



TETRABENAZYNA W LECZENIU HIPERKINETYCZNYCH ZABURZEŃ RUCHOWYCH W CHOROBIE HUNTINGTONA

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.1



Warszawa, marzec 2012





[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AOP Orphan Pharmaceuticals, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.



Spis treści

[Redacted Table of Contents]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5HT2	receptor serotonergiczny
A1AT	alfa1 antytrypsyna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	ang. <i>anatomical therapeutic chemical classification system</i> – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CAG	trójnukleotyd cytozyna-adenina-guanina
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – Rejestr Cochrane, baza danych, zawierająca informacje o badaniach z grupą kontrolną
D	receptor dopaminergiczny
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	ang. <i>European Medicine Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GABA	kwas gamma-aminomasłowy
Gamma-GT	gamma-glutamylotransferaza
H1	receptor histaminowy
HD	ang. <i>Huntington's disease</i> – choroba Huntingtona
HDSA	ang. <i>Huntington's Disease Society of America</i> – amerykańskie stowarzyszenie choroby Huntingtona
HSC	ang. <i>Huntington Society of Canada</i> – kanadyjskie stowarzyszenie chorych na chorobę Huntingtona
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IT15	gen warunkujący pojawienie się objawów choroby Huntingtona
JHD	ang. <i>Juvenile Huntington's disease</i> – młodzieńcza postać choroby Huntingtona
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OUN	ośrodkowy układ nerwowy



Tetrabenazyna w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona – analiza problemu decyzyjnego

Skrót	Rozwinięcie
PICOS	ang. <i>population, intervotion, comparsion, outcome, study</i> – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, rodzaj badań
PKB	Produkt Krajowy Brutto
powl.	powlekanie
QALY	ang. <i>Quality Adjusted Life Year</i> – rok życia skorygowany o jakość
r. ż.	rok życia
strz.	strzykawka
T3	trójiodotyronina
T4	tyroksyna (tetrajodotyronina)
tabl.	tabletki
UHDRS	ang. <i>Unified Huntington's Disease Rating Scale</i> – Ujednolicona Skala Oceny Choroby Huntingtona
VMAT	ang. <i>vesicular monoamine transporter</i> – pęcherzykowy transporter monoamin
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL

Celem raportu HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce tetrabenazyny w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie i przedstawienie problemu zdrowotnego; określenie praktyki klinicznej leczenia hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona na podstawie światowych oraz polskich wytycznych i standardów postępowania; wybranie i opisanie potencjalnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej oraz ustalenie kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej.

METODYKA

[Redacted content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Tetrabenazyna w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona – analiza problemu decyzyjnego

[Redacted text block consisting of 10 horizontal black bars]



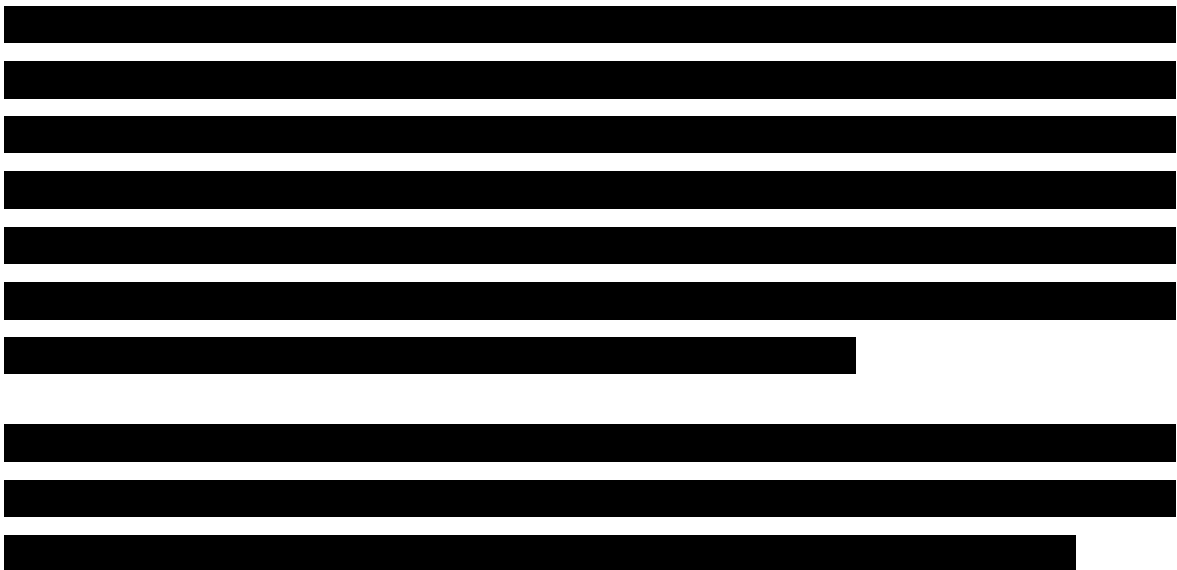
1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych tetrabenazyny stosowanej w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/a:

- przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona na podstawie światowych wytycznych oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej;
- ustalone kierunki oraz zakres analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej.

2. Metodyka analizy





3. Problem zdrowotny – hiperkinetyczne zaburzenia ruchowe w chorobie Huntingtona

3.1. Populacja docelowa

3.2. Definicja i postaci choroby Huntingtona

Choroba Huntingtona (HD, ang. *Huntington's disease*, płasawica Huntingtona) jest postępującym zwyrodnieniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Jest to genetycznie uwarunkowane schorzenie neurodegeneracyjne, dziedziczone autosomalnie dominująco, co oznacza, że statystycznie połowa potomstwa chorego na płasawicę odziedziczy zmutowany allel odpowiadający za rozwój HD. Zmutowany allel genu utrzymuje się w populacji ze względu na późne wystąpienie objawów choroby [27, 28, 31].

Początek rozwoju HD zazwyczaj przypada na 4. lub 5. dekadę życia, nie mniej jednak choroba może rozpocząć się w każdym wieku, stąd wyróżnia się jej trzy postaci:

- młodzięcżą, nazywaną także postacią Westphala (wiek zachorowania poniżej 20 r. ż. – 10% chorych, a poniżej 10 r. ż. – 2% chorych);
- wieku średniego (klasyczna postać HD – około 80% chorych);
- wieku podeszłego (wiek zachorowania powyżej 60 r. ż. – 10% chorych).



Poszczególne postacie choroby różnią się nie tylko czasem rozpoczęcia lecz również obrazem klinicznym i przebiegiem choroby. Dotyczy to zwłaszcza JHD (ang. *Juvenile Huntington's disease – młodzieńcza postać choroby Huntingtona*), która rozpoczyna się najczęściej degradacją umysłową (zaburzeniami zachowania i pamięci). Zaburzenia ruchowe u tych chorych rozwijają się zazwyczaj z kilkuletnim opóźnieniem i obejmują głównie sztywność pozapiramidową z ogólnym spowolnieniem ruchowym (płaszawica występuje u niemal wszystkich chorych z tej grupy lecz ma postać łagodną i szybko zastępowana jest sztywnością mięśni) [12].

Klasyczna postać HD rozpoczyna się natomiast od wystąpienia hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych, czyli ruchów mimowolnych oraz zmniejszenia napięcia mięśni. W postaci tej występują także zaburzenia psychiczne, w tym postępujące otępienie [12].

Z uwagi na to, iż hiperkinetyczne zaburzenia ruchowe w HD u dorosłych występują powszechnie, natomiast nie są one typowe dla JHD oraz uwzględniając fakt, iż tetrabenazyna zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest wskazana do stosowania u dzieci, raport zostanie opracowany na podstawie danych dotyczących tylko populacji dorosłych z chorobą Huntingtona.

3.3. Epidemiologia

Częstość występowania choroby Huntingtona jest różna w zależności od populacji. Źródła literaturowe podają dane w zakresie od 2 do 10 chorych na 100 000 osób [25].

W populacjach kaukaskich europejskiego pochodzenia szacuje się, że HD występuje z częstością 1 na 10 000 osób [12].

Można zatem zakładać, iż w Polsce na chorobę Huntingtona choruje około 3 800 osób. Dodatkowo na podstawie odpowiedzi ankietowych udzielonych przez polskich ekspertów w dziedzinie neurologii, stwierdzono, że liczba chorych jest trudna do oszacowania i wynosi od 1 500 do 4 000 osób.



