

Received: 12.11.2013

Accepted: 28.11.2013

Published: 31.12.2013

Farmakoterapia zaburzeń behawioralnych towarzyszących otępieniu

Pharmacotherapy of behavioural disorders associated with dementia

Zakład Psychologii Lekarskiej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Prof. nadzw. dr hab. n. med. Tomasz Sobów, Zakład Psychologii Lekarskiej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 90-425 Łódź, e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Farmakoterapia zaburzeń zachowania i objawów neuropsychiatrycznych u chorych otępiąłych (*behavioural and psychological symptoms of dementia*, BPSD) była przedmiotem wielu badań klinicznych. Ich wyniki nie pozwalają niestety na sformułowanie prostych zaleceń. Leki przeciwpsychotyczne (zwłaszcza II generacji) okazały się względnie skuteczne w zwalczaniu pobudzenia i agresji, ale ich działanie na objawy psychotyczne jest wątpliwe. Poważne obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpsychotycznych (zwłaszcza ryzyko ostrych zdarzeń sercowo-mózgowych i związanej z nimi śmiertelności) w znaczący sposób ograniczają ich wykorzystanie. Leki przeciwdepresyjne, szczególnie z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), wykazują podobną skuteczność w zwalczaniu pobudzenia i objawów psychotycznych jak leki przeciwpsychotyczne, co wobec lepszej tolerancji zachęca do ich szerszego stosowania. Inne grupy leków (w tym przeciwdrgawkowe i benzodiazepiny), pomimo teoretycznych przesłanek sugerujących możliwą skuteczność, w randomizowanych badaniach nie zostały ocenione jako wystarczająco efektywne (i bezpieczne), aby rekomendować ich szersze wykorzystanie. Rutynowe stosowanie zasady hierarchicznego postępowania w BPSD (najpierw staranna diagnostyka, w tym wykluczenie majaczenia, następnie interwencje niefarmakologiczne i optymalizacja leczenia inhibitorami cholinesterazy i/lub memantyną, a dopiero w trzeciej kolejności zastosowanie leków psychotropowych) pozwala na ograniczenie farmakoterapii w tej szczególnie wrażliwej grupie pacjentów.

Słowa kluczowe: otępienie, zaburzenia zachowania, farmakoterapia, atypowe leki przeciwpsychotyczne, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

Summary

Pharmacotherapy of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) has been studied in numerous clinical trials. Their results, however, are inconclusive and do not allow simple recommendations applicable for majority of patients. Antipsychotics (including atypicals) has been proved effective for agitation and aggression, with doubtful effectiveness against delusions and hallucinations. Moreover, their efficacy is counterbalanced by safety concerns that include cerebrovascular events and related mortality. Antidepressants, particularly selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), are similarly to antipsychotics effective for agitation and psychosis; this is encouraging for their wider use considering their better safety profile. Other drugs, including antiepileptics and benzodiazepines, are poorly studied to date and both their effectiveness and safety are questionable. Hierarchical clinical management of BPSD is recommended for routine practice. In this model psychotropics are allowed only after careful diagnostic process (including exclusion of delirium) and employment of non-pharmacologic interventions coupled with optimal use of cholinesterase inhibitors and/or memantine.

Key words: dementia, behavioural disturbances, pharmacotherapy, atypical antipsychotics, selective serotonin reuptake inhibitors

Częste występowanie i poważne konsekwencje (patrz artykuł o interwencjach niefarmakologicznych w tym numerze) zaburzeń behawioralnych towarzyszących otępieniu sprawiają, że poszukiwania skutecznych metod oddziaływania, także farmakologicznego, są istotnym elementem dociekań badawczych. Jako zasadę przyjmuje się, że postępowaniem z wyboru są interwencje niefarmakologiczne, które mogą być skuteczne w wielu przypadkach. Konieczność podania leków zachodzi zwykle wtedy, gdy działania niefarmakologiczne zawodzą lub gdy z powodu nasilenia objawów i ich konsekwencji (np. zagrożenia życia chorego lub zagrożenia dla otoczenia) nie ma możliwości oczekiwania na efekt wdrożenia strategii niefarmakologicznych. Objawowe stosowanie psychofarmakoterapii jest uzasadniane także stosunkowo małą dostępnością personelu odpowiednio przeszkolonego w oddziaływaniach niefarmakologicznych oraz, zwłaszcza w przypadku pacjentów przebywających w instytucjach opiekuńczych czy szpitalach, nieadekwatną do potrzeb liczbą personelu, szczególnie średniego (pielęgniarek, terapeutów).

