

Przegląd metod leczenia behawioralnych i psychologicznych symptomów otępienia (BPSD)

Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review

Ulrich W. Preuss¹, Jessica W.M. Wong², Gabriele Koller³

¹ Vitos-Klinik Herborn Psychiatry und Psychotherapy, Department of Psychiatry,
Psychotherapy, Psychosomatics, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg

² Klinik Eschenburg, Eschenburg

³ Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-University,
Munich, Campus City Center

Summary

BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia) affects virtually all patients with dementia. The aim of this review is to present information on epidemiology, consequences and evidence-based non-pharmacological and pharmacological treatment approaches. The review also covers recent literature derived from a systematic literature Medline search on BPSD. Results indicate that BPSD are major risk factors for an earlier placement of affected individuals in nursing homes and a potentially more severe course of dementia over time. Treatment of BPSD is complex and includes both strategies.

Słowa kluczowe: otępienie, BPSD, leczenie

Key words: dementia, BPSD, treatment

Wstęp

Termin BPSD (behawioralne i psychologiczne symptomy otępienia) został zaproponowany w 1994 roku przez Międzynarodowe Towarzystwo Psychogeriatryczne (IPA) [1]. Występowanie BPSD jest dobrze udokumentowane wśród pacjentów z różnymi typami otępienia, m.in. w chorobie Alzheimera (AD), w otępieniu naczyniowym (VaD), w otępieniu w przebiegu choroby Parkinsona (PDD), w zwyrodnieniuczołowo-skroniowym (FTLD), a ostatnio także w łagodnych zaburzeniach poznawczych (MCI) [2–5]. BPSD są zbiorczą nazwą dla wielu różnorodnych symptomów, takich jak pobudzenie, depresja, apatia, repetytywne pytania, objawy psychotyczne, agresja,

problemy ze snem, zagubienie oraz cała gama innych nieadekwatnych zachowań. Jeden lub więcej z wymienionych powyżej objawów dotyka większość pacjentów z diagnozą otępienia w czasie jej trwania [6].

Większość chorych na otępienie z BPSD znajduje się we własnych domach pod opieką członków rodziny. BPSD są silnie powiązane z występowaniem stresu i depresji u osób opiekujących się chorymi oraz z ich mniejszym dochodem i niższą jakością życia [6].

Cel

Celem artykułu jest prezentacja rozpowszechnienia, typów, skutków i sposobów leczenia behawioralnych i psychologicznych symptomów otępienia ze szczególnym uwzględnieniem opartych na dowodach nefarmakologicznych i farmakologicznych strategii leczenia oraz oceny zachowań i wynikających z nich planów leczenia. Przegląd ten jest oparty na danych z ostatnich 15 lat. Do oceny siły każdego z dowodów zastosowano kryteria Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM Levels of Evidence Working Group 2001; tab. 1).

Tabela 1. Poziomy wiarygodności (Oxford Centre of Evidence-Based Medicine, 2001)

Poziom wiarygodności	Terapia/Prewencja/Etiologia/Szkoda
1a	Przegląd systematyczny homogenicznych randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych (RCT)
1b	Pojedyncza RCT (z wąskim przedziałem ufności)
1c	„Wszystko albo nic” RCT
2a	Przegląd systematyczny homogenicznych badań kohortowych
2b	Pojedyncze badania kohortowe (oraz RCT niskiej jakości, na przykład < 80% follow-up)
2c	(Badanie wyników leczenia); badania środowiskowe
3a	Przegląd systematyczny homogenicznych badań kliniczno-kontrolnych
3b	Pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne
4	Seria przypadków (i badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne niskiej jakości)
5	Opinia ekspercka, opis przypadku lub badania podstawowe wyjaśniające fizjologię choroby

Częstość występowania i znaczenie BPSD

Szacuje się, że na choroby ze spektrum otępienia cierpiało na świecie w 2013 roku 44 miliony osób [6]. Liczba ta do roku 2030 ma wzrosnąć do 76 milionów, a do roku 2050 aż do 135 milionów na całym świecie [7]. Ponad 75% chorych opiekuje się w miejscu ich zamieszkania rodzina lub przyjaciele [8]. Rezultaty badań „The Cache County” wskazują, że w ciągu pięciu lat BPSD (co najmniej jeden symptom) występowały u 97% chorych. Do najczęstszych symptomów zaliczały się apatia, depresja i lęk [9]. Objawy

często współwystępowały ze sobą, na przykład depresji towarzyszył lęk, a zagubieniu – trudności ze snem. Współwystępowanie objawów przyczyniało się do wzrostu siły ich oddziaływania na chorujących i ich opiekunów. Przedstawione powyżej fakty dowodzą, że znaczący odsetek chorujących na otępienie cierpi także z powodu BPSD [9]. Badania wskazują, że ponad 90% chorych na chorobę Alzheimera doświadczy przynajmniej jednego z symptomów BPSD w jakimś czasie trwania choroby [4, 10]. Epidemiologiczne badanie środowiskowe dowiodło, że u 61% pacjentów z AD występował co najmniej jeden z symptomów BPSD w ostatnim miesiącu, a u 61% osób, u których w czasie przeprowadzania badania nie stwierdzono występowania symptomów BPSD, rozwinęły się one w ciągu kolejnych 18 miesięcy [5, 11]. W badaniu przeprowadzonym w domu opieki początkowe rozpowszechnienie BPSD na poziomie 76% w ciągu kolejnych dwóch lat wzrosło do 82%, a zapadalność w skali roku plasowała się na poziomie 64% [7].