Definicja choroby rzadkiej przyjęta w Unii Europejskiej mówi, że jest to choroba występująca nie częściej niż u 5 na 10 000 osób [17]. Na podstawie tego kryterium choroba Huntingtona zalicza się do chorób rzadkich.

3.4. Etiologia i patomechanizm

Rozwój choroby Huntingtona uwarunkowany jest mutacją genu oznaczanego jako IT15, który znajduje się na chromosomie 4 (4p 16.3). Prawidłowy gen koduje białko zwane huntingtyną. W wyniku mutacji dochodzi do nadmiernej produkcji nieprawidłowego białka (huntingtyny) w komórce, co w konsekwencji doprowadza do jej śmierci [12, 24].

Pomimo, że ekspresja huntingtyny nie ogranicza się tylko do komórek układu nerwowego, to mutacja prowadzi do selektywnej degeneracji neuronów OUN. Mutacja genu IT15 powodująca wystąpienie HD jest tzw. mutacją dynamiczną, polegającą na patologicznym zwiększeniu ciągu powtórzeń trójnukleotydowych CAG (cytozyna-adenina-guanina), zlokalizowanych w 1. egzonie. Zakres tych powtórzeń w obrębie genu IT15 mieści się w przedziale od 9 do ponad 100. Prawidłowe allele zawierają od 9 do 35 powtórzeń, natomiast zakres patogeny stwierdza się w przypadku wystąpienia powyżej 36 powtórzeń. U osób, u których występują allele o liczbie powtórzeń trójek nukleotydów CAG w zakresie 36 – 39 może, ale nie musi dojść do rozwinięcia choroby (są to jednak bardzo rzadkie przypadki – 2,7% takich alleli) [12].

Trójnukleotyd CAG nie wykazuje bezpośredniego wpływu na obraz kliniczny i przebieg choroby. Wykazuje on natomiast wyraźny wpływ na moment wystąpienia objawów – im większa liczba powtórzeń, tym wcześniejszy wiek zachorowania [12].

Zmiany patologiczne obejmują przede wszystkim komponenty układu pozapiramidowego: jądro ogoniaste, skorupę i gałkę bladą, ale także korę mózgową, istotę białą, wzgórze i inne [26, rozdział 8.1]. Podczas rozwoju choroby dochodzi do obustronnego obniżenia aktywności metabolicznej w prążkowie i okolicach czołowo-ciemieniowych. Z czasem metabolizm glukozy zostaje



obniżony na styku obszarów skroniowych i potylicznych. Nasilenie ruchów płasawicznych koreluje z aktywnością metaboliczną obszarów podkorowych, z kolei głębokość otępienia – z zaburzeniami metabolizmu korowego [23].

3.5. Objawy

Większość objawów klinicznych choroby Huntingtona uwarunkowana jest wybiórczym zanikiem neuronów, głównie w prążkowie i innych strukturach zwojów podstawy. W konsekwencji prowadzi to do zaburzeń funkcjonowania pętli podstawno-wzgórzowo-korowych związanych zarówno z funkcjami ruchowymi jak i procesami myślowymi [12].

Typowy obraz choroby składa się z triady objawów obejmujących: ruchy mimowolne, zaburzenia funkcji poznawczych i zachowania oraz zaburzenia emocji [27]. Charakterystycznym objawem HD jest także trudność w utrzymaniu wysuniętego poza granicę warg języka [31].

3.5.1. Zaburzenia fizykalne (hiperkinetyczne)

Pierwszym objawem HD najczęściej są ruchy mimowolne (hiperkinezy), po których występują objawy emocjonalne, a w następnej kolejności nieprawidłowości behawioralne. Hiperkinezy są typowym objawem choroby Huntingtona. Obejmują wszystkie zaburzenia ruchowe przebiegające z nadpobudliwością kinetyczną, do których zaliczane są: dystonie, drżenie, mioklonie, tiki, ruchy płasawicze oraz balizm [2, 12].

