

## · 方 案 与 建 议 ·

氘丁苯那嗪治疗迟发性运动障碍临床  
应用指导建议刘登堂\* 司天梅<sup>△</sup> 况利\* 王强<sup>◎</sup> 郑英君<sup>◇</sup> 黄满丽<sup>□</sup> 江开达\*<sup>◎</sup>

【摘要】氘丁苯那嗪(deutetrabenazine, DTBZ)是一种选择性的囊泡单胺转运体2(vesicular monoamine transporter 2, VMAT2)口服小分子抑制剂。其药理作用为抑制VMAT2,减少突触前多巴胺的释放,进而减轻因长期使用多巴胺受体拮抗剂所致的迟发性运动障碍症状。氘丁苯那嗪较丁苯那嗪具有较长的半衰期、较低的血浆浓度峰值及较小的血浆浓度波动。临床研究显示,氘丁苯那嗪可显著改善患者异常不自主运动,并具有较好的安全性。本文基于现有临床证据和实践经验,对氘丁苯那嗪的适用人群、药物剂量、治疗时间、抗精神病药联合应用、疗效评估以及特殊人群用药等临床常见问题进行探讨,以期为临床医生提供用药指导和建议。

【关键词】迟发性运动障碍 氘丁苯那嗪 VMAT2抑制剂 药理学 药动学

【中图分类号】R749

【文献标识码】A

**Recommendations on clinical application of deutetrabenazine for treatment of tardive dyskinesia.** LIU Dengtang, SI Tianmei, KUANG Li, WANG Qiang, ZHENG Yingjun, HUANG Manli, JIANG Kaida. *Mental Health Center affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China. Tel: 021-34773434.*

【Abstract】 Deutetrabenazine (DTBZ) is a selective oral small molecule inhibitor of vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2). Its pharmacological action works by inhibiting VMAT2, thereby reducing the release of presynaptic dopamine and alleviating tardive dyskinesia symptoms caused by long-term use of dopamine receptor antagonists. Compared with tetrabenazine, DTBZ has longer half-life, lower peak plasma concentration, and smaller plasma concentration fluctuations. Clinical studies demonstrate that DTBZ significantly improves abnormal involuntary movement in patients with tardive dyskinesia and has a favourable safety profile. Based on available clinical evidence and practical experience, this paper discuss the common questions about DTBZ including the suitable population, dose, duration of treatment, combination administration with antipsychotics, efficacy assessment and application in special populations. This article aimed to provide guidance and recommendations on clinical application of DTBZ for clinicians.

【Keywords】 Tardive dyskinesia Deutetrabenazine VMAT2 inhibitor Pharmacology Pharmacokinetic

迟发性运动障碍(tardive dyskinesia, TD)是由

药物引起的多动性运动障碍,往往与使用多巴胺受体拮抗剂(dopamine receptor antagonists, DRAs)相关<sup>[1]</sup>,也有少数心境稳定剂、抗抑郁药等引起TD的案例报道。TD的临床表现以不自主运动为特征,最常影响舌头、嘴唇、下巴、面部,有时也影响眼眶周围区域,某些患者还会出现躯干和四肢的不规则运动。

TD发病机制尚不明确,目前主要存在多巴胺受体超敏学说、氧化应激与神经毒性学说和突触可塑性失调学说等<sup>[2]</sup>,其中,多巴胺受体超敏学说最受

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2025.02.001

\* 上海交通大学医学院附属精神卫生中心(上海 200030)

<sup>△</sup> 北京大学第六医院 北京大学精神卫生研究所 国家卫生健康委员会精神卫生学重点实验室(北京大学) 国家精神心理疾病临床医学研究中心(北京大学第六医院)

\* 重庆医科大学附属第一医院精神医学中心

<sup>◎</sup> 四川大学华西医院心理卫生中心

<sup>◇</sup> 广州医科大学附属脑科医院

<sup>□</sup> 浙江大学医学院附属第一医院精神卫生中心

<sup>◎</sup> 通信作者(E-mail: jiangkaida@aliyun.com)