Zaburzenia behawioralne towarzyszące otępieniu (*behavioural and psychological symptoms of dementia*, BPSD) to termin zbiorczy. Obejmują one przynajmniej kilka kategorii objawów⁽¹⁾.

Pierwszą grupę stanowią objawy, które konceptualizuje się jako **psychologiczne i psychopatologiczne konsekwencje zaburzeń poznawczych**. W tej grupie znajdują się takie objawy, jak depresja (dotyczy to zwłaszcza chorych świadomych swoich deficytów poznawczych – występuje często w łagodnych stadiach otępień), rozdrażnienie i dysforia (mogą wynikać z trudności komunikacyjnych, są typowe dla chorych z wcześniej występującymi zaburzeniami językowymi) czy wypowiedanie wewnętrznie spójnych treści zbliżonych strukturą do urojeń (np. przekonanie, że ktoś chorego okrada w sytuacji, gdy z powodu zaburzeń poznawczych pacjent ma trudności w znajdowaniu przedmiotów). Doświadczenie i badania kliniczne pokazują, że tego typu objawy dobrze reagują na stosowanie inhibitorów cholinesterazy i/lub memantyny i często nie wymagają podawania innych leków psychotropowych. Skłoniło to niektórych badaczy do sugestii, że inhibitory cholinesterazy są nową klasą leków psychotropowych⁽²⁾.

Drugą grupę stanowią **objawy związane bezpośrednio z deficytem cholinergicznym**, niekoniecznie dające się rozumieć jako psychologicznie uzasadnione konsekwencje zaburzeń poznawczych. Do tej grupy objawów zalicza się zwykle apatię, pobudzenie i halucynacje. Wystąpienie tych objawów ma wynikać z postępujących deficytów w zakresie przekazywania cholinergicznego, stąd obserwowana w licznych przypadkach skuteczność inhibitorów cholinesterazy^(3,4).

Jako trzecią wyodrębnia się grupę objawów (zwykle niedających się opisać w ramach klasycznie rozumianej psychopatologii, bazującej na terminologii typowej

dla psychoz czy zaburzeń afektywnych), których obecność trudno wywieść logicznie jako psychologicznie zrozumiałą reakcję na deficyt poznawczy czy też powiązać z deficytami neurotransmisji cholinergicznej. Grupa tych **specyficznych dla otępień objawów behawioralnych** obejmuje między innymi takie nieadekwatne czy trudne do zaakceptowania zachowania, jak wędrowanie i uciezki, ciągłe, bezcelowe chodzenie (*pacing*), a także odwrócenie rytmu snu i czuwania, żarłoczność, nieprzewidywalne (sytuacyjnie niewyjaśnialne) stany agresji, zespół zachodzącego słońca (*sundowning*; epizody pobudzenia występujące w godzinach popołudniowych lub wczesnowieczornych) czy rozhamowanie seksualne. Objawy te słabo (jeśli w ogóle) reagują na inhibitory cholinesterazy, wątpliwa jest też skuteczność memantyny. W przypadku ich wystąpienia rutynowo zaleca się wdrożenie strategii niefarmakologicznych, których skuteczność jest jednak ograniczona. Z powodu tych objawów próbuje się wdrażać różne strategie z wykorzystaniem leków o działaniu psychotropowym, w tym leków przeciwpsychotycznych, przeciwdepresyjnych i przeciwdrgawkowych.

Zastosowanie u chorych z otępieniem leków psychotropowych innych niż inhibitory cholinesterazy i memantyna często wynika z przekonania, że takie objawy, jak psychoza, depresja, zaburzenia lękowe czy labilność emocjonalna, mają u osób z demencją podobne korelaty neuroprzebiegowe jak w endogennych psychozach (takich jak schizofrenia lub choroba dwubiegunowa) bądź zaburzeniach afektywnych.

Jak już wspomniano, w przypadku BPSD u osób z chorobą Alzheimera wskazuje się na znaczenie zaburzeń przekazywania cholinergicznego⁽³⁾ i glutaminianergicznego⁽⁵⁾ w patogenezie BPSD. Ma to uzasadniać rekomendację kliniczną polegającą na priorytetowym zastosowaniu inhibitorów cholinesterazy i/lub memantyny w farmakologicznym leczeniu BPSD i zasadę sięgania po inne środki dopiero wówczas, gdy takie działanie nie przynosi satysfakcjonujących efektów lub gdy jest konieczne z powodu gwałtowności bądź znacznego nasilenia objawów⁽⁶⁻¹⁰⁾.