Dystonie są to zaburzenia napięcia mięśniowego głowy, tułowia oraz kończyn, przebiegające z niezamierzonymi przetrwałymi skurczami mięśni, prowadzące do przyjmowania nieprawidłowej postawy ciała [26]. Dystonie można podzielić na: uogólnione, segmentalne, połowicze oraz ogniskowe. Pierwsze z nich cechuje przetrwały skurcz mięśni, przebiegający na przemian z obniżonym napięciem, co powoduje skręcanie różnych części ciała i trudności w chodzeniu. Dystonia segmentalna może obejmować np. kręcz karku z jednoczesnym zajęciem kończyny górnej (np. unoszeniem barku), natomiast połowicza dotyczy



zazwyczaj kończyny górnej oraz dolnej po tej samej stronie ciała. Dystonie ogniskowe z kolei występują w późnym wieku chorego (między 4. a 6. dekadą życia) i są sporadyczne. Charakterystyczną ich cechą jest to, że mogą na chwilę ustąpić pod wpływem bodźców dotykowych [2].

Drżenia są to niezależne od woli, rytmiczne lub nie, ruchy oscylacyjne części ciała. Najczęściej są objawem uszkodzenia układu nerwowego u dorosłych. Można je podzielić na spoczynkowe, pozycyjne, kinetyczne (występujące podczas ruchu) lub zamiarowe [2].

Nagle, szybkie i niezależne od woli ruchy, trwające od 10 do 50 milisekund nazywane są **miokloniami**. Spowodowane są przez krótkie skurcze mięśni (ich części lub całych grup mięśniowych) – mioklonie dodatnie, lub przez nagłą, krótką przerwę w napięciu mięśnia z rozkurczem i zanikiem czynności bioelektrycznej, pojawiającą się podczas tonicznego skurczu mięśnia – mioklonie ujemne. Ze względu na lokalizację uszkodzenia układu nerwowego, która jest źródłem mioklonii, można również podzielić je na: korowe, podkorowe, pozapiramidowe, pniowe, mózdkowe, rdzeniowe i obwodowe [2].

Do **tików** należą szybkie mimowolne, rytmiczne skurcze pojedynczych mięśni lub ich grup, powtarzające się w krótkich odstępach czasu. Mogą mieć charakter ruchowy lub głosowy. Tiki kloniczne przebiegają szybko i są krótkotrwałe, natomiast przy dłuższej utrzymującym się skurczu mięśni, nazywane są tikami dystonicznymi [2].

Ruchy płasawicze obejmują głównie proksymalne odcinki kończyn, tułów, a także głowę, szyję, mięśnie języka i krtani. Są to niezamierzone, chaotyczne, często gwałtowne ruchy, które nakładając się na ruchy dowolne, dezorganizują ich przebieg [2]. Mechanizm powstawania płasawicy prawdopodobnie odbywa się na poziomie prądkowia i dotyczy wzmożenia aktywności receptorów dopaminergicznych i nadmiernej aktywności dopaminergicznej [13]. Ruchy płasawicze początkowo ograniczone są do grup mięśni, później jednak prowadzą do stałego niepokoju ruchowego z zaburzeniami chodu. Zaburzenia ruchów dowolnych przebiegają w postaci bradykinezji, co prowadzi między innymi do



zaburzeń mowy (bełkotliwa i niewyraźna mowa) [12]. Warto zaznaczyć, iż w zaawansowanych okresach choroby ruchy płasawicze zanikają i zostają zastąpione zwiększoną sztywnością mięśni, co znacznie spowalnia i utrudnia poruszanie się chorych. U chorych na HD występuje ponadto dystonia karku, tułowia i kończyn, zaburzenia równowagi i koordynacji. Niestabilność postawy oraz niezgrabność ruchów często doprowadzają do upadków [25, 27].

Balizm związany jest z uszkodzeniem jądra niskowzgórzowego. Przebiega z gwałtownymi, zamaszystymi mimowolnymi ruchami kończyn, o dużej amplitudzie. Z reguły dotyczy proksymalnych części kończyn (np. kolano, podudzie, bark, łokieć) [27].

3.5.2. Zaburzenia emocjonalne i poznawcze

Objawy zaburzeń funkcji poznawczych i zachowania oraz zaburzenia emocjonalne są niezależne od zaburzeń ruchowych, a ich progresja może mieć odmienny przebieg od pozostałych objawów choroby [31].

Najczęstszym z tych objawów jest postępujące otępienie, charakterystyczne dla osób z chorobą Huntingtona. Polega na pogorszeniu pamięci, spowolnieniu procesów myślowych, osłabieniu zdolności przetwarzania nabytych informacji oraz zaburzeniu funkcji wykonawczych (co uważane jest za główny objaw upośledzenia czynności poznawczych). Ponadto wystąpić może regresja intelektualna [12, 25, 31].