关注。2017年一项纳入全球41项研究的meta分析显示,在服用抗精神病药患者中,TD的患病率为25.3%,其中,服用第一代抗精神病药和第二代抗精神病药患者的TD患病率分别为30%和21%<sup>[3]</sup>。目前我国缺乏TD的全国流行病学研究数据,2022年一项针对北京市及河北省长期住院慢性精神分裂症患者的调查显示,TD患病率为41.1%,其中男性为42.9%,女性为28.4%<sup>[4]</sup>。

TD治疗是临床面临的巨大挑战之一,2017年4月美国食品药品监督管理局首次批准氘丁苯那嗪(deutetrabenazine, DTBZ)治疗TD,2020年5月氘丁苯那嗪在中国上市,用于治疗与成人TD及与亨廷顿病有关的舞蹈病。目前,新型单胺囊泡转运体2(vesicular monoamine transporter 2, VMAT2)抑制剂(氘丁苯那嗪、缵苯那嗪)是国际上TD治疗的一线药物<sup>[5]</sup>,但国内关于氘丁苯那嗪的临床应用经验仍相对较少。因此,本文结合国内外指南、共识以及最新临床研究撰写而成,以期临床专家在应用氘丁苯那嗪时可能遇到的相关问题提供参考,最终使更多TD患者获益。

## 1 药理学和药动学特征

### 1.1 药理学特征

VMAT2在中枢神经系统的单胺能和交感神经节后神经元中表达。VMAT2的生理功能是将单胺类物质,如多巴胺、5-羟色胺、组胺等,摄取到突触前囊泡,囊泡中的神经递质可进一步释放到突触间隙发挥作用。当VMAT2受到抑制时,被摄取进入突触前囊泡的单胺类物质减少,单胺储存耗竭,进而释放减少,突触后膜多巴胺受体受到的刺激减少。在多巴胺受体超敏的TD患者中,VMAT2抑制剂可抑制突触前单胺类物质释放,使得可与突触后D<sub>2</sub>受体结合的多巴胺减少,抵消DRAs的运动相关不良反应<sup>[2,6]</sup>。丁苯那嗪是最早开发的VMAT2抑制剂,氘丁苯那嗪是对丁苯那嗪结构改造得到的氘取代产物,是一种新型的、高选择性的VMAT2抑制剂<sup>[7]</sup>。

### 1.2 药动学特征

氘丁苯那嗪是全球首个获批的氘代药物,口服生物利用度为80%。氘丁苯那嗪在体

内被羧基还原酶代谢为活性的氘代二氢代谢物 $\alpha$ -二氢丁苯那嗪( $\alpha$ -dihydrotetrabenazine,  $\alpha$ -HTBZ)和 $\beta$ -二氢丁苯那嗪( $\beta$ -dihydrotetrabenazine,  $\beta$ -HTBZ),二者通过多种细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)途径进一步代谢,主要是CYP2D6,其次是CYP3A4。虽然氘丁苯那嗪与丁苯那嗪的代谢途径相同,但碳氘键比碳氢键的键能更高且稳定性更强,氘原子的存在降低了代谢速率,并增加药理活性的持续时间,使氘丁苯那嗪的半衰期达到9~10 h<sup>[6,8]</sup>。一项纳入21例健康志愿者的药代动力学研究证明,氘丁苯那嗪会产生比丁苯那嗪更有临床意义的药代动力学特征<sup>[9]</sup>。与同等剂量的丁苯那嗪相比,氘丁苯那嗪的半衰期更长、最大血浆浓度(C<sub>max</sub>)更低、波动幅度更小。

### 1.3 药物相互作用

氘丁苯那嗪主要由CYP2D6代谢,因此CYP2D6抑制剂会与氘丁苯那嗪产生相互作用(表1),强效CYP2D6抑制剂使 $\alpha$ -和 $\beta$ -HTBZ的曲线下面积分别增加1.9倍和6.5倍<sup>[8]</sup>,患者如果同时需要使用强效CYP2D6抑制剂时,可能需要降低氘丁苯那嗪剂量。

