейролептиками (блокаторами дофаминовых рецепторов) как более эффективными в отношении шизофрении препаратами. Тем не менее изучение тетрабеназина продолжалось. Так, в 1960-х годах было опубликовано несколько работ по успешному применению этого препарата при болезни Гентингтона (БГ) для коррекции хореи (Brandrup E., 1960; Stumpf W., 1960; Sattes H., Hase E., 1964). Эти данные стимулировали проведение нескольких небольших плацебоконтролируемых исследований с перекрестным дизайном, в которых были подтверждены первоначальные предположения об эффективности тетрабеназина в отношении уменьшения выраженности хореического гиперкинеза (до 70–90%) (Gilligan B.S. et al., 1972; McLellan D.L. et al., 1974; Asher S.W., Aminoff M.J., 1981; Shoulson I., Goldblatt D., 1981). Быстрое начало действия после приема внутрь (уменьшение амплитуды гиперкинезов, как правило, отмечается уже в течение нескольких часов после приема первой эффективной дозы), короткая продолжительность действия (выраженность патологических движений возвращается к прежнему уровню в течение 24–48 ч после приема последней дозы) и высокая эффективность в отношении дискинетических нарушений стали залогом успешного применения тетрабеназина для лечения хронических гиперкинетических нарушений, таких как хорея при БГ, поздние дискинезии, тики при синдроме Туретта и иные гиперкинетические нарушения. Тетрабеназин был впервые зарегистрирован для коррекции хореи в 1971 г. в Великобритании, после чего несколько других стран также зарегистрировали этот препарат для применения по разнообразным показаниям, таким как «гиперкинетические нарушения» и «органические двигательные расстройства и поздние дискинезии», а также по довольно узкому показанию – хорее при БГ (подробнее о зарегистрированных в различных странах показаниях к применению тетрабеназина см. ниже). Успешные результаты серии клинических исследований эффективности и безопасности тетрабеназина, проведенных в США с 2003 г. компанией Prestwick Pharmaceuticals, привели к регистрации в 2008 г. этого препарата FDA (US Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения хореи при БГ (Jankovic J., Clarence-Smith K., 2011). С этого времени тетрабеназин широко представлен в разнообразных алгоритмах по лечению хореи у пациентов с БГ как препарат выбора по этому показанию. В России тетрабеназин был зарегистрирован в конце 2015 г. под коммерческим названием **Нормокинезтин**.

Химическая характеристика

Тетрабеназин – лекарственный препарат для приема внутрь, истощающий запасы моноаминов. Его молекулярная масса составляет 317,43. Тетрабеназин является производным гексагидродиметоксибензохинолизина и имеет следующее химическое наименование: цис-рац-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-2Н-бензо[а]хинолизин-2-он.

Эмпирическая формула $C_{19}H_{27}NO_3$ отражает следующую структурную формулу:



Тетрабеназин представляет собой желтоватый кристаллический порошок, плохо растворимый в воде и растворимый в этаноле.

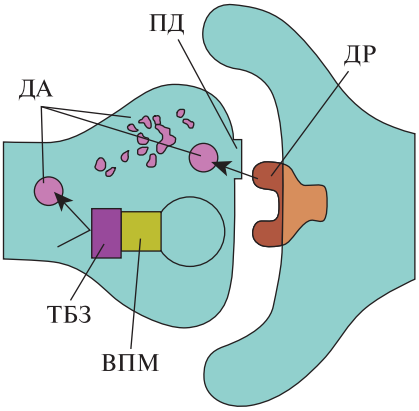
Фармакодинамика

Точный механизм, благодаря которому тетрабеназин уменьшает выраженность хореи, остается невыясненным. Вместе с тем считается, что его действие связано с обратимым истощением запасов моноаминов (таких как дофамин, серотонин, норадреналин и гистамин) в нервных окончаниях. Нейроны содержат в себе множество пузырьков (везикул), в которых заключаются различные нейромедиаторы. Одни медиаторы могут синтезироваться непосредственно в везикулах, в то время как другие образуются в теле нейрона, а затем доставляются в везикулы для дальнейшего высвобождения. Эти везикулы располагаются в конечных отделах аксонов. Благодаря такому механизму хранения нейромедиаторов поддерживается их высокое содержание собственно в нейроне, но низкое – в синаптической щели. Это обеспечивает постепенное и регулируемое высвобождение нейромедиаторов из везикул в синаптическую щель посредством экзоцитоза. Перенос моноаминов из цитозоля моноаминергического нейрона в синаптические пузырьки осуществляется при помощи везикулярных переносчиков моноаминов (ВПМ). Выделяют ВПМ 1-го типа (ВПМ1) и 2-го типа (ВПМ2). Они отличаются друг от друга фармакологическими свойствами и распределением в тканях. Везикулярный переносчик моноаминов 2-го типа представлен преимущественно в центральной нервной системе, в то время как эндокриноспецифичный ВПМ1, к которому тетрабеназин практически не имеет сродства, – на периферии, в клетках нейроэндокринной системы. Тетрабеназин обратимо ингибирует ВПМ2 человека (константа ингибирования 100 нмоль/л), что приводит к уменьшению обратного

Таблица 1. Фармакологические различия тетрабеназина и резерпина

Фармакологические характеристики	Тетрабеназин	Резерпин
Мишень	ВПМ2	ВПМ1 и ВПМ2
Место связывания с мишенью	Интравезикулярно	Цитоплазма
Тип ингибирования	Обратимое	Необратимое
Снижение содержания моноаминов на периферии (артериальная гипотензия, боль, диарея)	Нет	Да (ВПМ1)
Продолжительность действия	Часы	Дни

захвата моноаминов пресинаптическими пузырьками, предотвращению их высвобождения из пузырьков и в конечном счете к истощению запасов моноаминов (рисунок). Сродство тетрабеназина к ВПМ2 обусловливает небольшую выраженность периферического действия этого препарата в противовес резерпину, который неселективно и необратимо ингибирует как ВПМ1, так и ВПМ2 (табл. 1). Наибольшее содержание ВПМ2 наблюдается в хвостатом ядре, прилежащем ядре и в скорлупе. Везикулярный переносчик моноаминов 2-го типа человека ингибируется также гидрокситетрабеназином (ГТБЗ), или дигидротетрабеназином, представляющим собой смесь биологически активного α-ГТБЗ (транс-изомер дигидротетрабеназина) и неактивного β-ГТБЗ (цис-изомер дигидротетрабеназина), которые являются основными циркулирующими метаболитами тетрабеназина у человека. α-ГТБЗ и β-ГТБЗ in vitro обладают аффинностью к бычьему ВПМ2. Тетрабеназин обладает также слабой аффинностью в условиях in vitro в отношении D_2-рецепторов (константа ингибирования 2100 нмоль/л).



Механизм действия тетрабеназина. ДА – дофамин, ДР – дофаминовый рецептор, ПД – переносчик дофамина, ТБЗ – тетрабеназин.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании с перекрестным дизайном изучалось влияние однократной дозы тетрабеназина 25 или 50 мг на интервал QT у здоровых добровольцев обоего пола. В качестве положительного контроля использовался моксифлоксацин. В дозе 50 мг тетрабеназин приводил к удлинению QTc в среднем примерно на 8 мс (90% доверительный интервал 5,0–10,4). По дополнительным данным, у здоровых добровольцев при приеме тетрабеназина в дозе 50 мг

ингибирование CYP2D6 не приводит к большему удлинению QTc. Влияние более высоких доз тетрабеназина и его метаболитов не изучалось (Xenazine prescribing information. Lundbeck, 2015).

В экспериментальных условиях на пигментированных крысах исследовали также связывание тетрабеназина с меланином. Было установлено, что тетрабеназин и его метаболиты связываются с содержащими меланин тканями животного (глаза, кожа, мех), а спустя 21 день после однократного перорального введения радиоактивно меченного тетрабеназина в глазах и мехе радиоактивность продолжала регистрироваться (Xenazine prescribing information. Lundbeck, 2015).

Фармакокинетика

Абсорбция. После приема внутрь всасывается не менее 75% тетрабеназина. После однократного приема в дозе 12,5–50 мг концентрация тетрабеназина в плазме, как правило, ниже порога определения, что обусловлено быстрым и интенсивным метаболизмом препарата в печени до α-ГТБЗ и β-ГТБЗ, которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP2D6. Максимальная плазменная концентрация (C_{max}) α-ГТБЗ и β-ГТБЗ достигается в течение 1–1,5 ч после приема лекарственного препарата. В дальнейшем α-ГТБЗ и β-ГТБЗ метаболизируются до О-дезалкилированного ГТБЗ, C_{max} которого достигается примерно через 2 ч после приема тетрабеназина.

Влияние приема пищи на биодоступность тетрабеназина изучалось при приеме субъектами препарата натощак и после приема пищи. По результатам исследований, пища не влияет на среднюю C_{max} (т.е. на площадь под кривой концентрация–время (area under the curve, AUC) для α-ГТБЗ и β-ГТБЗ). Таким образом, тетрабеназин можно принимать без учета режима приема пищи.

Распределение. По данным исследований у человека с использованием позитронно-эмиссионной томографии, радиоактивный сигнал быстро распространяется по веществу головного мозга сразу после внутривенного введения как тетрабеназина, так и α-ГТБЗ, меченных изотопом углерода ^{11}C; максимальный радиоактивный сигнал при этом регистрировался от полосатого тела; от коры полушарий большого мозга регистрировался низкий сигнал.

Исследования in vitro связывания тетрабеназина, α-ГТБЗ и β-ГТБЗ с белками плазмы человека проводились в диапазоне концентраций 50–200 нг/мл. Связь тетрабеназина варьировала в пределах 82–85%, α-ГТБЗ – 60–68%, β-ГТБЗ – 59–63%.

Метаболизм. После перорального приема тетрабеназина у человека определяется не менее 19 метаболитов этого препарата. Основные циркулирующие метаболиты (О-дезалкилированный ГТБЗ, α-ГТБЗ и β-ГТБЗ) впоследствии метаболизируются до сульфатных и глюкуронидных конъюгатов. Образование α-ГТБЗ и β-ГТБЗ происходит с участием карбонилредуктазы, представленной преимущественно в пече-

ни. После этого под действием ферментов CYP450 (главным образом, изофермента CYP2D6 с небольшим участием изофермента CYP1A2) α-ГТБЗ О-дезалкилируется с образованием 9-десметил-α-ГТБЗ (второстепенный метаболит), а β-ГТБЗ О-дезалкилируется, главным образом, изоферментом CYP2D6 с образованием 9-десметил-β-ГТБЗ.

Результаты исследований in vitro свидетельствуют о том, что изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2E1 не играют большой роли в метаболизме α-ГТБЗ или β-ГТБЗ. В экспериментах in vitro также не было выявлено способности тетрабеназина, α-ГТБЗ или β-ГТБЗ клинически значимо ингибировать изоферменты CYP2D6, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 или CYP3A. По данным исследований in vitro, ни тетрабеназин, ни α-ГТБЗ и β-ГТБЗ не обладают способностью клинически значимо индуцировать изоферменты CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19.