Wśród objawów psychicznych występuje także depresja (ok. 40% chorych) wynikająca z zaburzeń pętli limbicznej i czołowej. Co więcej, chorzy z HD wykazują także skłonność do zachowań samobójczych [12, 31].

Do zaburzeń behawioralnych w chorobie Huntingtona należą objawy obejmujące: apatię, lęk, drażliwość, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (zespół natręctw), zachowania agresywne, aspołeczność, nadużywanie alkoholu, pogorszenie zdolności poznawczych oraz manie. Zespół tych zachowań związany jest z uszkodzeniem głowy jądra ogoniastego i jądra soczewkowatego oraz funkcji pętli czołowo-podstawnych. U chorych występuje również utrata motywacji, zaburzenia



seksualne, pobudzenie, nerwowość i dysforie, czyli wyolbrzymianie niektórych sytuacji lub bodźców, co wywołuje u nich gniew. Często osoby chore na HD zaprzeczają występowaniu u nich choroby, pomimo jej widocznych objawów. Przypuszcza się, że powyższe objawy wynikają ze zmniejszenia stężenia acetylocholiny i liczby neuronów GABA-ergicznym w jądrach podstawy [12, 25, 31].

3.6. Rozpoznanie

Wstępne rozpoznanie ustala się na podstawie rodzinnego występowania choroby Huntingtona i triady charakterystycznych objawów: ruchów płasawicznych, otępienia i zaburzeń osobowości. Ponadto w diagnostyce choroby Huntingtona, korzysta się też z metod obrazowych takich jak rezonans magnetyczny. Pozwala on dokładnie określić, w jakich częściach mózgu zlokalizowane są zmiany. Rozpoznanie potwierdzane jest analizą DNA, której celem jest stwierdzenie występowania nieprawidłowych trójek nukleotydowych CAG i ich powtarzalności [26, 30].

Różnicowanie HD z innymi chorobami może przebiegać na poziomie objawowym (głównie w odniesieniu do płasawicy) lub etiologicznym. Zdiagnozowanie choroby Huntingtona zazwyczaj nie sprawia większych trudności. Najbardziej charakterystyczny objaw – ruch płasawiczny, ze względu na brak rytmiczności i powtarzalności, różni się wyraźnie od drżenia, dystonii, tików i mioklonii, które mogą występować także w przebiegu innych chorób [27].

Ocenę nasilenia objawów HD przeprowadza się z użyciem skali UHDRS (ang. *Unified Huntington's Disease Rating Scale* – Ujednolicona Skala Oceny Choroby Huntingtona) [29]. Zawiera ona ocenę nasilenia poszczególnych objawów z grupy zaburzeń motorycznych, poznawczych, behawioralnych i funkcjonalnych. Wyniki dla każdego objawu sumuje się, uzyskując wartość od 0 do 124. Wzór skali przedstawiono w załączniku 8.2.

3.7. Rokowanie



Choroba Huntingtona charakteryzuje się postępującym przebiegiem. Średni wiek przypadający na rozwój choroby to 40 lat, ale może wystąpić pomiędzy 2 a 80 rokiem życia. Choroba rozwija się powoli, sukcesywnie prowadząc do upośledzenia ruchowego, zaburzeń poznawczych i emocjonalnych, a następnie do przedwczesnej śmierci chorego. Śmierć następuje w przeciągu 15-20 lat od momentu wystąpienia objawów, w konsekwencji zapalenia płuc, niewydolności układu krążenia lub innych powikłań [3, 12].

3.8. Leczenie hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona

Na podstawie zebranych informacji dotyczących HD stwierdzono, że nie istnieje obecnie leczenie przyczynowe tej choroby. Stosowane jest natomiast leczenie objawowe, na które składa się:

- rehabilitacja ruchowa, ćwiczenia logopedyczne;
- wsparcie psychologiczne;
- leczenie farmakologiczne:
 - przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne;
 - mające na celu zmniejszenie ruchów płaśawicznych [26].