Tab.1 Common CYP2D6 inhibitors

表1 常见CYP2D6抑制剂

药物种类	弱抑制	中等抑制	强抑制
抗抑郁药	-	舍曲林	氟西汀
	-	度洛西汀	帕罗西汀
	-	安非他酮	-
抗精神病药	阿塞那平	-	硫利达嗪
	-	-	奋乃静
其他	苯海拉明	特比萘芬	奎尼丁
	胺碘酮	-	氯喹
	-	-	西那卡塞
	-	-	伊马替尼

氘丁苯那嗪和利血平不得同时服用。利血平会不可逆地与VMAT2结合,作用可持续数天,二者合用可能导致中枢神经系统5-羟色胺和去甲肾上腺素的严重耗竭。氘丁苯那嗪与DRAs合用可能会增加帕金森综合征、恶性综合征和静坐不能的风险,而与单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)合用可能导致高血压。此外,氘丁苯

那嗪如与酒精或镇静剂同时服用,可能会导致过度镇静<sup>[10]</sup>。

## 2 临床适用人群

**2.1 临床适应证** 氘丁苯那嗪在美国或在中国,均是被批准用于治疗成人TD以及与亨廷顿病有关的舞蹈病。

**2.2 临床研究介绍** 氘丁苯那嗪是目前国内唯一获批用于治疗成人TD的药物,多项国内外临床研究也证实了其在TD成人患者中的有效性和安全性(表2)。

旨在减少迟发性运动障碍研究(aim to reduce movements in tardive dyskinesia, ARM-TD)是一项随机、双盲、多中心的II/III期试验<sup>[7]</sup>,研究共纳入117例TD患者,按1:1随机分配至氘丁苯那嗪组或安慰剂组。氘丁苯那嗪的初始剂量为12 mg/d(每次6 mg,每天2次),后续每周剂量增加6 mg/d,持续6周,最大允许剂量为48 mg/d。研究的主要终点是从基线到第12周的异常不自主运动量表(abnormal involuntary movement scale, AIMS)评分(项目1~7)变化,次要终点包括第12周基于临床总体印象量表变化(clinical global impression of change, CGIC)和患者总体变化印象(patient global impression of change, PGIC)。与安慰剂相比,接受氘丁苯那嗪治疗的患者从基线到第12周的AIMS评分显著降低(-3.0 vs. -1.6)。在修改的意向性治疗(modified intention-to-treat, mITT)人群中,氘丁苯那嗪组实

现CGIC和PGIC治疗成功的患者比例均明显高于安慰剂组(分别为48.2% vs. 40.4%和42.9% vs. 29.8%),但均未达到统计学差异。综上,该研究证明在TD患者中,氘丁苯那嗪可减少异常运动。

氘丁苯那嗪治疗迟发性运动障碍中的不自主运动研究(addressing involuntary movements in tardive dyskinesia, AIM-TD)是一项双盲、随机、安慰剂对照的III期研究<sup>[11]</sup>,研究纳入298例TD患者,按1:1:1:1随机分配接受3种固定剂量的氘丁苯那嗪(12 mg/d, 24 mg/d, 36 mg/d)或安慰剂治疗。初始剂量为12 mg/d,以每周6 mg/d的增量增加。AIM-TD的主要疗效终点是从基线到第12周AIMS评分的变化,关键的次要终点是第12周基于CGIC改善而获得治疗成功的患者比例。在AIM-TD中,氘丁苯那嗪36 mg/d、24 mg/d和12 mg/d组患者的AIMS评分从基线到第12周的变化分别为-3.3、-3.2和-2.1分,而安慰剂组为-1.4分。与安慰剂组相比,24 mg/d和36 mg/d组早在第2周就展现出具有统计学意义的差异。经CGIC评估,36 mg/d、24 mg/d和12 mg/d氘丁苯那嗪组治疗成功的患者比例(44%、49%和28%)高于安慰剂组(26%)。

氘丁苯那嗪治疗迟发性运动障碍患者不自主运动的长期研究(reducing involuntary movements in participants with tardive dyskinesia, RIM-TD)是一项为期3年的单臂、开放标签扩展(open-label extension, OLE)研究<sup>[12]</sup>,从ARM-TD和AIM-TD研究招募343例患者,其中232例和111例患者分别接受