В исследованиях in vivo было продемонстрировано, что ни тетрабеназин, ни α-ГТБЗ и β-ГТБЗ не являются ни субстратами, ни ингибиторами Р-гликопротеина в клинически значимых концентрациях.

Выведение. После перорального приема тетрабеназин интенсивно метаболизируется печенью, а его метаболиты элиминируются в основном почками. Период полувыведения α-ГТБЗ и β-ГТБЗ (основных циркулирующих метаболитов тетрабеназина) составляет 4–8 и 2–4 ч соответственно. В исследовании материального баланса на 6 здоровых добровольцах было выявлено, что приблизительно 75% дозы экскретировалось с мочой, а 7–16% – с фекалиями. Неизмененный тетрабеназин в моче человека не определялся. Обнаруживаемые в моче α-ГТБЗ и β-ГТБЗ являлись метаболитами менее 10% принятой дозы. Большинство метаболитов в моче составляли циркулирующие метаболиты, включая сульфатные и глюкуронидные конъюгаты ГТБЗ, а также продукты его окисления (Xenazine prescribing information. Lundbeck, 2015).

Контрольные вопросы

1. Когда был впервые синтезирован тетрабеназин и по какому показанию его первоначально применяли?
2. Каков механизм действия тетрабеназина?
3. В чем различие механизма действия тетрабеназина и резерпина?
4. Какой основной изофермент участвует в метаболизме тетрабеназина?
5. Сколько составляет период полувыведения основных циркулирующих метаболитов тетрабеназина?

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ТЕТРАБЕНАЗИНУ

Основным показанием к применению, зарегистрированным во всех странах, в которых доступен тетрабеназин, является хорея при БГ. Первые работы по эффективности тетрабеназина в коррекции хореи при БГ были опубликованы в 1960-х годах. С тех пор было проведено несколько долгосрочных и краткосрочных клинических исследований, результаты которых подтвердили эффективность препарата по этому показанию.

Краткосрочные клинические исследования тетрабеназина при БГ

Болезнь Гентингтона – аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением контроля произвольных движений, развитием двигательных нарушений и расстройств в когнитивной и психической сферах. Болезнь Гентингтона на сегодняшний день является самой частой причиной генетически обусловленной хореи. Развитие БГ связано с экспансией тринуклеотидных повторов CAG (цитозин–аденин–гуанин) в 1-м экзоне гена *HTT*, кодирующего белок гентингтин: при БГ их количество составляет 36 и более. Существует зависимость между числом CAG-повторов и возрастом дебюта БГ – чем больше величина этой тринуклеотидной экспансии, тем раньше манифестирует заболевание. Вместе с тем величина CAG-экспансии определяет возраст дебюта БГ примерно на 60% и не позволяет судить о возможных фенотипических особенностях и темпах прогрессирования заболевания. Таким образом, БГ характеризуется наличием в клинической картине периода асимптомного носительства мутации и следующего за ним периода клинических проявлений заболевания.

Формально клинический диагноз БГ принято выставлять при наличии у пациента двигательных симптомов болезни, которые могут манифестировать общим двигательным беспокойством и беспокойными движениями в руках и ногах (чаще всего это провоцируется стрессом или ходьбой). Глазодвигательные нарушения являются обязательным и нередко самым ранним двигательным симптомом БГ (например, увеличение латентности и замедление скорости саккадических движений глазных яблок и пр.). По мере прогрессирования заболевания грубо нарушаются следящие движения глазных яблок, больному становится практически невозможно зафиксировать взгляд на чем-либо, а к хорее различной степени выраженности присоединяются иные экстрапирамидные нарушения, такие как дистония и паркинсонизм. Одним из ключевых двигательных нарушений является невозможность полностью произвольно контролировать двигательную активность, удерживать какую-либо позу вследствие грубых насильственных движений. На развернутых стадиях БГ больным сложно выполнять движения, требующие тонкой координа-

ции; общий темп двигательной активности замедляется; значительно нарушается ходьба; развиваются постуральные нарушения, приводящие к падениям; характерны также дизартрия и дисфагия.

Когнитивные нарушения возникают уже на ранних этапах БГ и служат практически универсальным проявлением заболевания, варьируя по выраженности. В наибольшей степени страдают исполнительные функции, способность планировать и оценивать действия. Характерно также развитие импульсивного поведения. У многих пациентов отмечается замедление психомоторных процессов, сопровождающееся апатией, снижением инициативности и внимания к себе.

Психические нарушения при БГ характеризуются в первую очередь депрессией и тревогой. Также у больных нередко наблюдается раздражительность, которая иногда служит причиной агрессивного поведения. Кроме того, характерно развитие обсессивно-компульсивных расстройств, значительно ухудшающих качество жизни лиц, проживающих вместе с такими пациентами. Реже у больных БГ могут наблюдаться психозы. Реализованные суициды и суицидальные попытки встречаются при БГ в 4 раза чаще, чем в общей популяции, и в 5% случаев служат причиной смерти при этом заболевании.

Особой формой заболевания является ювенильная БГ: она протекает значительно тяжелее и характеризуется меньшей продолжительностью жизни больных. Наиболее частым вариантом ювенильной БГ является акинетико-ригидный, при котором проявления хореи минимальны, а на первый план выходят паркинсонический и дистонический синдромы. Необходимо отметить, что на сегодняшний день во всех случаях терапия БГ носит лишь симптоматический характер.

Хорея нередко является одним из симптомов БГ и требует коррекции, так как может служить причиной падений, снижения качества жизни и значительного ограничения функциональных возможностей. Под хореей понимают вариант двигательного расстройства, характеризующийся избыточными беспорядочными резкими неритмичными насильственными движениями. Выраженность хореи может варьировать от легкого двигательного беспокойства с периодически усиливающейся жестикуляцией и чрезмерной двигательной экспрессией (например, беспокойные движения в руках и неуверенная походка с «пританцовыванием») до непрекращающихся выраженных насильственных движений во всем теле.

Проведенное в 2006 г. 12-недельное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование Tetra-HD было посвящено оценке безопасности, переносимости и эффективности тетрабеназина для коррекции хореи при БГ (Huntington Study Group, 2006). В исследование было включено 84 пациента в возрасте 27–77 лет с общим показателем оценки выраженности максимальной хореи по шкале UHDRS-Motor (Unified Huntington's Disease Rating Scale – унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона)

более 5 баллов и показателем по UHDRS-TFC (разделу общей функциональной способности (Total Functional Capacity, TFC) шкалы UHDRS) 10 баллов и более. В основную группу было рандомизировано 54 человека, в группу плацебо – 30 человек. Начальная доза препарата составляла 12,5 мг/сут, затем дозу еженедельно повышали на 12,5 мг в течение 7 нед до достижения эффективной коррекции хореи, либо до развития непереносимых нежелательных реакций, либо до достижения дозы 100 мг/сут. По достижении оптимальной дозы последняя оставалась неизменной в течение остальных 5 нед. Первичной конечной точкой было изменение общего показателя выраженности максимальной хореи по шкале UHDRS-Motor. В группе тетрабеназина по завершении исследования этот показатель уменьшился на 5 баллов в сравнении с исходным осмотром против 1,5 балла в группе плацебо. К концу периода отмывки разницы по когнитивным, двигательным и поведенческим шкалам между группами тетрабеназина и плацебо не отмечалось.

Еще одно краткосрочное клиническое исследование было проведено C. Kenney et al. (2007*a*). В это исследование было включено 10 пациентов в возрасте 35–71 года. У всех больных хорея служила причиной значительного ограничения функциональной активности. Критериям включения в исследование соответствовали те пациенты, у которых режим дозирования тетрабеназина был стабильным. Последнюю дозу препарата пациент получал вечером, а на следующий день включался в исследование. Исходное обследование (шкала UHDRS-Motor, шкала депрессии Бека) проводилось через 12 ч после приема последней вечерней дозы. Затем пациенту давали утреннюю дозу и каждые 2 ч проводили обследование по шкале UHDRS-Motor до тех пор, пока выраженность хореи не достигала уровня, имевшего место при исходном осмотре. После приема тетрабеназина общий балл максимальной хореи по шкале UHDRS-Motor уменьшался в среднем на 42,4 ± 17,8%. Средняя продолжительность действия препарата составила 5,4 ± 1,3 ч.

В 2008 г. S. Frank et al. было проведено краткосрочное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование. Его результаты позволили установить, что довольно быстрое возобновление хореи после прекращения приема тетрабеназина развивается вследствие короткого периода полувыведения препарата. В исследование было включено 30 пациентов в возрасте 39–75 лет, принимавших тетрабеназин на протяжении предыдущих 2 мес. Продолжительность исследования составляла 5 дней. Участники были рандомизированы в три группы: в 1-й группе (12 человек) тетрабеназин был отменен в 1-й день исследования; во 2-й группе (12 человек) тетрабеназин был отменен на 3-й день исследования; в 3-й группе (6 человек) участники принимали тетрабеназин в течение всех 5 дней. В 1-й группе (полная отмена препарата) общий показатель максимальной хореи увеличился в первые 3 дня на 5,3 балла, во 2-й группе (частичная отмена) и 3-й группе (тетрабеназин не отменялся) – на 3 балла ($p = 0,0773$).

Долгосрочные клинические исследования тетрабеназина при БГ

В 2008 г. A. Fasano et al. было проведено долгосрочное ретроспективное исследование применения тетрабеназина при БГ. В него было включено 68 пациентов со средней продолжительностью заболевания 55,8 ± 34,7 мес и средним возрастом дебюта БГ 43,3 ± 11,8 года. Дозу тетрабеназина повышали еженедельно (максимально – до 150 мг/сут). Средняя доза препарата на первом визите последующего наблюдения составила 35,3 ± 14,7 мг/сут, на последнем – 57,5 ± 14,7 мг/сут. Общий показатель по шкале UHDRS-Motor на исходном визите был 39,4 балла, при этом общий показатель максимальной хореи составил 10,4 балла. На первом визите последующего наблюдения общий показатель максимальной хореи по шкале UHDRS-Motor составил 8,2 ± 4,1 балла, на последнем – 9,5 ± 5,0 балла. Полученные результаты продемонстрировали значительное уменьшение выраженности хореи в конце исследования в сравнении с исходным визитом. У 5 пациентов тетрабеназин был отменен в связи с неэффективностью.

Клинические исследования по применению тетрабеназина при поздних дискинезиях

Дискинезия – это вариант патологических насильственных движений. Этот довольно широкий термин часто используется для обозначения сложных непроизвольных движений, феноменология которых не укладывается в классическое понимание таких двигательных расстройств, как хорея, тремор или дистония. Часто понятие дискинезии употребляется в контексте патологических насильственных движений, связанных с употреблением лекарств (например, леводопы или нейролептиков).