Przykładowe leki, które mogą być stosowane w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona należą do następujących grup:

- blokery receptorów dopaminowych:
 - leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki I generacji): **flufenazyna, haloperidol, perfenazyna, pimozyd, sulpiryd, tiapryd, tiopropazyd;**
 - atypowe leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki II generacji): **klozapina, kwetiapina, olanzapina, rysperydon, zotepina, zyprazydon;**
- leki wypłukujące neuroprzekaźniki z zakończeń synaptycznych: **rezerpina, tetrabenazyna;**



- antagoniści receptorów glutaminergicznych: **amantadyna, remacemid, riluzol;**
- leki GABA-ergiczne: **baklofen, benzodiazepina, izoniazyd, L-glutaminian, lewetiracetam, pirydoksyna, pochodne kwasu walproinowego;**
- inne: **apomorfina, bromokryptyna [24, 25, 31].**

3.8.1. Wytyczne międzynarodowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





Tetrabenazyna w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona – analiza problemu decyzyjnego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4. Interwencja – tetrabenazyna

Produkt leczniczy Tetmodis® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 28 września 2010 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Orpha-Devel Handels Und Vertriebs GmbH. Produkt jest dostępny w postaci tabletek w dawce 25 mg tetrabenazyny [7].

Tetrabenazyna, według klasyfikacji ATC (*ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna), należy do grupy farmakoterapeutycznej: inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N 07 XX 06 [7].

4.1. Działanie leku

Mechanizm działania ośrodkowego tetrabenazyny zbliżony jest do rezerpiny, jednak wykazuje ona mniej działań obwodowych i ma krótsze działanie. Tetrabenazyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego monoamin biogennych w presynaptycznych zakończeniach neuronów OUN. Mechanizm tego działania polega na odwracalnym oraz krótkotrwałym wiązaniu z pęcherzykowym transporterem monoamin (VMAT, *ang. vesicular monoamine transporter*). Przekaznik ten występuje w dwóch postaciach VMAT1 oraz VMAT2, przy czym tetrabenazyna wykazuje większe powinowactwo do VMAT2, który transportuje monoaminy szczególnie w neuronach obwodowych i ośrodkowych. Prowadzi to do ogólnego obniżenia poziomu monoamin, w tym dopaminy. Spadek poziomu tego neuroprzekaznika prowadzi z kolei do hipokinezy, która zmniejsza nasilenie ruchów płasawicznych [7].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Tetrabenazyna zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [7] wskazana jest do stosowania w hiperkinetycznych zaburzeniach motorycznych w chorobie Huntingtona.



4.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu

Tetrabenazyna stosowana jest u dorosłych chorych w dawce dobranej indywidualnie dla każdego pacjenta. Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę, podawana raz do trzech razy w ciągu doby. Dawkę tę można zwiększyć do uzyskania optymalnych efektów klinicznych, w zależności od tolerancji chorego i występowania działań niepożądanych (sedacja, parkinsonizm, depresja). Maksymalna dawka tetrabenazyny wynosi 200 mg na dobę [7].

4.4. Działania niepożądane

Poniżej zostały wymienione działania niepożądane wg układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [7].

Tabela 3.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych tetrabenazyną

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	depresja	bardzo często
	lęk, bezsenność, dezorientacja	często
	nerwowość	częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	senność (po większych dawkach), objawy podobne do objawów choroby Parkinsona (po większych dawkach)	bardzo często
	zaburzenia świadomości	niezbyt często
	złośliwy zespół neuroplastyczny	rzadko
	ataksja, akatyzja, dystonia, zawroty głowy, amnezja	częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie	często
	bradykardia, ból w nadbrzuszu, suchość w ustach	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	utrudnione przełykanie, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia	często



Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ciężki zespół pozapiramidowy, w tym sztywność mięśni, zaburzenia autonomiczne	niezbyt często
	uszkodzenie mięśni szkieletowych	bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	hipertermia	niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [7]

5. Wybór komparatorów

[REDACTED] 1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] 4



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] 4

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] 4

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars]

5



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

5

[Redacted text block]

5

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] 8

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] 8

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] 6 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] 6

[REDACTED]

[REDACTED] 6

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars.]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars.]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

|



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Tetrabenazyna w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona – analiza problemu decyzyjnego

	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	
	■	



[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



Polski

Przegląd Neurologiczny 2008, 4 (supl. A):4-5

Polski Przegląd Neurologiczny 2008, 4 (supl. A): 95-97



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]