Tab.2 Key clinical study data of deutetrabenazine

表2 氘丁苯那嗪关键临床研究数据

临床研究	治疗组	n	剂量	主要疗效指标:AIMS总评分		
				基线评分( $\bar{x}\pm s$ )	较基线变化( $LSM\pm SE$ )	治疗作用( $95\%CI$ ) <sup>3)</sup>
ARM-TD(NCT02195700) <sup>1)</sup>	氘丁苯那嗪组	56	12~48 mg/d	9.7±4.14	-3.0±0.45	-1.4(-2.6, -0.2)
	安慰剂组	57	NA	9.6±3.78	-1.6±0.46	NA
AIM-TD(NCT02291861) <sup>1)</sup>	氘丁苯那嗪组	55	36 mg/d	10.1±3.21	-3.3±0.42	-1.9(-3.09, -0.79)
	氘丁苯那嗪组	49	24 mg/d	9.4±2.93	-3.2±0.45	-1.8(-3.00, -0.63)
	氘丁苯那嗪组	60	12 mg/d	9.6±2.40	-2.1±0.42	-0.7(-1.84, 0.42)
	安慰剂组	58	NA	9.5±2.71	-1.4±0.41	NA
RIM-TD(NCT02198794) <sup>2)</sup>	氘丁苯那嗪组	343	39.4 mg/d	10.7±4.68	-6.6±0.37	NA

注:NA,不适用;AIMS,异常不自主运动量表;LSM,最小二乘均值;SE,标准误;CI,置信区间。1)第12周评价疗效终点;2)第145周评价疗效终点;3)治疗作用指氘丁苯那嗪组相较基线的AIMS总评分变化减去安慰剂组相较基线的AIMS总评分变化。

氘丁苯那嗪或安慰剂治疗。初始剂量为12 mg/d,最大剂量为48 mg/d。基于AIMS评分、CGIC、PGIC等疗效指标,评价氘丁苯那嗪长期疗效与安全性。与基线相比,接受氘丁苯那嗪治疗的患者AIMS评分持续改善超过3年,第145周AIMS评分的平均变化为-6.6。第145周时,在CGIC和PGIC上获得治疗成功的患者比例分别为73%和63%。AIMS评分的持续改善表明,进行氘丁苯那嗪治疗可获得具有临床意义的长期获益。

### 3 氘丁苯那嗪临床应用建议

**3.1 氘丁苯那嗪的适用人群** 2018年,美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)更新了迟发性综合征治疗指南,该指南明确了TD的临床诊疗路径,对于因TD症状而造成困扰的患者,如抗精神病药物剂量已调整为最低有效剂量仍无法改善,推荐将氘丁苯那嗪用于TD的一线治疗(A级推荐, I类证据)<sup>[13]</sup>。2020年,美国精神病学会(American Psychiatric Association, APA)修订了《精神分裂症治疗实践指南》,推荐与抗精神病治疗相关的中度至重度或出现功能损害的TD患者,应使用VMAT2抑制剂进行治疗(1B级推荐)<sup>[14]</sup>。基于上述指南推荐,建议我国将氘丁苯那嗪作为TD的一线治疗药物,用于中度至重度的TD患者,以及TD症状已造成患者困扰或出现功能损害的患者。

**3.2 氘丁苯那嗪治疗TD的起始剂量、滴定过程及目标剂量** 在两项关键性研究(ARM-TD和AIM-TD)中,氘丁苯那嗪的起始剂量为12 mg/d(每次6 mg,每天2次),基于患者TD症状的改善情况和耐受性,每周增加1次剂量,增幅为6 mg/d,直至目标剂量,最大日剂量为48 mg/d,研究结果证明了氘丁苯那嗪良好的有效性和安全性<sup>[7,11]</sup>。2018年的一项meta分析显示,氘丁苯那嗪治疗的TD患者组AIMS评分减少情况明显优于安慰剂组,且研究结果显示24 mg/d能明显改善TD患者的症状<sup>[15]</sup>。基于上述证据及临床实践经验,建议氘丁苯那嗪以12 mg/d(每次6 mg,每天2次)的剂量起始治疗,滴定过程中剂量每周增加1次,以6 mg/d为增量,滴定方案可参