NIECHOLINERGICZNE I NIEGLUTAMINIANERGICZNE TEORIE NEUROPRZEKAŹNIKOWE BPSD

Liczne badania wskazują, że w patogenezie BPSD możliwy jest udział zaburzeń w wielu systemach przekazywania w ośrodkowym układzie nerwowym. W chorobie Alzheimera i otępieniu czołowo-skroniowym udokumentowano wpływ dysfunkcji **serotoninerpicznej** na rozwój takich objawów behawioralnych, jak agresja, objawy psychotyczne, lęk i depresja^(11,12). Co ciekawe, badania z dziedziny genetyki behawioralnej wskazywały na wpływ polimorfizmów w genach kodujących receptory serotoninowe (5HT2A i 5HT2C) raczej na objawy psychotyczne niż depresyjne czy lękowe⁽¹³⁾. Badacze wskazują ponadto

na znaczenie równowagi serotoninowo-cholinergicznej w patogenezie BPSD, zwłaszcza agresji i objawów psychotycznych⁽¹⁴⁾.

Układ dopaminowy odgrywa ważną rolę w licznych aspektach zachowania człowieka, w tym takich zjawisk, jak agresja, psychoza, regulacja nastroju i napędu, apatia czy regulacja ruchowa. Wykazano związek między obecnością polimorfizmów w genach dla receptorów i transporterów dopaminowych a takimi objawami, jak psychoza, agresja, depresja, drażliwość i apatia, u osób z chorobą Alzheimera⁽¹³⁾. Warto podkreślić jednak, że najczęściej danych dotyczy potencjalnych związków zaburzeń przekąźnictwa dopaminowego z apatią i zaburzeniami nastroju⁽¹⁵⁾, a nie, jak można by oczekiwać, z psychozą^(13,16).

Relatywnie niewiele wiadomo o dysfunkcji układu **noradrenergicznego** w BPSD. Sugerowano jednak związki między zmianami w tym układzie przekąźnikowym a takimi objawami, jak depresja, agresja, pobudzenie i psychoza^(16,17).

Także układ **GABA-ergiczny** jest dość słabo przebadany jako element patogenyzy zaburzeń behawioralnych w otępieniu⁽¹⁸⁾. Najwięcej danych wskazuje na związki tego układu z rozwojem takich objawów, jak depresja i apatia, a nie, jak można by oczekiwać, pobudzenie i lęk^(19,20).

Podsumowując neurochemiczne dociekania na temat patogenyzy zaburzeń zachowania w otępieniach, warto podkreślić, że najbliższe prawdzie wydaje się założenie, iż objawy zbliżone do obserwowanych w funkcjonalnych psychozach powstają w otępieniach inaczej (w bardziej złożony sposób), a interwencje farmakologiczne (np. stosowanie leków przeciwpsychotycznych czy przeciwdepresyjnych) niekoniecznie muszą być podobnie skuteczne jak w schizofrenii czy zaburzeniach afektywnych.

LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE W BPSD

Leki przeciwpsychotyczne wprowadzono do lecznictwa w latach 50. ubiegłego stulecia (wtedy jako neuroleptyki) i były one początkowo przeznaczone do leczenia schizofrenii. Wraz z rozwojem psychofarmakologii i wprowadzeniem leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPPIIG; używano także terminu *atypowe leki przeciwpsychotyczne*) panel zastosowań tych leków rozszerzał się znacznie i objął również BPSD, pomimo braku badań klinicznych wspierających takie ich zastosowanie. Klasyczne neuroleptyki są w BPSD słabo przebadane. Metaanaliza wczesnych (przeprowadzonych głównie w latach 80. i najczęściej z wykorzystaniem haloperidolu lub niestosowanej dziś tiorydazyny) badań klasycznych neuroleptyków w BPSD wykazała, że ich skuteczność jest niewielka (mniej niż 20% przewagi nad stosowaniem placebo)⁽²¹⁾ i *de facto* ograniczona do kontrolowania pobudzenia i agresji⁽²²⁾. Wprowadzenie LPPIIG zmieniło praktykę leczenia BPSD głównie z powodu opisywanej redukcji ryzyka późnych dyskinez i objawów parkinsonowskich⁽²³⁾ i leki te były promowane jako alternatywa dla klasycznych