Согласно определению рабочей группы Американской психиатрической ассоциации, поздние дискинезии – это патологические насильственные гиперкинезы, развивающиеся у пациента на фоне лечения (не менее 3 мес) блокаторами дофаминовых рецепторов при отсутствии иных возможных причин для их возникновения. Блокирующим действием по отношению к дофаминовым рецепторам обладают типичные и атипичные нейролептики, противорвотные средства (например, прометазин и метоклопрамид), блокаторы кальциевых каналов (флунаризин, циннаризин) и трициклические антидепрессанты. Феноменологически поздние дискинезии могут проявляться стереотипиями, дистонией, акатизией, орофациальной дискинезией или генерализованными хореиформными дискинезиями и миоклониями. Определение дистонии и тиков и их классификации приведены ниже в соответствующих разделах.

Стереотипии – это нередко сложные повторяющиеся движения, сопровождающиеся обеднением всей остальной двигательной активности. Существует и другое определение стереотипий – это бесцельный

Таблица 2. Клинические исследования применения тетрабеназина при поздних дискинезиях

Исследование	Дизайн исследования	Количество участников, абс.	Средняя доза тетрабеназина, мг/сут	Результаты
Godwin-Austen R.B., Clark T., 1971	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное	6	100,0	У 50% пациентов в группе тетрабеназина отмечалось улучшение двигательной функции против 0% в группе плацебо
Kazamatsuri H. et al., 1972	Открытое простое слепое плацебоконтролируемое перекрестное	24	122,5	Патологические движения регрессировали у 33% пациентов, и у 25% – уменьшилась их выраженность
Asher S.W., Aminoff M.J., 1981	Открытое простое слепое плацебоконтролируемое перекрестное	10	175,0	Явное или умеренное уменьшение выраженности патологических движений отмечалось у 60% пациентов
Jankovic J., 1982	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное	4	200,0	Улучшение у 100% пациентов
Watson M.W. et al., 1988	Открытое	23	91,3	Улучшение двигательной функции у 100% пациентов
Ondo W.G. et al., 1999	Открытое простое слепое	20	57,9	Средний показатель по двигательному блоку шкалы AIMS улучшился на 54,2%, а субъективная оценка – на 60,4%. У 85% пациентов отмечено значительное улучшение
Paleacu D. et al., 2004	Ретроспективное	17	Не указана	Улучшение двигательной функции у 41% пациентов
Kenney C. et al., 2007*б*	Ретроспективное	149	Не указана	Улучшение у 84% пациентов

Обозначения: AIMS – Abnormal Involuntary Movement Scale (шкала оценки патологических непроизвольных движений).

двигательный паттерн (стереотип), повторяющийся в течение длительного времени при различных ситуациях и, как правило, уменьшающийся или исчезающий при отвлечении внимания пациента. Последнее определение представляется более полезным с практической точки зрения.

Акатизия – состояние, характеризующееся внутренним чувством беспокойства, неусидчивостью, потребностью совершать движения, что приводит к практически постоянной бесцельной двигательной активности, например, раскачиванию, ходьбе взад-вперед и т.п.

Орофациальная дискинезия проявляется насильственными движениями мышц в области рта, губ, нижней челюсти и языка, что создает впечатление гримасничанья, жевания, причмокивания.

Миоклония (миоклонус) – двигательное расстройство, характеризующееся неритмичными, быстрыми, неподавляемыми мышечными сокращениями, напоминающими «удар электрическим током». Миоклонии часто наблюдаются одновременно в нескольких мышечных группах. Примерами миоклоний могут служить икота и вздрагивание тела при засыпании или пробуждении.

Изучению эффективности тетрабеназина при поздних дискинезиях посвящено несколько небольших слепых рандомизированных клинических исследований (табл. 2). Согласно полученным в них результатам, тетрабеназин был безопасен и хорошо переносился. В настоящее время тетрабеназин является препаратом выбора для лечения умеренно выраженных и тяжелых поздних дискинезий с различными фенотипами.

Клинические исследования по применению тетрабеназина при тиках и синдроме Туретта

Под тиком понимают характерные неритмично повторяющиеся стереотипные, преимущественно непроизвольные движения. Важной с дифференциально-диагностической точки зрения особенностью тиков является возможность их подавления усилием воли на непродолжительное время, что сопровождается нарастанием у пациента чувства внутреннего напряжения, тревоги, дискомфорта – при первой же возможности «двигательной разрядки» можно наблюдать своеобразный «шквал» тиков.

Тики могут быть моторными (движение) и вокальными (вокализмы, звуки). Хотя, по сути, разница в таком делении условная. Тики также делятся по феноменологии на простые (одно простое движение или простой звук) и сложные (комбинация движений, стереотипная последовательность слов или фраз), а по этиологии – на первичные и вторичные. В 5-м издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам, опубликованном Американской психиатрической ассоциацией в 2013 г., синдром Туретта рассматривается как один из основных вариантов тикозных расстройств. Он характеризуется

Таблица 3. Клинические исследования применения тетрабеназина при тиках и синдроме Туретта

Исследование	Дизайн исследования	Количество участников, абс.	Средняя доза тетрабеназина, мг/сут	Результаты
Sweet R.D. et al., 1974	Нерандомизированное открытое перекрестное	7	270,0	Улучшение отмечалось у 40% пациентов
Jankovic J. et al., 1984	Открытое ретроспективное	9	82,0	Улучшение отмечалось у 78% пациентов, из них у 44% улучшение наблюдалось >6 мес, а у 33% – <6 мес
Jankovic J., Rohaidy H., 1987	Ретроспективное	15	Не указана	Улучшение отмечалось у 80% пациентов
Jankovic J., Orman J., 1988	Ретроспективное	17	81,6	Улучшение отмечалось у 94% пациентов
Jankovic J., Beach J., 1997	Ретроспективное	47	83,5	Улучшение отмечалось у 57,4% пациентов
Paleacu D. et al., 2004	Ретроспективное	9	Не указана	Только у 33% пациентов отмечалось улучшение
Kenney C. et al., 2007*б*	Ретроспективное	77	50,4	Улучшение отмечалось у 83% пациентов
Porta M. et al., 2008	Открытое проспективное	120	70,5	Улучшение отмечалось у 76% пациентов

разнообразной клинической картиной, включая как двигательные, так и недвигательные (эмоциональные и когнитивные) нарушения. В пользу синдрома Туретта свидетельствует наличие моторных и вокальных тиков более 1 года при продолжительности периода без тиков менее 3 мес; при этом симптомы должны манифестировать в возрасте до 18 лет. По данным разных исследований, большую роль в развитии синдрома Туретта играет нарушение функционирования дофаминергической системы головного мозга. Для лечения этого состояния применяются различные группы препаратов, среди которых агонисты α-адренорецепторов (например, клонидин), типичные и атипичные нейролептики, агонисты дофаминовых рецепторов (например, перголид), противоэпилептические препараты (например, топирамат). Тетрабеназин также изучался для лечения синдрома Туретта – в табл. 3. представлены проведенные на сегодняшний день клинические исследования по этой проблеме. Не-

обходимо отметить, что отсутствие рандомизированных контролируемых исследований значительно снижает качество доказательной базы применения тетрабеназина при тикозных расстройствах.

Клинические исследования по применению тетрабеназина при дистонии

Дистония – это вариант двигательного расстройства, характеризующийся непроизвольным сокращением мышц, приводящим к развитию патологической позы в пораженной области тела. Как правило, патологическая поза не является фиксированной и может сопровождаться насильственным движением различных скорости и характера, в том числе тремором, который в случае своего дистонического генеза имеет отрывистый характер, меняющуюся амплитуду и усиливается при определенных положениях вовлеченной в гиперкинез части тела. Для дистонии характерны больше динамичность, нежели фиксированность, усиление при определенных движениях, поочередное сокращение мышц-антагонистов и наличие так называемых жестов-антагонистов, или корригирующих жестов, которые могут до некоторой степени и на небольшое время уменьшать выраженность дистонии.

Существует несколько классификаций дистонии: по ее распределению (фокальная, сегментарная, мультифокальная, гемидистония, генерализованная), возрасту дебюта (с ранним началом – до 25 лет; с началом во взрослом возрасте – после 25 лет) и этиологии (первичные дистонии, синдромы дистония-плюс, вторичные дистонии, наследственно-нейродегенеративные дистонии, пароксизмальные дистонии и психогенные дистонии).

Для симптоматического лечения дистонии (особенно ее фокальных форм) препаратом выбора нередко является ботулотоксин типа А. Кроме него для лечения дистонии могут применяться также дофаминергические препараты (например, леводопа в случае дофачувствительной дистонии), антидофаминергические средства (например, клозапин, тетрабеназин), холиноблокаторы (например, тригексифенидил), миорелаксанты (например, клоназепам, баклофен) и хроническая электростимуляция внутреннего сегмента бледного шара (особенно при генерализованной дистонии или тяжелой фокальной дистонии). Некоторые из клинических исследований применения тетрабеназина при различных дистониях приведены в табл. 4.

Клинические исследования по применению тетрабеназина при иных видах двигательных расстройств

Значительно меньшее количество исследований посвящено оценке эффективности применения тетрабеназина для коррекции других вариантов двигательных расстройств, таких как миоклонии и гемибаллизм.

Таблица 4. Клинические исследования применения тетрабеназина при дистонии

Исследование	Дизайн исследования	Количество участников, абс.	Средняя доза тетрабеназина, мг/сут	Результаты
Swash M. et al., 1972	Проспективное простое слепое	9	128,0	Только у 38% пациентов отмечалось улучшение
Asher S.W., Aminoff M.J., 1981	Простое слепое плацебоконтролируемое перекрестное	8	175,0	Улучшение отмечалось у 37,5% пациентов
Jankovic J., 1982	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое перекрестное	12	162,5	Улучшение отмечалось у 92% пациентов
Marsden C.D. et al., 1984	Ретроспективное	14	Взрослые: 90,0 Дети: 75,0	Улучшение отмечалось у 71% пациентов
Jankovic J., Orman J., 1988	Ретроспективное	15 19 57 25 5 3	Поздняя дистония: 155,4 Генерализованная дистония: 114,5 Краниальная дистония: 109,0 Фокальная дистония: 119,0 Блефароспазм: 85,0 Гемидистония: 150,0	Значительное или умеренное улучшение отмечалось у 76% пациентов
Paleacu D. et al., 2004	Ретроспективное	41	Не указана	Улучшение отмечалось у 49% пациентов
Kenney C. et al., 2007*б*	Ретроспективное	132	50,4	Улучшение отмечалось у 68% пациентов

Кроме того, имеются описания клинических случаев применения тетрабеназина и при других состояниях, например для лечения икоты у пациента с ишемическим инсультом в области правого островка, которая оставалась резистентной к применению хлорпромазина, галоперидола, габапентина и баклофена; тетрабеназин в дозе 150 мг/сут купировал икоту у этого больного.