考表3,推荐目标剂量为24 mg/d,最高剂量48 mg/d,每日总剂量为12 mg或以上时,分2次给药。此外,同时服用强CYP2D6抑制剂或CYP2D6代谢不良的患者每日总剂量不应超过36 mg,推荐的最大单剂量为18 mg<sup>[16]</sup>。

Tab.3 Titration regimen of deutetrabenazine

表3 氘丁苯那嗪滴定方案

时间	氘丁苯那嗪给药方案	总体日剂量
第1周	6 mg, 每天2次	12 mg
第2周	9 mg, 每天2次	18 mg
第3周	12 mg, 每天2次	24 mg
第4周	15 mg, 每天2次	30 mg
第5周	18 mg, 每天2次	36 mg
第6周	21 mg, 每天2次	42 mg
第7周	24 mg, 每天2次	48 mg

**3.3 氘丁苯那嗪治疗TD的治疗时间** 基于RIM-TD研究的证据<sup>[12]</sup>,氘丁苯那嗪连续治疗145周后,患者AIMS评分得到持续改善,且安全性良好,无新的不良事件发生。结合目前的临床应用经验,对于使用氘丁苯那嗪治疗的TD患者,一旦启动治疗并达到合适目标剂量时,通常建议连续使用该药物而不要轻易换药,在住院、出院后治疗过程中均应持续服用。

**3.4 抗精神病药联合用药问题** 一项回顾性研究发现双相障碍或重度抑郁症患者,减少抗精神病药物剂量与减少迟发性运动障碍的发生率并不相关<sup>[17]</sup>。一项纳入16项研究的meta分析显示,TD患者改用氯氮平单药治疗后,TD相关量表得分总体显著降低( $n=1060$ ,  $SMD=-0.40$ ,  $95\%CI: -0.69\sim-0.11$ )<sup>[18]</sup>,提示TD患者可考虑换用氯氮平或其他较少引起TD的抗精神病药进行治疗。另外,AIM-TD研究表明,在患者继续使用抗精神病药的前提下,加用氘丁苯那嗪并未使患者精神症状恶化,抑郁、自杀比例较安慰剂组没有显著差异<sup>[11]</sup>。

**3.5 临床疗效评估** AIMS是评估迟发性运动障碍严重程度的常用工具,由美国国家精神卫生研究所开发<sup>[19]</sup>。AIMS包含12个项目,前7个项目是对7个不同肌肉群或身体部位的运动障碍进行评分,每项0~4分,这7个项目的总和构成了AIMS总分,该分

数常作为评估TD治疗的主要疗效指标。第8~10项是关于整体严重程度、失能以及患者对异常运动痛苦程度的评价。第11~12项则是用于判断是否是因牙齿问题而导致的异常运动。AIMS量表在全面评估异常不自主运动方面具有显著优势,但其局限性在于无法全面反映TD对患者生活的影响。因此,在临床实践中,AIMS量表也可与其他量表结合使用以获得更全面的评估结果,如迟发性运动障碍评定量表(tardive dyskinesia rating scale, TDRS)或迟发性运动障碍影响量表(impact-tardive dyskinesia scale)。

**3.6 特殊人群用药的考虑** 氘丁苯那嗪在儿科患者中的安全性和有效性尚未确定。根据两项氘丁苯那嗪治疗儿童和青少年Tourette综合征的随机临床试验,受试者(6~16岁)对高剂量氘丁苯那嗪(48 mg/d)的耐受性良好,不良反应均为轻度或中度,且氘丁苯那嗪组和安慰剂组之间几乎没有差异<sup>[20-21]</sup>。

年龄是发生TD的关键危险因素。老年患者的TD通常表现为口腔-颊-舌运动障碍,这些运动障碍可干扰进食和吞咽,严重者甚至引起窒息<sup>[22]</sup>。在一项为期3年的OLE研究中,事后分析表明氘丁苯那嗪(平均剂量38.5 mg/d)治疗与老年TD患者(≥55岁,平均年龄63.1岁)运动AIMS总分的持续改善、治疗成功和生活质量的提高有关,并且耐受性良好。在整个研究过程中,年轻组和老年组患者间氘丁苯那嗪剂量保持相似<sup>[23]</sup>。尽管还没有临床研究报道老年患者和年轻患者对氘丁苯那嗪的反应差异,但一般来说,对老年患者的剂量选择应谨慎,通常从较低剂量范围开始。