neuroleptyków, pomimo względnie niewielkiej liczby poprawnych metodologicznie badań w populacji chorych z BPSD⁽²⁴⁾. Przeprowadzenie dużej liczby kontrolowanych badań klinicznych z różnymi LPPIIG (najwięcej z risperidonem i olanzapiną, ale też kwetiapiną, aripiprazolem i ziprazidone) i ich następcze zbiorcze analizy ostudziły nieco zapał klinicystów do stosowania tych leków w BPSD z powodu ograniczonej skuteczności. Co ciekawe, efektywność wykazywano głównie wobec pobudzenia i agresji, a nie, jak można by się spodziewać, objawów psychotycznych, wobec których udokumentowano skuteczność (w ograniczonym stopniu) tylko w przypadku risperidonu^(25–29). Co więcej, wyniki dużego, niesponsorowanego przez przemysł farmaceutyczny badania CATIE-AD (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness – Alzheimer’s Disease Study) wskazują, że korzyści z leczenia LPPIIG odnosi relatywnie niewielu chorych, a problemem są objawy niepożądane, które zmuszają do przerywania terapii⁽³⁰⁾.

Analizy *post hoc* randomizowanych badań klinicznych oraz opracowania danych z dużych baz klinicznych (kohorty kliniczne, nierandomizowane) wykazały, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych, zarówno klasycznych, jak i atypowych, w grupie chorych z BPSD wiąże się z podwyższonym ryzykiem poważnych zdarzeń sercowo-mózgowych i śmiertelności⁽³¹⁾. Warto przy tym podkreślić, że większość badań wskazuje na ryzyko dotyczące wszystkich klas leków przeciwpsychotycznych, a ryzyko dotyczące leków klasycznych (neuroleptyków, zwłaszcza haloperidolu) wydaje się nawet większe niż w przypadku leków atypowych, takich jak kwetiapina (prawdopodobnie najbezpieczniejsza), risperidon, olanzapina czy aripiprazol^(32–34). Ryzyko zdarzeń sercowo-mózgowych i śmiertelności związanej ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych wszystkich klas zależy od dawkowania (liniowa zależność od dawki) i czasu podawania leków (największe ryzyko w początkowym okresie leczenia, co skłania do intensywnego monitorowania)⁽³⁵⁾, nasilenia demencji (największe ryzyko w mniej zaawansowanych stadiach choroby)⁽³⁶⁾ oraz chorób współistniejących (największe ryzyko u osób z poważnymi chorobami układu oddechowego)⁽³⁷⁾. Badania kliniczne wskazują ponadto, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych u chorych z BPSD może być skutecznie ograniczone w czasie. Naturalistyczne badania w kohortach klinicznych sugerują, że wiele objawów, z powodu których włącza się leki przeciwpsychotyczne, ma tendencję do samoistnego ustępowania (co zachęca do podejmowania prób odstawiania leków przeciwpsychotycznych), a odstawienie raczej nie przynosi niekorzystnych efektów w zakresie zachowania (choć nawrót objawów jest możliwy i monitorowanie efektu odstawienia – konieczne)⁽³⁸⁾, funkcji poznawczych czy codziennego funkcjonowania^(39,40).

Proponowane rekomendacje dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych u chorych z BPSD zestawiono w tabeli 1.

LEKI PRZECIWDOPRESYJNE W BPSD

Oczywiście podejmowano próby stosowania leków z tej grupy w przypadku wystąpienia u chorych z otępieniem objawów depresyjnych i lękowych. Okazuje się jednak, że efektywność tych leków w zwalczaniu objawów depresji nie została konsekwentnie potwierdzona, a wyniki badań sugerują znaczną heterogenność odpowiedzi klinicznej, nawet w obrębie tej samej klasy leków. Najwięcej danych wskazujących na skuteczność dotyczy leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), zwłaszcza sertraliny, citalopramu i escitalopramu, pojedyncze doniesienia dotyczą także leków z innych grup, takich jak moklobemid, bupropion i mirtazapina. Metaanalizy badań z wykorzystaniem leków przeciwdepresyjnych u chorych otępiatych z depresją wskazują nie tylko na heterogenność odpowiedzi klinicznej, lecz także na zależność skuteczności leczenia od nasilenia objawów depresyjnych (mało nasilone, uporczywe objawy depresyjne reagują gorzej), znaczenie chorób współistniejących oraz możliwość wystąpienia bardzo odroczonej w czasie reakcji na lek^(41,42). Kontrowersje co do efektywności leków przeciwdepresyjnych u otępiatych chorych ze