Контрольные вопросы

1. Каково основное показание для применения тетрабеназина?
2. Что такое поздние дискинезии?
3. Каков диапазон средних суточных доз тетрабеназина в проведенных клинических исследованиях по применению этого препарата для коррекции поздних дискинезий?
4. Каковы критерии синдрома Туретта?
5. Какие препараты могут применяться для симптоматического лечения синдрома Туретта?
6. Какие препараты могут применяться для симптоматического лечения дистонии?

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕТРАБЕНАЗИНА ПО ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫМ И НЕЗАРЕГИСТРИРОВАННЫМ ПОКАЗАНИЯМ

На текущий момент в России зарегистрированными показаниями к применению тетрабеназина являются гиперкинетические двигательные нарушения при БГ. В некоторых странах мира набор зарегистрированных показаний несколько шире. В табл. 5 представлены зарегистрированные показания к применению тетрабеназина в ряде стран мира по состоянию на 01.02.2017 г.

Законодательство Российской Федерации не запрещает назначать лекарственные препараты по показаниям, не указанным в действующей инструкции по медицинскому применению лекарства (Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ). Однако такое назначение, несомненно, должно быть научно обоснованным, т.е. врач должен четко представлять себе цель назначения лекарственного препарата, механизм действия лекарства, благодаря которому эта цель должна быть достигнута, и соотношение пользы и риска при этом назначении. Залогом этого являются качественные научные данные, на которые врач обязан опираться при обосновании назначения лекарственного препарата по незарегистрированным показаниям.

Таблица 5. Зарегистрированные показания к применению тетрабеназина в ряде стран мира (по состоянию на 01.02.2017 г.)

Страна	Зарегистрированные показания к применению
Австралия	Коррекция хореи, гемибаллизма, поздних дискинезий и некоторых дистонических синдромов
Австрия	Гиперкинетические двигательные расстройства при хорее Гентингтона. Умеренно выраженные и тяжелые поздние дискинезии, инвалидизирующие и (или) стесняющие пациента при общении, которые сохраняются, несмотря на отмену нейролептического препарата, снижение его дозы либо переход на атипичный нейролептик, или в случае невозможности отмены нейролептического препарата
Велико-британия	Двигательные расстройства вследствие органических заболеваний центральной нервной системы, например, БГ, гемибаллизм и сенильная хорея. Умеренно выраженные и тяжелые поздние дискинезии, инвалидизирующие и (или) стесняющие пациента при общении, которые сохраняются, несмотря на отмену нейролептического препарата, снижение его дозы либо переход на атипичный нейролептик, или в случае невозможности отмены нейролептического препарата
Венгрия	Гиперкинетические двигательные расстройства при хорее Гентингтона
Германия	Гиперкинетические двигательные расстройства при хорее Гентингтона. Умеренно выраженные и тяжелые поздние дискинезии, инвалидизирующие и (или) стесняющие пациента при общении, которые сохраняются, несмотря на отмену нейролептического препарата, снижение его дозы либо переход на атипичный нейролептик, или в случае невозможности отмены нейролептического препарата
Израиль	Двигательные расстройства вследствие органических заболеваний центральной нервной системы, например, БГ, гемибаллизм и сенильная хорея. Умеренно выраженные и тяжелые поздние дискинезии, инвалидизирующие и (или) стесняющие пациента при общении, которые сохраняются, несмотря на отмену нейролептического препарата, снижение его дозы либо переход на атипичный нейролептик, или в случае невозможности отмены нейролептического препарата
Ирландия	Двигательные расстройства вследствие органических заболеваний центральной нервной системы, например, БГ, гемибаллизм и сенильная хорея
Испания	Двигательные нарушения при хорее Гентингтона

Таблица 5. Окончание

Страна	Зарегистрированные показания к применению
Италия	Двигательные нарушения при хорее Гентингтона. Умеренно выраженные и тяжелые поздние дискинезии, инвалидизирующие и (или) стесняющие пациента при общении, которые сохраняются, несмотря на отмену нейролептического препарата, снижение его дозы либо переход на атипичный нейролептик, или в случае невозможности отмены нейролептического препарата
Канада	Коррекция гиперкинетических двигательных нарушений, таких как хорея при БГ, гемибаллизм, сенильная хорея, тики и синдром Туретта, поздние дискинезии
Нидерланды	Гиперкинетические двигательные нарушения при БГ
Польша	Гиперкинетические двигательные нарушения при БГ
Российская Федерация	Гиперкинетические двигательные нарушения при хорее Гентингтона
Соединенные Штаты Америки	Хорея при БГ
Франция	Гиперкинетические двигательные нарушения при БГ. Гемибаллизм
Швейцария	Гиперкинетические двигательные нарушения при хорее Гентингтона
Швеция	Гиперкинетические двигательные нарушения при БГ

Контрольные вопросы

1. Каково зарегистрированное показание для применения тетрабеназина в России?
2. Какие показания зарегистрированы для применения тетрабеназина в других странах?
3. Можно ли назначать тетрабеназин в России по незарегистрированным показаниям?

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ТЕТРАБЕНАЗИНА

Режим дозирования тетрабеназина для лечения хореи при БГ и при других вариантах двигательных расстройств у каждого пациента определяется **индивидуально**. Начинать терапию следует с небольших доз. Медленно повышая суточную дозу в течение нескольких недель, необходимо определить тот режим дозирования тетрабеназина, который хорошо переносится пациентом и при этом приводит к уменьшению

выраженности гиперкинеза. Тетрабеназин можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Рекомендации по дозированию тетрабеназина в пределах 50 мг/сут

Начальная суточная доза составляет 12,5 мг за один утренний прием. Спустя 1 нед можно увеличить дозу до 12,5 мг 2 раза в сутки. Повышать суточную дозу тетрабеназина следует постепенно – на 12,5 мг с шагом в каждую неделю. Это позволит правильно определить оптимальный режим дозирования препарата.

Если возникает необходимость в назначении суточной дозы от 37,5 до 50 мг, ее прием следует разделить на 3 раза. Рекомендуемая максимальная доза для однократного приема составляет 25 мг. В случае появления нежелательных реакций, таких как акатизия, неусидчивость, паркинсонизм, депрессия, нарушение сна, тревога или седация, наращивание суточной дозы тетрабеназина необходимо прекратить, а используемую суточную дозу уменьшить. Если после этого нежелательные реакции всё равно сохраняются, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата либо о назначении сопутствующей терапии для коррекции возникших нарушений (например, антидепрессантов).

Рекомендации по дозированию тетрабеназина более 50 мг/сут

Пациентов, которым требуется назначение тетрабеназина в дозе более 50 мг/сут, рекомендуется направлять на тестирование (генотипирование) с целью определения, к какой группе метаболизаторов по CYP2D6 – медленных или быстрых – они относятся. Это позволит в еще большей степени индивидуализировать назначаемую суточную дозу тетрабеназина.

У пациентов, являющихся быстрыми и промежуточными метаболизаторами по CYP2D6, которым требуется назначение более 50 мг/сут тетрабеназина, дозу препарата следует медленно повышать, на 12,5 мг с шагом в неделю, для достижения желаемого клинического эффекта при условии хорошей переносимости. Максимальная суточная доза при этом составляет 100 мг, а максимальная доза для однократного приема – 37,5 мг. В случае появления в процессе наращивания дозы препарата нежелательных реакций суточную дозу тетрабеназина необходимо уменьшить, а при сохранении нежелательных реакций – рассмотреть вопрос об отмене препарата либо о назначении сопутствующей терапии для коррекции возникших нарушений (например, антидепрессантов).

У медленных метаболизаторов наблюдается значительно бо́льшая экспозиция первичным метаболитам тетрабеназина (примерно в 3 раза больше для α-ГТБЗ и в 9 раз – для β-ГТБЗ) по сравнению с быстрыми метаболизаторами. По этой причине медленным метаболизаторам по

CYP2D6 не рекомендуется назначать для однократного приема более 25 мг тетрабеназина, а суточная доза у них не должна превышать 50 мг.

Отмена тетрабеназина может осуществляться одномоментно – без постепенного снижения дозы препарата. Возобновление или усиление выраженности хореи наблюдается в течение 12–18 ч после отмены тетрабеназина.

Возобновление лечения тетрабеназином после перерыва более 5 дней следует производить с медленным наращиванием суточной дозы; при перерыве в лечении менее 5 дней прием тетрабеназина можно возобновить сразу в прежней дозе, без предварительного ее наращивания.

Контрольные вопросы

1. Следует ли особым образом соотносить прием тетрабеназина с приемом пищи?
2. Какова начальная суточная доза тетрабеназина?
3. Каков шаг увеличения дозы тетрабеназина при необходимости ее подбора?
4. Какова максимальная суточная доза тетрабеназина?

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕТРАБЕНАЗИНА У ОСОБЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

Дети

Фармакокинетика тетрабеназина и его основных метаболитов у детей не изучалась.

Пожилые люди

Фармакокинетика тетрабеназина и его основных метаболитов у пожилых специально не изучалась.

Половая принадлежность

Явное влияние половой принадлежности на фармакокинетику α-ГТБЗ или β-ГТБЗ отсутствует.

Этническая принадлежность

Влияние этнической принадлежности на фармакокинетику тетрабеназина и его основных метаболитов специально не изучалось.

Пациенты с нарушением функции почек

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику тетрабеназина и его основных метаболитов не изучалось.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетический профиль однократной дозы тетрабеназина 25 мг изучался у 12 пациентов с хронической печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (тяжесть цирроза печени от 5 до 9 баллов по классификации Чайлда–Пью) в сравнении с 12 субъектами с нормальной функцией печени, сопоставимыми по возрасту и полу. У пациентов с нарушением функции печени концентрации тетрабеназина в плазме были схожими или превышали концентрации α-ГТБЗ, что свидетельствует о значительном замедлении метаболизирования тетрабеназина до α-ГТБЗ. Средняя C_{max} тетрабеназина у субъектов с нарушением функции печени была в 7–190 раз выше, чем у здоровых субъектов. Период полувыведения тетрабеназина у субъектов с нарушением функции печени составлял примерно 17,5 ч. Сроки достижения максимальной концентрации α-ГТБЗ и β-ГТБЗ были несколько больше у субъектов с нарушением функции печени в сравнении с сопоставимыми по возрасту субъектами контрольной группы (1,75 против 1 ч), а период полувыведения α-ГТБЗ и β-ГТБЗ был увеличен до 10 и 8 ч соответственно. Экспозиция этим основным метаболитам тетрабеназина была примерно на 30–39% выше у пациентов с нарушением функции печени, чем у здоровых добровольцев. Безопасность и эффективность такого увеличения экспозиции тетрабеназину и его циркулирующим метаболитам неизвестны, что делает невозможным подбор дозы препарата при нарушении функции печени для обеспечения безопасности его применения. В связи с этим тетрабеназин противопоказан пациентам с нарушениями функции печени.