临床前的动物实验发现妊娠大鼠在器官发育期口服氘丁苯那嗪[5、10或30 mg/(kg·d)],对胚胎发育无明显影响,按体表面积(mg/m<sup>2</sup>)计算,测试的最高剂量是人类最大推荐剂量48 mg/d的6倍。尽管动物研究显示氘丁苯那嗪对胚胎发育没有产生不利影响,但目前还没有关于妊娠期使用氘丁苯那嗪的充分数据。此外,目前也尚无资料表明人乳汁中是否存在氘丁苯那嗪或其代谢物,以及其对哺乳

期婴儿或哺乳期妇女乳汁分泌的影响<sup>[6]</sup>。因此,在使用氘丁苯那嗪时,妊娠期或哺乳期妇女应被告知药物对胎儿或新生儿的潜在风险。

目前尚无关于肝功能受损患者使用氘丁苯那嗪的研究数据。一项肝功能损害患者使用丁苯那嗪的研究发现,丁苯那嗪及其活性代谢物的暴露量大幅增加<sup>[24]</sup>。尽管缺乏临床数据,但参照丁苯那嗪的研究数据,肝功能受损患者应禁用氘丁苯那嗪。

目前还没有临床研究评估肾损害对氘丁苯那嗪药代动力学的影响。由于母体药物和活性代谢物都通过肾脏排出<sup>[25]</sup>,肾损伤患者应谨慎使用氘丁苯那嗪。

基于以上证据,关于特殊人群使用氘丁苯那嗪的建议:①目前在儿科TD患者中使用氘丁苯那嗪的经验有限;②对于老年TD患者,氘丁苯那嗪的剂量选择应谨慎,建议通常从较低剂量开始;③对于妊娠期或哺乳期妇女,应充分评估临床获益和风险,在使用氘丁苯那嗪前应告知患者药物对胎儿或新生儿的潜在风险;④肝功能受损患者应禁用氘丁苯那嗪;⑤肾损伤患者应谨慎使用氘丁苯那嗪。

## 4 安全性及不良反应处理

**4.1 不良反应出现时间** 在使用氘丁苯那嗪进行治疗时,不良反应出现的时间会因为不良反应的类型不同而有差异。常见的不良反应,如嗜睡、疲劳、腹泻和口干,通常在开始治疗的几天到几周内出现。严重的不良反应,如神经精神症状(抑郁、自杀倾向等),也可能在治疗的最初几周内出现。

除此之外,应监测接受氘丁苯那嗪治疗的患者是否有躁动和激越的症状或体征,因为这些症状和体征可能是出现静坐不能的指标。既往研究也表明,在开始氘丁苯那嗪治疗或加量后的2周内,患者可能会出现帕金森综合征症状和体征,包括运动迟缓、行走障碍(部分可能导致跌倒),以及震颤的出现或恶化。

**4.2 常见不良反应的处理** ARM-TD研究报告的氘丁苯那嗪组和安慰剂组发生治疗相关不良事件

(adverse event, AE)的概率分别为48.3%、35.6%。氟丁苯那嗪组最常见的不良事件是嗜睡(13.8%)、疲劳和失眠(均为6.9%),以及头痛、腹泻和静坐不能(均为5.2%)。对于氟丁苯那嗪组和安慰剂组,由于不良事件导致的剂量减少、暂停和研究退出率相对较低<sup>[7]</sup>。

AIM-TD研究中氟丁苯那嗪组和安慰剂组患者的不良事件发生率相似,证明氟丁苯那嗪的安全性良好。在接受氟丁苯那嗪(12、24、36 mg/d)和安慰剂的患者中,神经系统不良事件的发生率分别为8%、8%、22%和14%。在其他不良反应中,腹泻是最常见的,其次是恶心。氟丁苯那嗪组和安慰剂组由于不良事件导致的剂量减少、暂停和研究退出的患者比例相近<sup>[11]</sup>。