współistniejącymi objawami depresyjnymi nasiliły się po opublikowaniu wyników brytyjskiego, niesponsorowanego przez przemysł farmaceutyczny badania HTA-SADD (Health Technology Assessment Study of the Use of Antidepressants for Depression in Dementia). W badaniu tym porównywano skuteczność sertraliny (w dawce docelowej do 150 mg), mirtazapiny (w dawce docelowej do 45 mg) oraz placebo w leczeniu łagodnie do umiarkowanie nasilonych objawów depresji u osób z chorobą Alzheimera. Żaden z leków nie okazał się lepszy od placebo przy wskaźnikach gorszej tolerancji od placebo⁽⁴³⁾. Jeszcze mniej wiadomo na temat efektywności leków przeciwdepresyjnych w leczeniu objawów lękowych u chorych otępiatych. Wobec braku randomizowanych, kontrolowanych badań stosowanie antydepresantów w tej grupie chorych jest decyzją opartą wyłącznie na doświadczeniu klinicznym. Autor obserwował dobry efekt kliniczny u chorych spełniających kryteria dla lęku uogólnionego leczonych escitalopramem lub sertralina; warto jednak wyraźnie podkreślić, że obserwacje te mają charakter przyczynkowski i nie mogą być podstawą rutynowego postępowania.

Jak już wspomniano, patologia układu serotoninowego w demencji wiąże się nie tylko z objawami depresyjnymi

Warunki włączenia leku przeciwpsychotycznego	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wykluczenie majaczenia (wtedy leczenie przyczynowe) 2. Nieskuteczność interwencji nefarmakologicznych lub stan chorego zmuszający do pilnej interwencji farmakologicznej (zagrożenie życia chorego, zagrożenie życia lub zdrowia innych osób, znaczny stopień pobudzenia) 3. Możliwość monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia 4. Dobra współpraca z personelem placówki lub opiekunem chorego 5. Dokładna ocena stanu somatycznego chorego, wykluczenie przeciwwskazań do stosowania leków przeciwpsychotycznych
Preferowane leki	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kwetiapina (najlepsze dane dotyczące bezpieczeństwa) 2. Risperidon (najlepsze dane dotyczące skuteczności) 3. Olanzapina, aripiprazol (leki przebadane w więcej niż jednym badaniu randomizowanym) 4. Tiapryd (dobre dane dotyczące bezpieczeństwa, słabiej udokumentowana skuteczność)
Leki niezalecane (kolejnego wyboru, gdy stosowanie leków preferowanych jest nieskuteczne lub przeciwwskazane)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inne niż w grupie preferowanych leki przeciwpsychotyczne II generacji 2. Haloperidol
Dawkowanie początkowe zalecanych leków	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kwetiapina 25–50 mg/dobę 2. Risperidon 0,25–0,5 mg/dobę 3. Olanzapina 2,5–5 mg/dobę 4. Aripiprazol 7,5 mg/dobę 5. Tiapryd 50–100 mg/dobę
Dawkowanie maksymalne zalecanych leków*	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kwetiapina 200 mg/dobę 2. Risperidon 2 mg/dobę 3. Olanzapina 10 mg/dobę 4. Aripiprazol 15 mg/dobę 5. Tiapryd 300 mg/dobę
Czas trwania leczenia/odstawianie leku	<p>Leki przeciwpsychotyczne powinny być stosowane u chorych z BPSD jak najkrócej. Zaleca się redukcję dawki po około 2 tygodniach od uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie docelowych objawów.</p> <p>Zaleca się próbę odstawienia leku po około 4–6 tygodniach od redukcji dawkowania do minimalnej dawki skutecznej</p>
Konieczne monitorowanie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obserwacja w kierunku typowych, częstych objawów niepożądanych: nadmierna sedacja, objawy pozapiramidowe, zaburzenia chodu i upadki, hipotonia ortostatyczna, zaparcia 2. Monitorowanie stanu metabolicznego (zwłaszcza w przypadku stosowania olanzapiny), w tym oznaczanie poziomu glukozy i trójglicerydów 3. Monitorowanie EKG (możliwość wydłużenia odcinka QT) 4. Monitorowanie aktywności ruchowej chorych (możliwe powikłania zakrzepowo-zatorowe)
* Przy stosowaniu maksymalnych dawek zalecane podjęcie próby ich redukcji po mniej więcej 2 tygodniach stosowania.	