Беременность

Адекватные и строго контролируемые исследования применения тетрабеназина у беременных женщин не проводились. Тетрабеназин допускается применять во время беременности, только если потенциальная польза оправдывает возможные риски для плода.

Тетрабеназин не оказывал четкого влияния на эмбриофетальное развитие при его введении беременным крысам в дозах до 30 мг/кг/сут (или вплоть до 3-кратной максимальной рекомендованной человеческой дозы из расчета 100 мг/сут в пересчете на мг/м^2) на протяжении всего периода органогенеза. Тетрабеназин не оказывал влияния на эмбриофетальное развитие при его введении беременным кроликам в период органогенеза в дозах вплоть до 60 мг/кг/сут (или до 12-кратной максимальной рекомендованной человеческой дозы в пересчете на мг/м^2). Поскольку ни у крыс, ни у кроликов, получавших тетрабеназин, не вырабатывается 9-десметил-β-ГТБЗ (основной метаболит у человека), эти исследования могли в недостаточной степени позволить оценить влияние тетрабеназина на эмбриофетальное развитие человека.

При введении тетрабеназина самкам крыс в дозах до 30 мг/кг/сут начиная с периода органогенеза и на протяжении всего периода лактации отмечено увеличение частоты мертворождений и постнатальной гибели потомства при дозах 15 и 30 мг/кг/сут, а также задержка развития при всех дозах. Отсутствие влияния на частоту мертворождений и постнатальную смертность отмечалось при дозе, составлявшей половину максимальной рекомендуемой человеческой дозы в пересчете на мг/м^2. Поскольку, как отмечено выше, у крыс, получавших тетрабеназин, не вырабатывается 9-десметил-β-ГТБЗ (основной метаболит у человека), эти исследования могли в недостаточной степени позволить оценить влияние тетрабеназина на потомство женщин, подвергшееся экспозиции препарату in utero и во время лактации.

Медленные и быстрые метаболизаторы CYP2D6

Пациентам, которым требуется назначение тетрабеназина в дозе, превышающей 50 мг/сут, рекомендуется провести генотипирование для определения того, к медленным или быстрым метаболизаторам они относятся в зависимости от способности экспрессировать изофермент CYP2D6, метаболизирующий тетрабеназин. Подробнее см. подраздел «Рекомендации по дозированию тетрабеназина более 50 мг/сут».

Контрольные вопросы

1. Можно ли применять тетрабеназин у пациентов с нарушениями функции печени?
2. В чем различия режима дозирования тетрабеназина у медленных и быстрых метаболизаторов CYP2D6?

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТЕТРАБЕНАЗИНА С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Ингибиторы CYP2D6. По данным исследований in vitro, α-ГТБЗ и β-ГТБЗ являются субстратами для изофермента CYP2D6. Влияние ингибирования CYP2D6 на фармакокинетику тетрабеназина и его метаболитов изучалось у 25 здоровых добровольцев, которым после 10-дневного приема пароксетина (мощного ингибитора CYP2D6) в дозе 20 мг/сут был однократно дан тетрабеназин в дозе 50 мг. Для α-ГТБЗ у субъектов, получавших до тетрабеназина пароксетин, отмечалось увеличение C_{max} примерно на 30%, а AUC – в 3 раза в сравнении с субъектами, которые принимали только тетрабеназин. Для β-ГТБЗ у субъектов, получавших до тетрабеназина пароксетин, отмечалось уве-

личение C_{max} и AUC в 2,4 и 9 раз соответственно в сравнении с субъектами, которые принимали только тетрабеназин. Период полувыведения для α-ГТБЗ и β-ГТБЗ при приеме тетрабеназина с пароксетином составил примерно 14 ч. Мощные ингибиторы CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, хинидин) значительно повышают экспозицию этим метаболитам. Таким образом, *у пациентов, принимающих мощные ингибиторы CYP2D6, однократная доза тетрабеназина не должна превышать 25 мг, а суточная – 50 мг*. Влияние умеренных или слабых ингибиторов CYP2D6, таких как дулоксетин, тербинафин, амиодарон или сертралин, на экспозицию тетрабеназину и его метаболитам не исследовалось.

Резерпин необратимо ингибирует ВПМ2; это действие сохраняется в течение нескольких дней. *Недопустимо применять резерпин и тетрабеназин одновременно.* После отмены резерпина назначать тетрабеназин можно только спустя не менее 20 дней.

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) *противопоказаны к совместному применению с тетрабеназином*. После отмены ингибитора МАО назначать тетрабеназин можно только спустя не менее 14 дней.

Применение **нейролептиков** (например, хлорпромазина, галоперидола, оланзапина, рисперидона, тиоридазина, зипрасидона и др.) совместно с тетрабеназином может повышать риск развития паркинсонизма, злокачественного нейролептического синдрома и акатизии.

Сопутствующее приему тетрабеназина употребление **алкоголя** или иных седативных веществ может сопровождаться дополнительными эффектами, а также усилением выраженности седативного эффекта и сонливости.

Препараты, удлиняющие QTc. Тетрабеназин приводит к удлинению QTc (примерно на 8 мс). В связи с этим при приеме тетрабеназина следует избегать назначения в качестве сопутствующей терапии любых других препаратов, способствующих удлинению QTc, таких как нейролептики (например, хлорпромазин, галоперидол, оланзапин, рисперидон, тиоридазин, зипрасидон и др.), антибиотики (например, моксифлоксацин), антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, прокаинамид) и класса III (например, амиодарон, соталол) и пр. Следует воздерживаться от назначения тетрабеназина пациентам с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или наличием нарушений сердечного ритма в анамнезе. Повышают риск развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» и внезапной сердечной смерти: 1) брадикардия; 2) гипокалиемия или гипомагниемия; 3) сопутствующее применение препаратов, удлиняющих QTc; 4) наличие врожденного синдрома удлиненного интервала QT.

Дигоксин является субстратом для Р-гликопротеина. Исследование на здоровых добровольцах показало, что применение тетрабеназина в дозе 25 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней не влияло на биодоступность дигоксина. Это свидетельствует о том, что в такой дозе тетрабеназин

не влияет на функцию Р-гликопротеина в кишечнике. В исследованиях in vitro также не было выявлено способности тетрабеназина или его метаболитов ингибировать Р-гликопротеин.

Контрольные вопросы

1. Какова максимальная суточная доза тетрабеназина при его совместном применении с мощными ингибиторами CYP2D6?
2. Назовите примеры мощных ингибиторов CYP2D6.
3. С какими препаратами недопустимо применять тетрабеназин?
4. Как влияет тетрабеназин на интервал QTc?
5. Можно ли применять тетрабеназин одновременно с нейролептиками?

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

Канцерогенез

У $p53^{+/-}$-трансгенных мышей, получавших перорально тетрабеназин в дозах 0, 5, 15 и 30 мг/кг/сут на протяжении 26 нед, не отмечалось увеличения числа опухолей. У мышей, получавших тетрабеназин в дозе 30 мг/кг, концентрация 9-десметил-β-ГТБЗ (основного метаболита тетрабеназина у человека) составила 1/6 таковой, достигаемой у человека, получающего тетрабеназин в дозе 50 мг. Следовательно, данное исследование могло в недостаточной степени охарактеризовать потенциальные канцерогенные эффекты тетрабеназина у человека.

Мутагенез

Тетрабеназин и его метаболиты α-ГТБЗ и β-ГТБЗ продемонстрировали отрицательные результаты в тесте на обратные мутации у бактерий in vitro (тест Эймса). Тетрабеназин проявил кластогенность в тесте хромосомных аберраций in vitro на клетках яичника китайского хомячка в условиях метаболической активации. α-ГТБЗ и β-ГТБЗ проявили кластогенность в тесте хромосомных аберраций in vitro на клетках легких китайского хомячка в условиях метаболической активации и при ее отсутствии. Микроядерный тест in vivo был проведен на особях мужского и женского пола крыс и мышей. Тетрабеназин показал отрицательные результаты у особей мужского пола мышей и крыс, однако результаты у крыс-самок оказались неоднозначными.

Поскольку в качестве системы биоактивации в исследованиях in vitro использовалась S9-фракция, приготовленная из печени крыс – вида животных, у которых при введении им тетрабеназина 9-десметил-β-ГТБЗ (основной метаболит у человека) не образовывался, эти исследования могли в недостаточной степени позволить оценить мутагенный потен-

циал тетрабеназина у человека. Более того, поскольку у мышей вырабатываются очень низкие концентрации этого метаболита при введении тетрабеназина, исследование in vivo могло оказаться неспособным оценить потенциальную мутагенность тетрабеназина у человека.

Влияние на фертильность

Введение тетрабеназина внутрь (в дозах 5, 15 и 30 мг/кг/сут) самкам крыс перед спариванием и на всем его протяжении с продолжением введения до 7-го дня гестации приводило к нарушению эстрального цикла при дозах, превышавших 5 мг/кг/сут (это меньше, чем максимальная рекомендованная человеческая доза в пересчете на мг/м^2).

При введении самцам крыс тетрабеназина (в дозах 5, 15 и 30 мг/кг/сут, вплоть до 3-кратной максимальной рекомендованной человеческой дозы) до и на всем протяжении спаривания с самками, не получавшими препарат, влияния на индексы спаривания и фертильности, а также на показатели спермы (подвижность, число, плотность) не обнаружено.

Поскольку у крыс, получавших тетрабеназин, не вырабатывается 9-десметил-β-ГТБЗ (основной метаболит у человека), эти исследования могли в недостаточной степени позволить оценить влияние тетрабеназина на фертильность человека.

Контрольные вопросы

1. Влияет ли тетрабеназин, по данным доклинических токсикологических исследований, на канцерогенез и мутагенез?
2. Влияет ли тетрабеназин, по данным доклинических токсикологических исследований, на фертильность?

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ТЕТРАБЕНАЗИНА И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ЕГО НАЗНАЧЕНИИ

Противопоказания к назначению тетрабеназина

- Гиперчувствительность к тетрабеназину или другим компонентам препарата.
- Активные суицидальные идеи или поведение.
- Кормление грудью.
- Плохо контролируемая депрессия.
- Одновременное применение ингибиторов МАО или резерпина.
- Нарушение функции печени.
- Паркинсонизм.

Клиническое ухудшение у пациентов с БГ и нежелательные реакции

Болезнь Гентингтона является неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся изменением настроения, снижением когнитивных функций, хореей, мышечной ригидностью и снижением функциональных возможностей пациента по мере течения заболевания. Вместе с тем, по данным 12-недельного контролируемого клинического исследования, тетрабеназин тоже может приводить к небольшому ухудшению настроения, когнитивных функций, мышечной ригидности и функциональных способностей. Информация о том, сохраняются ли эти эффекты, разрешаются или усугубляются по мере продолжения лечения, отсутствует.