RIM-TD研究中有233例患者报告了不良事件,与12周研究中患者经历的不良事件相似。大多数不良事件为轻度或中度。ARM-TD和AIM-TD研究中最常见的不良事件是嗜睡、头痛和腹泻,而RIM-TD研究中最常见的不良事件是焦虑、嗜睡和抑郁,但这些不良事件的发生率并没有因为长期治疗而增加<sup>[12]</sup>。

对于镇静和嗜睡,在服用稳定剂量的氟丁苯那嗪并明确药物影响之前,患者不应进行需要保持精神警觉以维持自身或他人安全的活动,例如驾驶机动车辆或操作危险机械。如果患者在氟丁苯那嗪治疗期间出现静坐不能、帕金森综合征等不良事件,则应减少药物剂量,一些患者可能需要停止治疗。为了避免或最小化不良反应的风险,氟丁苯那嗪的剂量应根据患者的耐受性和症状严重程度逐渐调整,通常从低剂量开始,逐步增加。首次使用药物的几周内,建议密切监测症状的变化。

## 5 超说明书用药

目前氟丁苯那嗪在中国获批的适应证仅包括成人TD和与亨廷顿病有关的舞蹈病,但临床中也存在超说明书使用的情况。2020年发表的《肌张力障碍治疗中国专家共识》指出,多巴胺耗竭剂包括氟丁苯那嗪、丁苯那嗪等可用于肌张力障碍的治

疗,有多项研究显示该类药物对于肌张力障碍,特别是迟发性肌张力障碍患者可能有效,但目前尚缺乏大规模对照研究的证据<sup>[26]</sup>。此外,氟丁苯那嗪近年来还有一些用于其他运动增多性障碍的研究报道,比如用于Tourette综合征、口吃以及A组溶血性链球菌诱导的抽动样运动障碍等<sup>[27-29]</sup>,但这些报道多来自于单个病例报告或小规模真实世界研究,氟丁苯那嗪用于这些疾病的疗效和安全性仍需进一步研究确认。

## 6 总结

尽管TD发病机制异常复杂,D<sub>2</sub>受体超敏仍被认为是其最经典且最可信的病因学说。目前,国际上广泛采用VMAT2抑制剂作为一线药物治疗TD。VMAT2抑制剂的主要治疗机制可能是通过对神经元突触前囊泡上的VMAT2抑制,减少神经元突触前多巴胺的释放,调节由于长期D<sub>2</sub>受体阻滞所引起的D<sub>2</sub>受体超敏现象,从而减轻TD的症状。国内外临床研究显示,氟丁苯那嗪作为VMAT2抑制剂,在治疗TD方面显示出良好的疗效和安全性。

## 参 考 文 献

- [1] JACKSON R, BRAMS M N, CITROME L, et al. Assessment of the impact of tardive dyskinesia in clinical practice: Consensus panel recommendations[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 1589-1597.
- [2] 王喜喜, 万新华. 迟发性运动障碍的临床诊治进展[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(4): 644-651.
- [3] CARBON M, HSIEH C H, KANE J M, et al. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: A meta-analysis[J]. *J Clin Psychiatry*, 2017, 78(3): e264-e278.
- [4] LIANG Q, WANG D, ZHOU H, et al. Tardive dyskinesia in Chinese patients with schizophrenia: Prevalence, clinical correlates and relationship with cognitive impairment[J]. *J Psychiatr Res*, 2022, 151: 181-187.
- [5] RICCIARDI L, PRINGSHEIM T, BARNES T R E, et al. Treatment recommendations for tardive dyskinesia[J]. *Can J Psychiatry*, 2019, 64(6): 388-399.
- [6] PECKHAM A M, NICEWONDER J A. VMAT2 inhibitors for tardive dyskinesia—practice implications[J]. *J Pharm Pract*, 2019,