czy lekowymi, lecz także nawet w większym stopniu z występowaniem pobudzenia i objawów psychicznych. Stąd nie dziwią próby stosowania leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza wobec ograniczonej skuteczności i problemów z bezpieczeństwem leków przeciwpsychotycznych. Najwięcej danych o skuteczności (w porównaniu z klasycznymi neuroleptykami, haloperidolem lub perfenazyną albo lekiem atypowym – risperidonem) dotyczy leków z grupy SSRI (citalopramu i sertraliny) oraz innego leku o działaniu serotoninowym – trazodonu⁽⁴⁴⁾. W jednym randomizowanym, kontrolowanym badaniu oceniono ponadto długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo czterech różnych leków przeciwdepresyjnych (citalopramu, escitalopramu, sertraliny lub paroksetyny) stosowanych u chorych otępiących z powodu zaburzeń behawioralnych innych niż depresja. Badanie to wykazało, że długotrwałe stosowanie leków przeciwdepresyjnych w takim wskazaniu jest skuteczne, a wcześniejsze przerwanie leczenia prowadzi do nawrotu objawów. Co więcej, długotrwałe podawanie tych leków okazało się w grupie badanej bezpieczne. Nie obserwowano zwłaszcza negatywnego wpływu na funkcje poznawcze, objawy pozapiramidowe czy codzienne funkcjonowanie chorych⁽⁴⁵⁾.

LEKI PRZECIWPADACZKOWE W BPSD

Leki przeciwpadaczkowe testowano w badaniach klinicznych jako alternatywę dla leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych w BPSD. Najwięcej danych dotyczy klasycznych i długo już obecnych w terapii karbamazepiny i pochodnych kwasu walproinowego. Badania te przyniosły rozbieżne wyniki. W części raportowano korzystne efekty, zwłaszcza w zakresie takich objawów, jak agresja, dysforia, zaburzenia nastroju (w tym labilność) czy pobudzenie, w innych podkreślano raczej trudności w doborze dawki, relatywnie wąskie okno terapeutyczne i ograniczoną efektywność. Wydaje się, że zarówno podawanie starszych (karbamazepina i pochodne kwasu walproinowego), jak i nowszych leków przeciwdrgawkowych (lamotrygina, gabapentyna, topiramata, lewetiracetam), pomimo wielu interesujących właściwości i potencjalnych zastosowań u chorych otępiących, nie może być uważane za rutynowe postępowanie^(46,47). Ich użycie w tej wrażliwej populacji chorych jest jednak dopuszczalne i może przynieść korzyści, pod warunkiem starannego doboru dawki, monitorowania reakcji chorego i uwzględnienia możliwych interakcji z innymi lekami. Podobnie jak w przypadku leków przeciwpsychotycznych, po uzyskaniu efektu klinicznego warto też rozważyć stopniowe odstawianie⁽⁴⁸⁾.

BENZODIAZEPINY W BPSD

Stosowanie leków z grupy benzodiazepin u otępiących, pomimo popularności, jest nieoparte praktycznie żadnymi badaniami. Większość ekspertów odradza stosowanie

tych leków, wskazując na ryzyko objawów niepożądanych (nadmierna senność, upadki), możliwość wystąpienia reakcji paradoksalnych, a także pospolity w tej grupie leków efekt kumulacji dawki. Wydaje się, że względnie bezpiecznym wyborem jest podawanie nieposiadających metabolitów oksazepamu i lorazepamu (jako leków służących do opanowania pobudzenia) oraz krótko działających leków nasennych (zopiklon i zaleplon)^(49,50). Należy jednak podkreślić, że jest to postępowanie wyłącznie doraźne i okazjonalne.