Лечащему врачу рекомендуется периодически проводить осмотр пациента для оценки эффективности и целесообразности продолжения терапии тетрабеназином и на предмет развития возможных нежелательных реакций, включая депрессию, ухудшение когнитивных функций, паркинсонизм, дисфагию, сонливость, акатизию и пр. Для того чтобы отличить ухудшение состояния пациента вследствие естественного прогрессирования заболевания от ухудшения на фоне приема лекарственного препарата, может быть полезным снизить дозу тетрабеназина или вовсе его отменить. У некоторых пациентов по мере прогрессирования БГ выраженность хореи может самостоятельно уменьшаться, что потребует пересмотра режима дозирования тетрабеназина вплоть до полной его отмены.

Депрессия и суицидальность

У больных БГ характерным является повышенный риск развития депрессии, суицидальных мышления и поведения (суицидальность). Тетрабеназин повышает риск развития суицидальности при БГ. Все пациенты, находящиеся на лечении тетрабеназином, должны периодически проходить обследование на предмет появления или усиления выраженности депрессии или суицидальности – при их наличии и стойком сохранении тетрабеназин следует отменить.

По результатам 12-недельного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования применения тетрабеназина для коррекции хореи при БГ, у 10 (19%) из 54 пациентов, получавших тетрабеназин, были выявлены возникновение или ухудшение депрессии (ни у кого из 30 пациентов группы плацебо подобных явлений не отмечалось). В двух открытых клинических исследованиях (в одном из них тетрабеназин получали 29 пациентов в течение 48 нед, а в другом – 75 пациентов в течение 80 нед) развитие депрессии или ее ухудшение отмечались у 35% больных.

Из 187 пациентов с БГ, получавших тетрабеназин в рамках различных клинических исследований, один совершил самоубийство, еще у одно-

го была зафиксирована суицидальная попытка и у шести отмечалось суицидальное мышление.

Врачу, назначающему тетрабеназин при БГ, необходимо помнить, что у пациентов с этим заболеванием риск суицидальности высокий вне зависимости от выраженности депрессии. По данным литературы, примерно у 3–13% пациентов с БГ регистрируются завершенные попытки самоубийства и более 25% больных предпринимают суицидальные попытки на том или ином отрезке течения заболевания.

Лабораторные исследования

При назначении тетрабеназина в дозе более 50 мг/сут пациента следует направлять на генотипирование для определения его принадлежности к быстрым, промежуточным или медленным метаболизаторам по CYP2D6 (см. выше).

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), который способен привести к смертельному исходу, может развиться при применении как тетрабеназина, так и других препаратов, уменьшающих дофаминергические влияния. К клиническим проявлениям ЗНС относятся гипертермия, мышечная ригидность, психические расстройства и вегетативные нарушения (нестабильные пульс и артериальное давление, тахикардия, повышенное потоотделение, нарушение сердечного ритма). Злокачественный нейролептический синдром может также сопровождаться повышением активности креатинфосфокиназы в крови, миоглобинурией, рабдомиолизом и острой почечной недостаточностью. Диагностика ЗНС может быть затруднена, так как другие состояния (например, пневмония, системная инфекция) и нелеченые или недостаточно скорректированные экстрапирамидные нарушения могут проявляться схожими симптомами. При проведении дифференциальной диагностики ЗНС следует также рассматривать такие состояния, как центральный антихолинергический синдром, тепловой удар, лекарственная лихорадка и первичное поражение центральной нервной системы.

Тактика ведения пациента при ЗНС включает в себя: 1) немедленное прекращение приема тетрабеназина и иных препаратов, применение которых не является строго необходимым; 2) интенсивную симптоматическую терапию и мониторинг жизненно важных функций; 3) лечение любых других требующих специфической коррекции сопутствующих состояний.

Злокачественный нейролептический синдром может повторяться, что требует тщательного наблюдения за пациентом при необходимости возобновления терапии тетрабеназином после нормализации состояния больного.

Акатизия, беспокойство и ажитация

По данным 12-недельного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования применения тетрабеназина для коррекции хореи при БГ, у 10 пациентов (19%) из активной группы развилась акатизия, в то время как в группе плацебо этого не наблюдалось. В 80-недельном открытом исследовании акатизия отмечалась у 20% пациентов, получавших тетрабеназин. По данным 48-недельного открытого исследования, применение тетрабеназина не вызывало акатизии у пациентов с БГ. Таким образом, при наблюдении за пациентами, получающими тетрабеназин, рекомендуется обращать внимание на наличие признаков акатизии, а также беспокойства и ажитации, так как последние могут свидетельствовать о развитии акатизии. Для ее коррекции требуется уменьшить дозу тетрабеназина, а в ряде случаев – полностью его отменить.

Паркинсонизм

Применение тетрабеназина может приводить к развитию паркинсонизма. По данным 12-недельного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования, у 15% пациентов с БГ, получавших тетрабеназин для коррекции хореи, развились симптомы паркинсонизма (брадикинезия, пластический мышечный гипертонус), чего не наблюдалось в группе плацебо. В 48- и 80-недельном открытых клинических исследованиях тетрабеназина при БГ симптомы паркинсонизма развились у 10 и 3% пациентов соответственно. Вместе с тем, поскольку мышечная ригидность может быть проявлением естественного течения БГ, определить, имеет ли она лекарственное происхождение или связана с естественным течением заболевания, может быть затруднительно. У некоторых больных БГ лекарственный паркинсонизм потенциально может привести к гораздо большей инвалидизации, нежели нелеченая хорея. Если у пациента на фоне лечения тетрабеназином развивается паркинсонизм, необходимо попробовать уменьшить дозу препарата, а в ряде случаев – полностью его отменить.

Дисфагия

Дисфагия служит одним из проявлений БГ. Вместе с тем препараты, уменьшающие дофаминергическую передачу, могут приводить к нарушению моторики пищевода и дисфагии. Дисфагия может являться причиной аспирационной пневмонии. По данным 12-недельного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования тетрабеназина для коррекции хореи при БГ, дисфагия отмечалась у 4% пациентов в группе тетрабеназина и у 3% пациентов в группе плацебо. В 48- и 80-недельном открытых клинических исследованиях тетрабеназина при БГ дисфагия наблюдалась у 10 и 8% пациентов соответственно. У некоторых пациентов с дисфагией развивалась аспирационная пневмония. Причинная связь этих осложнений с проводимым лечением остается невыясненной.

Седативный эффект и сонливость

Седативный эффект является одной из наиболее частых нежелательных реакций при приеме тетрабеназина. По данным 12-недельного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования по применению тетрабеназина для коррекции хореи при БГ, седативный эффект или сонливость наблюдались у 17 (31%) из 54 пациентов активной группы против 1 пациента (3%) из группы плацебо. Это послужило причиной прекращения дальнейшего наращивания дозы тетрабеназина и (или) ее снижения у 15 пациентов (28%). Только у одного из этих пациентов снижение дозы препарата не привело к уменьшению выраженности седативного эффекта. В 48- и 80-недельном открытых исследованиях тетрабеназина седативный эффект или сонливость отмечались у 17 и 57% пациентов соответственно. У некоторых пациентов это наблюдалось при приеме доз ниже рекомендуемых.

В целях обеспечения безопасности самих пациентов и окружающих их лиц больным, получающим тетрабеназин, следует воздерживаться от занятий, требующих повышенного внимания (например, вождение или работа с потенциально опасными устройствами), до достижения стабильного режима дозирования препарата и понимания индивидуальной реакции на него.

Удлинение интервала QTc

Тетрабеназин приводит к удлинению интервала QTc примерно на 8 мс (подробнее см. выше).

Артериальная гипотензия (в том числе ортостатическая)

При однократном применении у здоровых добровольцев в дозах 25 и 50 мг тетрабеназин вызывал постуральное головокружение. У одного субъекта развился обморок, еще у одного – постуральное головокружение с ортостатической артериальной гипотензией. По данным 12-недельного контролируемого клинического исследования тетрабеназина, головокружение наблюдалось у 4% пациентов, получавших препарат (в группе плацебо подобного не отмечалось). Вместе с тем артериальное давление во время эпизодов головокружения не измерялось. У пациентов, принимающих тетрабеназин и склонных к артериальной гипотензии, следует проводить пробу на ортостатическую гипотензию.

Гиперпролактинемия

Тетрабеназин приводит у людей к повышению содержания пролактина в сыворотке крови. У здоровых добровольцев после приема 25 мг

тетрабеназина этот показатель увеличивается в 4–5 раз. Результаты экспериментов на тканевых культурах свидетельствуют о том, что примерно 1/3 вариантов рака молочной железы у человека являются в условиях in vitro пролактинзависимыми. Это необходимо учитывать при назначении тетрабеназина пациентам, у которых ранее было диагностировано это заболевание. Несмотря на то что повышение содержания пролактина в крови может приводить к аменорее, галакторее, гинекомастии и импотенции, клиническая значимость гиперпролактинемии для большинства пациентов остается невыясненной. Хроническое повышение содержания пролактина ассоциировано также с низким содержанием эстрогена и повышенным риском остеопороза (этот факт не оценивался в рамках программы разработки тетрабеназина). Поэтому при подозрении на симптомную гиперпролактинемию необходимо провести соответствующие исследования для принятия решения о целесообразности и безопасности продолжения терапии тетрабеназином.

Поздние дискинезии

У пациентов, получающих лечение нейролептиками, может развиваться потенциально необратимый синдром с насильственными дискинетическими движениями. В экспериментах на животных моделях орофациальных дискинезий однократное введение резерпина, истощающего запасы моноаминов, приводило к развитию непроизвольных жевательных движений. Несмотря на то что патофизиологические механизмы поздних дискинезий остаются до конца не выясненными, согласно наиболее распространенной гипотезе, длительное блокирование постсинаптических дофаминовых рецепторов приводит к их сверхчувствительности к дофамину. Ни резерпин, ни тетрабеназин, механизм действия которых заключается в истощении запасов дофамина, не приводят к развитию четких поздних дискинезий у людей. Вместе с тем, истощая пресинаптические запасы дофамина, теоретически, они могут приводить к сверхчувствительности к дофамину. Учитывая, что тетрабеназин может вызывать экстрапирамидные нарушения, схожие с таковыми при применении нейролептиков (например, паркинсонизм и акатизия), врач, назначающий тетрабеназин, должен помнить о потенциальном риске развития поздних дискинезий; в случае их появления препарат следует отменить.

Связывание с тканями, содержащими меланин

Поскольку тетрабеназин связывается с содержащими меланин тканями, может происходить накопление этого препарата на фоне его длительного применения, что, в свою очередь, может приводить к токсическому повреждению указанных тканей. В исследованиях хронической токсичности тетрабеназина у собак не проводилось ни офталь-

мологическое, ни микроскопическое исследование глаз. Офтальмологический мониторинг у людей был недостаточным для того, чтобы исключить возможность повреждения глаз при длительном применении тетрабеназина.