- 32(4): 450-457.
- [7] FERNANDEZ H H, FACTOR S A, HAUSER R A, et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: The ARM-TD study[J]. *Neurology*, 2017, 88(21): 2003-2010.
- [8] KHORASSANI F, LUTHER K, TALREJA O. Valbenazine and deutetrabenazine: Vesicular monoamine transporter 2 inhibitors for tardive dyskinesia[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2020, 77(3): 167-174.
- [9] SCHNEIDER F, BRADBURY M, BAILLIE T A, et al. Pharmacokinetic and metabolic profile of deutetrabenazine (TEV-50717) compared with tetrabenazine in healthy volunteers[J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(4): 707-717.
- [10] NIEMANN N, JIMENEZ-SHAHED J. Deutetrabenazine in the treatment of tardive dyskinesia[J]. *Neurodegener Dis Man*, 2019, 9(2): 59-71.
- [11] ANDERSON K E, STAMLER D, DAVIS M D, et al. Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia (AIM-TD): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4(8): 595-604.
- [12] HAUSER R A, BARKAY H, FERNANDEZ H H, et al. Long-term deutetrabenazine treatment for tardive dyskinesia is associated with sustained benefits and safety: A 3-year, open-label extension study[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 773999.
- [13] BHIDAYASIRI R, JITKRITSADAKUL O, FRIEDMAN J H, et al. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: A systematic review of new evidence and practical treatment algorithm[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 389: 67-75.
- [14] KEEPERS G A, FOCHTMANN L J, ANZIA J M, et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(9): 868-872.
- [15] SOLMI M, PIGATO G, KANE J M, et al. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1215-1238.
- [16] 国家药品监督管理局药品评审中心. 氘代丁苯那嗪片 (JXHS1900175-180) 说明书 [R/OL]. (2022-05-23)[2025-02-27]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptid-CODE=2b7bcb4834747d7c7095a20df78d2a0>.
- [17] CAROFF S N, MU F, AYYAGARI R, et al. Hospital utilization rates following antipsychotic dose reduction in mood disorders: implications for treatment of tardive dyskinesia[J]. *BMC psychiatry*, 2020, 20(1): 365.
- [18] MENTZEL T Q, VAN DER SNOEK R, LIEVERSE R, et al. Clozapine monotherapy as a treatment for antipsychotic-induced tardive dyskinesia: A meta-analysis[J]. *J Clin Psychiatry*, 2018, 79(6): 17r11852.
- [19] GUY W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology [M]. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, 1976.
- [20] COFFEY B, JANKOVIC J, CLAASSEN D O, et al. Efficacy and safety of fixed-dose deutetrabenazine in children and adolescents for Tics associated with Tourette syndrome: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(10): e2129397.
- [21] JANKOVIC J, COFFEY B, CLAASSEN D O, et al. Safety and efficacy of flexible-dose deutetrabenazine in children and adolescents with Tourette syndrome: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(10): e2128204.
- [22] CITROME L, ISAACSON S H, LARSON D, et al. Tardive dyskinesia in older persons taking antipsychotics[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 3127-3134.
- [23] SAJATOVIC M, FINKBEINER S, WILHELM A, et al. Long-term safety and efficacy of deutetrabenazine in younger and older patients with tardive dyskinesia[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2022, 30(3): 360-371.
- [24] CITROME L. Deutetrabenazine for tardive dyskinesia: A systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved novel medication-What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? [J]. *Int J Clin Pract*, 2017, 71(11): 471363.
- [25] BASHIR H, JANKOVIC J. Deutetrabenazine for the treatment of Huntington's chorea[J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(8): 625-631.
- [26] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 肌张力障碍治疗中国专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(11): 868-874.
- [27] MAKHOUL K, JANKOVIC J. Real-world experience with VMAT2 inhibitors in Tourette syndrome[J]. *J Neurol*, 2023, 270(9): 4518-4522.
- [28] HA C A, MAGUIRE G A. Case report: Deutetrabenazine as an adjunctive treatment for stuttering[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 683368.
- [29] ILYAS U, UMAR Z, LIN D. Group A beta-hemolytic streptococcus-induced Tic-like movement disorder in an adult: A case report[J]. *Cureus*, 2022, 14(8): e28451.

(收稿日期:2024-10-30 录用日期:2025-02-27)

(责任编辑:肖雅妮)