PODSUMOWANIE

Farmakoterapia zaburzeń zachowania i objawów psychicznych u chorych otępiących stanowi jeden z najtrudniejszych problemów współczesnej psychiatrii. Skuteczność leków jest zwykle umiarkowana, a leczenie utrudniają aspekty bezpieczeństwa. Przyjęcie zasady hierarchicznego postępowania w BPSD (najpierw staranna diagnostyka, w tym wykluczenie majaczenia, następnie interwencje nefarmakologiczne i optymalizacja leczenia inhibitorami cholinesterazy i/lub memantyną, a dopiero w trzeciej kolejności podanie leków psychotropowych) pozwala na zredukowanie stosowania leków w tej szczególnie wrażliwej grupie pacjentów. Biorąc pod uwagę aspekty bezpieczeństwa i ogólną efektywność, wydaje się, że z dostępnych leków psychotropowych największe zastosowanie w populacji chorych z BPSD powinny mieć leki z grupy SSRI (oraz inne antydepresanty), a spośród leków przeciwpsychotycznych – kwetiapina. Jako bezdyskusyjną zasadę powinno się przyjąć staranne monitorowanie efektów włączenia leków psychotropowych, zarówno w kontekście ich skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania. Wreszcie, biorąc pod uwagę aspekty bezpieczeństwa, wskazane jest poprzedzenie włączenia leków (zwłaszcza przeciwpsychotycznych) omówieniem potencjalnych powikłań z pacjentem (o ile to możliwe) oraz opiekunami. Z własnego doświadczenia wiem, że taka rozmowa często mobilizuje opiekunów do wydajniejszego wdrażania strategii nefarmakologicznych, z naturalną korzyścią dla procesu terapeutycznego.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Robert P.H., Verhey F.R., Byrne E.J. i wsp.: Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *Eur. Psychiatry* 2005; 20: 490–496.
2. Cummings J.L.: Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 4–15.
3. Pinto T., Lanctôt K.L., Herrmann N.: Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type. *Ageing Res. Rev.* 2011; 10: 404–412.