Клиническая значимость связывания тетрабеназина с содержащими меланин тканями неизвестна. Несмотря на то что специальных рекомендаций относительно необходимости проведения периодического офтальмологического мониторинга не существует, врач, назначающий тетрабеназин, должен быть осведомлен о возможности развития долгосрочных офтальмологических эффектов.

Передозировка тетрабеназином и возможные нежелательные реакции при его применении

Тетрабеназин может повышать риск развития депрессии и суицидального мышления и (или) поведения, особенно у пациентов с БГ. Поэтому при его назначении следует оценить соотношение риска развития этих нежелательных реакций и необходимости коррекции гиперкинезов. Терапия тетрабеназином должна сопровождаться тщательным наблюдением за пациентом на предмет появления или усиления выраженности депрессии, суицидального мышления и (или) поведения либо необычных изменений в поведении. Пациенты, ухаживающие за ними лица и члены семьи должны быть проинформированы о риске развития депрессии и суицидальных явлений, а также проинструктированы о необходимости немедленно сообщить о возникновении подобных ситуаций лечащему врачу. Особую настороженность следует проявлять в отношении пациентов с наличием депрессии или суицидальных попыток и (или) мышления в анамнезе, так как последние встречаются с большей частотой при БГ. Тетрабеназин противопоказан пациентам с активными суицидальными явлениями, а также с нелеченой или недостаточно скорректированной депрессией. В табл. 6 представлены нежелательные реакции, задокументированные при применении тетрабеназина в 12-недельном исследовании, проведенном Huntington's Study Group (2006).

При передозировке тетрабеназина могут развиться следующие симптомы: острая дистония, окулогирный криз, тошнота, рвота, диарея, повышенное потоотделение, артериальная гипотензия, гипотермия, спутанное сознание, галлюцинации, седация, гиперемия кожных покровов и тремор.

В случае передозировки лечение заключается в реализации общих мероприятий, проводимых при передозировке любым препаратом, влияющим на центральную нервную систему: поддерживающая и симптоматическая терапия, мониторинг сердечной деятельности и других жизненно важных функций. Необходимо учитывать возможность взаимодействия одновременно применяемых в этой ситуации препаратов.

Таблица 6. Возможные нежелательные реакции при применении тетрабеназина

Система организма	Нежелательные реакции					
	очень часто (>1/10)	часто (<1/10, но >1/100)	нечасто (<1/100, но >1/1000)	редко (<1/1000, но >1/10000)	очень редко (<1/10000)	неизвестно
Гематологические и лимфатические нарушения	–	–	–	–	Лейкопения, нейтропения	–
Иммунологические нарушения	–	–	–	–	Гиперчувствительность	–
Метаболические и алиментарные нарушения	–	Снижение аппетита	–	–	Дегидратация	–
Психические нарушения	Депрессия, тревога, неусидчивость, спутанность сознания	Раздражительность, обсессивно-компульсивные нарушения, ажитация	–	–	Агрессия, злость, суицидальное мышление, суицидальные попытки, нервозность, нарушение сна	–
Неврологические нарушения	Седация, сонливость, экстрапирамидные нарушения, нарушения сна, акатизия	Паркинсонизм (может включать в себя нарушение равновесия), нарушение походки, брадикинезия, дистония, летаргия, головокружение, дизартрия, головная боль	–	–	ЗНС, атаксия, тремор, повышенное слюноотделение	Снижение памяти

Таблица 6. Продолжение

Система организма	Нежелательные реакции					
	очень часто (>1/10)	часто (<1/10, но >1/100)	нечасто (<1/100, но >1/1000)	редко (<1/1000, но >1/10000)	очень редко (<1/10000)	неизвестно
Офтальмологические нарушения	Блефароспазм	–	–	–	Окулогирный криз, светобоязнь	–
Кардиологические нарушения	–	–	–	–	Трепетание предсердий	–
Сосудистые нарушения	–	–	–	–	Артериальная гипертония	Ортостатическая артериальная гипотензия, гипертонический криз
Дыхательные нарушения и нарушения со стороны органов грудной клетки и средостения	Инфекции верхних дыхательных путей	Пневмония, одышка, бронхит	–	–	Кашель, аспирационная пневмония	–
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Диарея, рвота, запор	–	Дисфагия	Сухость во рту	–
Гепатобилиарные нарушения	–	–	–	–	–	Повышение активности АЛТ и АСТ

Таблица 6. Окончание

Система организма	Нежелательные реакции					
	очень часто (>1/10)	часто (<1/10, но >1/100)	нечасто (<1/100, но >1/1000)	редко (<1/1000, но >1/10 000)	очень редко (<1/10 000)	неизвестно
Кожные нарушения и нарушения со стороны подкожных тканей	–	–	–	–	Гипергидроз, сыпь, зуд, крапивница	–
Нефрологические и урологические нарушения	–	Дизурия	–	–	Инфекции мочевыводящих путей	–
Нарушения со стороны половой системы и молочной (грудной) железы	–	–	–	–	Нарушение регулярности менструального цикла, аменорея, менструальные нарушения	–
Общие нарушения и местные реакции	Усталость	Экхимоз	–	–	Недомогание, лихорадка	Общая слабость
Клинико-лабораторные и инструментальные данные	–	–	–	–	Снижение массы тела	–
Травмы, отравления и осложнения вследствие процедур	Падения	Самоповреждение	–	Ошибка введения препарата	Передозировка	–

Обозначения: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Контрольные вопросы

1. Назовите противопоказания к применению тетрабеназина.
2. Развитие каких состояний необходимо контролировать у пациента при назначении тетрабеназина?
3. Каковы проявления злокачественного нейролептического синдрома?
4. Какова наиболее распространенная гипотеза механизма возникновения поздних дискинезий?

ИНСТРУКТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ О ПРИМЕНЕНИИ ТЕТРАБЕНАЗИНА

При назначении тетрабеназина следует обратить особое внимание пациента и (или) ухаживающего за ним лица (или родственника) на ряд аспектов.

Риск суицидальности

Необходимо проинформировать пациентов и членов их семей от том, что тетрабеназин способен повышать риск суицидального мышления и поведения, в связи с чем им следует проявлять настороженность в отношении этих явлений и в случае их возникновения немедленно обращаться к лечащему врачу.

Риск депрессии

Следует проинформировать пациентов и членов их семей о том, что тетрабеназин способен вызывать депрессию или усиливать выраженность имеющейся депрессии. В связи с этим им следует обращать внимание на эмоциональный фон, появление грусти, усугубление имеющихся проявлений депрессии, появление нарушений сна, раздражительности, агрессивности, акатизии (психомоторного беспокойства, неусидчивости), тревоги, ажитации (сильного эмоционального возбуждения) и панических атак. При возникновении подобных явлений пациенту следует немедленно обратиться к лечащему врачу.

Дозирование тетрабеназина

Следует предупреждать пациентов и членов их семей о необходимости медленного повышения дозы тетрабеназина до достижения желаемого клинического эффекта. При этом при появлении седативного эффекта, акатизии, паркинсонизма, депрессии или нарушений глотания (дисфагии) следует немедленно обратиться к лечащему врачу для уменьшения дозы тетрабеназина или его полной отмены.

Риск седативного эффекта и сонливости на фоне приема тетрабеназина

Необходимо пояснить пациентам и членам их семей, что тетрабеназин может вызывать седативный эффект и сонливость, а также нарушать способность выполнять действия, требующие сложных двигательных и умственных навыков. В связи с этим пациентам следует воздерживаться от действий, требующих повышенного внимания (в том числе вождения автомобиля и управления сложными механизмами), до тех пор, пока не будет понятна индивидуальная реакция пациента на тетрабеназин.

Взаимодействие с алкоголем

Следует проинформировать пациентов и членов их семей о том, что алкоголь может усиливать седативное действие тетрабеназина.

Применение при беременности

Необходимо напоминать пациентам и членам их семей, что при планировании или наступлении беременности, а также при планировании кормления грудью на фоне применения тетрабеназина следует немедленно обратиться к лечащему врачу.

Контрольные вопросы

1. Перечислите основные моменты, на которые следует обратить внимание пациентов и (или) ухаживающих за ними лиц при назначении тетрабеназина.
2. Как влияет алкоголь на действие тетрабеназина?

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ПРИМЕНЕНИЯ НОРМОКИНЕЗТИНА

Приводим клинический пример применения Нормокинезтина при БГ.

Пациент А.М., 42 года (1975 г.р.), военнослужащий, наблюдается в Научном центре неврологии с мая 2016 г. *Клинический диагноз:* БГ, гиперкинетическая форма.

Жалобы на момент первого осмотра на непроизвольные движения мимических мышц, конечностей, туловища, изменение походки, головные боли, нарушение сна (трудности при засыпании, поверхностный сон), раздражительность, снижение памяти.

Анамнез настоящего заболевания. Со слов пациента, его супруги и согласно медицинской документации, первые проявления заболевания начали развиваться в возрасте 35 лет. Появились непроизвольные движения в руках

с постепенным распространением на мимическую мускулатуру, туловище, нижние конечности. В дальнейшем гиперкинезы постепенно нарастали, ухудшился сон, снизилась память, присоединилась немотивированная раздражительность. Перечисленные симптомы пациент связывал с перенесенной в 2000 г. во время службы в Чечне черепно-мозговой травмой и частыми психоэмоциональными перегрузками на работе. Наблюдался по месту жительства с первоначальным диагнозом «идиопатическая торсионная дистония», в дальнейшем предположено наличие БГ. Диагноз подтвержден при проведении прямой ДНК-диагностики (декабрь 2015 г.) – обнаружена экспансия тринуклеотидных CAG-повторов в одном из аллелей гена *HTT* до 43, что соответствует патологическим изменениям, ассоциированным с БГ. Со слов супруги пациента, с начала 2015 г. стал апатичным, из-за выраженных гиперкинезов ведет преимущественно малоподвижный образ жизни, хотя ранее активно занимался спортом. С конца 2015 г. с целью коррекции гиперкинезов принимал клоназепам по 1 мг 2 раза в сутки, затем вальпроат натрия по 300 мг 2 раза в сутки, антиглутаматергические препараты (мемантин). Существенного клинического эффекта на фоне проводимой терапии не наблюдалось, выраженность гиперкинетического синдрома постепенно нарастала.

Анамнез жизни и семейный анамнез: военнослужащий, неоднократно командировался в «горячие точки». Кандидат в мастера спорта по дзюдо. Хроническими заболеваниями не страдает. Женат, имеет двоих детей. Матери пациента 61 год, здорова. Сведения об отце отсутствуют (не живет с семьей в течение многих лет). Болезнь Гентингтона в семейном анамнезе не регистрировалась.