4. Rodda J., Morgan S., Walker Z.: Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int. Psychogeriatr.* 2009; 21: 813–824.
5. Huang Y.J., Lin C.H., Lane H.Y., Tsai G.E.: NMDA neurotransmission dysfunction in behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Curr. Neuropharmacol.* 2012; 10: 272–285.
6. Lockhart I.A., Orme M.E., Mitchell S.A.: The efficacy of licensed-indication use of donepezil and memantine monotherapies for treating behavioural and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra* 2011; 1: 212–227.
7. Hersch E.C., Falzgraf S.: Management of the behavioral and psychological symptoms of dementia. *Clin. Interv. Aging* 2007; 2: 611–621.
8. O'Brien J.T., Burns A.; BAP Dementia Consensus Group: Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.* 2011; 25: 997–1019.
9. Polskie Towarzystwo Alzheimerowskie: Diagnostyka i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego. Medisfera, Otwock 2012.
10. Kiejna A., Pacan P., Trypka E. i wsp.: Otępienia. W: Jarema M. (red.): Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. VM Media, Gdańsk 2011.
11. Lanctôt K.L., Herrmann N., Mazzotta P.: Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2001; 13: 5–21.
12. Rodriguez J.J., Noristani H.N., Verkhatsky A.: The serotonergic system in ageing and Alzheimer's disease. *Prog. Neurobiol.* 2012; 99: 15–41.
13. Flirski M., Sobow T., Kloszewska I.: Behavioural genetics of Alzheimer's disease: a comprehensive review. *Arch. Med. Sci.* 2011; 7: 195–210.
14. Garcia-Alloza M., Gil-Bea F.J., Diez-Ariza M. i wsp.: Cholinergic-serotonergic imbalance contributes to cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2005; 43: 442–449.
15. Mitchell R.A., Herrmann N., Lanctôt K.L.: The role of dopamine in symptoms and treatment of apathy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci. Ther.* 2011; 17: 411–427.
16. Lanari A., Amenta F., Silvestrelli G. i wsp.: Neurotransmitter deficits in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Mech. Ageing Dev.* 2006; 127: 158–165.
17. Herrmann N., Lanctôt K.L., Khan L.R.: The role of norepinephrine in the behavioral and psychological symptoms of dementia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2004; 16: 261–276.
18. Rissman R.A., De Blas A.L., Armstrong D.M.: GABA_A receptors in aging and Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2007; 103: 1285–1292.
19. Lanctôt K.L., Herrmann N., Rothenburg L., Eryavec G.: Behavioral correlates of GABAergic disruption in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* 2007; 19: 151–158.
20. Garcia-Alloza M., Tsang S.W., Gil-Bea F.J. i wsp.: Involvement of the GABAergic system in depressive symptoms of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2006; 27: 1110–1117.
21. Schneider L.S., Pollock V.E., Lyness S.A.: A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1990; 38: 553–563.
22. Lonergan E., Luxenberg J., Colford J.: Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (2): CD002852.
23. Treatment of special populations with the atypical antipsychotics. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. *J. Clin. Psychiatr.* 1998; 59 suppl. 12: 46–52.
24. American Geriatrics Society; American Association for Geriatric Psychiatry: Consensus statement on improving the quality of mental health care in US nursing homes: management of depression and behavioral symptoms associated with dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; 51: 1287–1298.
25. Lee P.E., Gill S.S., Freedman M. i wsp.: Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 75.
26. Ballard C., Waite J.: The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (1): CD003476.
27. Liperoti R., Pedone C., Corsonello A.: Antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Curr. Neuropharmacol.* 2008; 6: 117–124.
28. Cheung G., Stapelberg J.: Quetiapine for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *N. Z. Med. J.* 2011; 124: 39–50.
29. Katz I., de Deyn P.P., Mintzer J. i wsp.: The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2007; 22: 475–484.
30. Schneider L.S., Tariot P.N., Dagerman K.S. i wsp.; CATIE-AD Study Group: Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1525–1538.
31. Gareri P., De Fazio P., Manfredi V.G., De Sarro G.: Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2014; 34: 109–123.
32. Liperoti R., Onder G., Landi F. i wsp.: All-cause mortality associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia: a retrospective cohort study. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70: 1340–1347.
33. Huybrechts K.F., Gerhard T., Crystal S. i wsp.: Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012; 344: e977.
34. Kales H.C., Kim H.M., Zivin K. i wsp.: Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am. J. Psychiatry* 2012; 169: 71–79.
35. Gerhard T., Huybrechts K., Olfson M. i wsp.: Comparative mortality risks of antipsychotic medications in community-dwelling older adults. *Br. J. Psychiatry* 2013. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.122499.
36. Gardette V., Lapeyre-Mestre M., Coley N. i wsp.: Antipsychotic use and mortality risk in community-dwelling Alzheimer's disease patients: evidence for a role of dementia severity. *Curr. Alzheimer Res.* 2012; 9: 1106–1116.
37. Gisev N., Hartikainen S., Chen T.F. i wsp.: Effect of comorbidity on the risk of death associated with antipsychotic use among community-dwelling older adults. *Int. Psychogeriatr.* 2012; 24: 1058–1064.
38. Devanand D.P., Mintzer J., Schultz S.K. i wsp.: Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1497–1507.
39. Ballard C., Hanney M.L., Theodoulou M. i wsp.: The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 151–157.
40. Declercq T., Petrovic M., Azermai M. i wsp.: Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 3: CD007726.
41. Thompson S., Herrmann N., Rapoport M.J., Lanctôt K.L.: Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can. J. Psychiatry* 2007; 52: 248–255.

42. Nelson J.C., Devanand D.P.: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59: 577–585.
43. Banerjee S., Hellier J., Dewey M. i wsp.: Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 403–411.
44. Seitz D.P., Adunuri N., Gill S.S. i wsp.: Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (2): CD008191.
45. Bergh S., Selbæk G., Engedal K.: Discontinuation of antidepressants in people with dementia and neuropsychiatric symptoms (DESEP study): double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *BMJ* 2012; 344: e1566.
46. Passmore M.J., Gardner D.M., Polak Y., Rabheru K.: Alternatives to atypical antipsychotics for the management of dementia-related agitation. *Drugs Aging* 2008; 25: 381–398.
47. Amann B., Pantel J., Grunze H. i wsp.: Anticonvulsants in the treatment of aggression in the demented elderly: an update. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 2009; 5: 14.
48. Sobów T.: Leki przeciwpadaczkowe w leczeniu zaburzeń behawioralnych towarzyszących otępieniu. *Psychogeriatr. Pol.* 2009; 6: 33–42.
49. Bishara D., Taylor D., Howard R.J., Abdel-Tawab R.: Expert opinion on the management of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) and investigation into prescribing practices in the UK. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2009; 24: 944–954.
50. Herrmann N., Lanctôt K.L.: Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can. J. Psychiatry* 2007; 52: 630–646.