Соматический статус: общее состояние удовлетворительное. Атлетического телосложения, развит пропорционально. Кожные покровы чистые, обычной окраски. В легких хрипов нет, дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Дизурических явлений нет.

Неврологический статус (июль 2016 г.): в сознании, полностью ориентирован в месте, времени и собственной личности. Менингеальных знаков нет. Глазодвигательных нарушений нет. Лицо симметричное. Эпизодическая дисфагия при проглатывании жидкости. Отмечаются хореические гиперкинезы оромандибулярной области, двигательное беспокойство языка, не может удерживать выведенный из полости рта язык более 5 с. Речь с элементами дизартрии. Парезов нет, мышечная сила достаточная. Сухожильные и периостальные рефлексы средней живости, патологических стопных и кистевых знаков нет. Мышечный тонус в руках повышается по пластическому типу при контралатеральной активации. Отмечаются генерализованные умеренно выраженные хореические гиперкинезы рук (преимущественно пальцев), мышц шеи, туловища, хореические гиперкинезы ног. Нарушена тонкая моторика: брадикинезия при пальцевом тэппинге и в пробе на пронацию–супинацию кистей рук. Отмечаются элементы моторной апраксии. Походка неуверенная, несколько замедленная, с элементами «пританцовывания». Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Тандемную ходьбу выполняет неуверенно (1 отклонение за 10 шагов). Суммарный показатель по шкале UHDRS – 45 баллов. Чувствительных нарушений не выявлено. Функции тазовых органов контролирует. Отмечается умеренное сни-

жение когнитивных функций; показатель по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса) – 22 балла.

Были внесены коррективы в медикаментозную терапию пациента: назначен **тетрабеназин (Нормокинезтин)** по схеме титрования дозы начиная с 12,5 мг/сут с постепенным повышением суточной дозы на 12,5 мг/нед. Рекомендовано титрование суточной дозы тетрабеназина до 50 мг/сут. Дополнительно назначен прегабалин 300 мг на ночь.

Осмотр в динамике (февраль 2017 г.): со слов супруги, пациент чувствует себя лучше, уменьшилась выраженность насильственных движений. Ранее предпочитал проводить день лежа перед телевизором, через 3 мес лечения стал активнее, периодически играет с сыном в футбол. *Неврологический статус:* выраженность хореических гиперкинезов уменьшилась от умеренных до мягких непостоянных, показатель по шкале UHDRS – 38 баллов. Походка стала более уверенной, лучше выполняет координаторные пробы.

Рекомендовано продолжение терапии тетрабеназином, целесообразно наращивание суточной дозы препарата до 75 мг. Планируется дальнейшее динамическое наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тетрабеназин – единственный в настоящее время препарат в мире, зарегистрированным показанием к назначению которого является хорея при БГ (исключение – США, где такое же показание зарегистрировано для деутетрабеназина). Для остальных препаратов, применяемых с целью уменьшения выраженности хореи, в настоящее время доказательная база представлена результатами лишь небольшого числа исследований. При отсутствии выраженных психических проявлений БГ (в первую очередь депрессии, суицидальности, раздражительности, агрессии) и дисфагии этот препарат следует рассматривать как **средство первого выбора для коррекции хореи при БГ**. В иных случаях целесообразно рассмотреть возможность применения нейролептиков. В отличие от нейролептиков **при применении тетрабеназина** у пациентов **крайне низкий риск развития поздних дискинезий**. Более того, **тетрабеназин может назначаться с целью коррекции этого состояния**. Тетрабеназин изучался также для лечения других вариантов двигательных расстройств, таких как дистония, тики и пр., и может рассматриваться как альтернативный препарат для коррекции этих вариантов двигательных расстройств при неэффективности иных терапевтических подходов.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Селивёрстов Ю.А., Клюшников С.А. Современные подходы к медикаментозной коррекции хореи при болезни Гентингтона // Нервные болезни. 2014. № 3. С. 24–28.

Селивёрстов Ю.А., Клюшников С.А. Дифференциальная диагностика хореи // Нервные болезни. 2015. № 1. С. 6–15.

Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895 (ссылка активна на 26.07.2017).

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

Armstrong M.J., Miyasaki J.M.; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2012. V. 79. № 6. P. 597–603.

Asher S.W., Aminoff M.J. Tetrabenazine and movement disorders // Neurology. 1981. V. 31. № 8. P. 1051–1053.

Brandrup E. [Reserpine and tetrabenazine for Huntington's chorea] // Nordisk Medicin. 1960. V. 4. № 8. P. 968–969.

Chen J.J., Ondo W.G., Dashtipour K., Swope D.M. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature // Clin. Ther. 2012. V. 34. № 7. P. 1487–1504.

Fasano A., Cadeddu F., Guidubaldi A. et al. The long-term effect of tetrabenazine in the management of Huntington's disease: observational study // Clin. Neuropharmacol. 2008. V. 31. № 6. P. 313–318.

Frank S., Ondo W., Fahn S. et al. A study of chorea after tetrabenazine withdrawal in patients with Huntington disease // Clin. Neuropharmacol. 2008. V. 31. № 3. P. 127–133.

Gilligan B.S., Wodak J., Veale J., Munro O.R. Tetrabenazine in the treatment of extrapyramidal dyskinesias // Med. J. Aust. 1972. V. 2. № 19. P. 1054–1056.

Godwin-Austen R.B., Clark T. Persistent phenothiazine dyskinesia treated with tetrabenazine // Br. Med. J. 1971. V. 4. № 5778. P. 25–26.

Highlights of Prescribing Information. Xenazine prescribing information. Lundbeck, 2015 // https://www.lundbeck.com/upload/us/files/pdf/Products/Xenazine_PI_US_EN.pdf (ссылка активна на 26.07.2017).

Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial // Neurology. 2006. V. 66. № 3. P. 366 –372.

Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind crossover study // Ann. Neurol. 1982. V. 11. № 1. P. 41–47.

Jankovic J., Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders // Neurology. 1997. V. 48. № 2. P. 358–362.

Jankovic J., Clarence-Smith K. Tetrabenazine for the treatment of chorea and other hyperkinetic movement disorders // Expert. Rev. Neurother. 2011. V. 11. № 11. P. 1509–1523.

Jankovic J., Glaze D.G., Frost J.D. Jr. Effect of tetrabenazine on tics and sleep of Gilles de la Tourette's syndrome // Neurology. 1984. V. 34. № 5. P. 688–692.

Jankovic J., Orman J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias // Neurology. 1988. V. 38. № 3. P. 391–394.

Jankovic J., Rohaidy H. Motor, behavioral and pharmacologic findings in Tourette's syndrome // Can. J. Neurol. Sci. 1987. V. 14. № 3. Suppl. P. 541–546.

Kaur N., Kumar P., Jamwal S. et al. Tetrabenazine: spotlight on drug review // Ann. Neurosci. 2016. V. 23. № 3. P. 176–185.

Kazamatsuri H., Chien C., Cole J.O. Treatment of tardive dyskinesia. I. Clinical efficacy of a dopamine-depleting agent, tetrabenazine // Arch. Gen. Psychiatry. 1972. V. 27. № 1. P. 95–99.

Kenney C., Hunter C., Davidson A., Jankovic J. Short-term effects of tetrabenazine on chorea associated with Huntington's disease // Mov. Disord. 2007*а*. V. 22. № 1. P. 10–13.

Kenney C., Hunter C., Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders // Mov. Disord. 2007*б*. V. 22. № 2. P. 193–197.

Marsden C.D., Marion M.H., Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1984. V. 47. № 11. P. 1166–1173.

McLellan D.L., Chalmers R.J., Johnson R.H. A double-blind trial of tetrabenazine, thiopropazate, and placebo in patients with chorea // Lancet. 1974. V. 1. № 7848. P. 104–107.

Mestre T., Ferreira J., Coelho M.M. et al. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. V. 3. CD006456.

Naro A., Bramanti P., Calabrò R.S. Successful use of tetrabenazine in a patient with intractable hiccups after stroke // Pharmacotherapy. 2014. V. 34. № 12. P. e345–e348.

Ondo W.G., Hanna P.A., Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol // Am. J. Psychiatry. 1999. V. 156. № 8. P. 1279–1281.

Paleacu D., Giladi N., Moore O. et al. Tetrabenazine treatment in movement disorders // Clin. Neuropharmacol. 2004. V. 27. № 5. P. 230–233.

Porta M., Sassi M., Cavallazzi M. et al. Tourette's syndrome and role of tetrabenazine: review and personal experience // Clin. Drug Investig. 2008. V. 28. № 7. P. 443–459.

Sattes H., Hase E. [The treatment of extrapyramidal hyperkinesia with special consideration of Huntington's chorea] // Psychiatr. Neurol. Neurochir. 1964. V. 67. P. 289–298.

Shoulson I., Goldblatt D. Huntington's disease (HD): effect of tetrabenazine and antipsychotic drugs on motoric features // Neurology. 1981. V. 31. P. 79.

Stumpf W. [Studies on 'Nitoman'] // Psychiatr. Neurol. 1960. V. 140. P. 63–68.

Swash M., Roberts A.H., Zakko H., Heathfield K.W. Treatment of involuntary movement disorders with tetrabenazine // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1972. V. 35. № 2. P. 186–191.

Sweet R.D., Bruun R., Shapiro E. et al. Presynaptic catecholamine antagonists as treatment for Tourette syndrome. Effects of alpha methyl para tyrosine and tetrabenazine // Arch. Gen. Psychiatry. 1974. V. 31. № 6. P. 857–861.

Watson M.W., Skelton D., Jamali F. Treatment of tardive dyskinesia: preliminary report on use of tetrabenazine // Can. J. Psychiatry. 1988. V. 33. № 1. P. 11–13.

ОБ АВТОРАХ

Селивёрстов Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр неврологии», координатор Европейской сети по болезни Гентингтона (EHDN) в России.

Клюшников Сергей Анатольевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Илларионшкин Сергей Николаевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии».

ТЕТРАБЕНАЗИН. СХЕМА ТИТРОВАНИЯ

	Шаг 1	Шаг 2	Шаг 3	Шаг 4	Шаг 5	Шаг 6
Утро						
Полдень						
Вечер						
Суммарная доза	12,5 мг	25 мг	37,5 мг	50 мг	62,5 мг	75 мг

- Доза может быть увеличена 1 раз в 3–4 дня[1, 2]
- До достижения оптимального терапевтического эффекта[1, 2]
- Максимальная суточная доза 200 мг[1, 2]

1. Mestre T., Ferreira J., Coelho M.M. et al. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. V. 3. CD006456.
2. Aia P.G., Revuelta G.J., Cloud L.J., Factor S.A. Tardive dyskinesia // Curr. Treat. Options Neurol. 2011. V. 13. № 3. P. 231–241.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

ISBN 978-5-902123-67-5
9 785902 123675