Rodzaje behawioralnych i psychologicznych symptomów otępienia

BPSD często występują w wiążkach lub syndromach rozpoznawanych jako psychoza (urojenia i halucynacje), pobudzenie, agresja, depresja, lęk, apatia, rozhamowanie (nieadekwatne zachowania społeczne i seksualne, zakłócenia sprawności motorycznej, zachowania nocne (night-time behaviors), zaburzenia apetytu i odżywiania się (tab. 2) [12–17]. Choć symptomy te są powszechnie obserwowane we wszystkich typach otępienia, niektóre typy otępienia wiążą się z określonymi symptomami BPSD. Na przykład depresja jest częstsza w przypadku otępienia naczyniowego, a halucynacje zdarzają się częściej w otępieniu z ciałami Lewy’ego niż w chorobie Alzheimera. W obrazie klinicznym osób chorujących na zwyrodnienie czołowo-skroniowe z kolei częściej występuje rozhamowanie, zagubienie, zachowania nieadekwatne społecznie i apatia [18–20].

Tabela 2. Częstość występowania BPSD (behawioralnych i psychologicznych objawów otępienia) w zależności od stadium zaawansowania i rodzaju otępienia

Syndrom	Symptom	Częstość występowania w poszczególnych stadiach zaawansowania (%)			Ogólna częstość (%)	Występowanie w zależności od rodzaju otępienia
		Lekka	Umiarkowana	Zaawansowana		
Psychoza						częściej w ↑DLB > ALZ-D
	Halucynacje	15	36	82	17–24	
	Urojenia	58	72	47	33–40	
Depresja		62	60	37	54–64	częściej w otępieniu naczyniowym i wczesnych stadiach ALZ-D↑
	Lęk	69	66	58	22–35	wczesne fazy ALZ-D
Apatia					33–63	wszystkie formy otępienia, FTLD↑

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

	Wycofanie społeczne				21–88	
Agresja		54	66	66	24–34	
	Zachowania oporujące				27–65	
	Wербalne				11–61	FTLD↑
	Fizyczne				0–46	FTLD↑
Pobudzenie		73	94	?	38–64	
	Zagubienie				0–50	
	Chodzenie				26–48	
	Niepokój ruchowy				22–27	
	Problemy ze snem	35	55	40	0–47	

zmienione [22, 103, 126]; DLB – otępienie z ciałami Lewy’ego; ALZ-D – otępienie w chorobie Alzheimera; FTLN – otępienie czołowo-skroniowe

BPSD mogą się pojawić na każdym etapie nasilenia otępienia (lekkie, umiarkowane, zaawansowane), choć ich rodzaj i znaczenie mogą różnić się w czasie. Na przykład lęk i depresja są powszechne we wczesnych stadiach choroby Alzheimera i mogą zaostrzyć się w miarę postępu choroby. Pobudzenie (szeroka kategoria zawierająca w sobie nadmierną aktywność psychomotoryczną rozumianą jako szybki chód, podążanie za kimś, niepokój ruchowy, ubieranie i rozbieranie się oraz dyskomfort emocjonalny) może wzrosnąć wraz z zaostrzeniem się choroby [8, 13, 21–23]. W czasie trwania otępienia apatia jest częstym symptomem zgłaszanym przez opiekunów chorego, który ma tendencję do postępowania w czasie. Dla porównania urojenia, halucynacje i agresja są często epizodyczne i częściej obecne w umiarkowanej i zaawansowanej fazie rozwoju choroby [6].

Następstwa behawioralnych i psychologicznych symptomów otępienia

Chociaż objawy poznawcze i utrata pamięci są głównymi cechami charakterystycznymi otępienia, jego behawioralne i psychologiczne symptomy często dominują w obrazie klinicznym, jak również w przebiegu choroby [24–28]. BPSD są często najbardziej problemowym aspektem otępienia zarówno dla chorych, jak i osób sprawujących nad nimi opiekę. W przeciwieństwie do deficytów poznawczych i funkcjonalnych, które cechuje stała tendencja spadkowa w kierunku całkowitego zaniku, BPSD mają przebieg fluktuacyjny, mogą epizodycznie nawracać bądź trwać przez co najmniej sześć miesięcy. Ta przypadkowa i zmienna natura przyczynia się do złożoności zapobiegania i leczenia BPSD [6].

BPSD często prowadzą do istotnie wcześniejszego umieszczenia osoby chorej w zakładzie opiekuńczym [26, 28], do większej chorobowości i śmiertelności oraz

częstszych hospitalizacji [27]. Radzenie sobie z BPSD pochłania około 1/3 kosztów utrzymania osoby chorującej na otępienie. Składają się na to: częstsze korzystanie z usług zdrowotnych, koszty opieki bezpośredniej i czas, który rodzina spędza na codziennym nadzorowaniu chorego [29, 30]. Chociaż u pacjentów z badania „Cache County” z nieleczonymi objawami BPSD postęp choroby mógł być szybszy w porównaniu z pacjentami, u których te symptomy nie występowały, nie jest wciąż jasne, czy leczenie BPSD spowalnia proces rozwoju otępienia [15].

BPSD wiąże się również z gorszymi wskaźnikami jakości życia i stanu zdrowia oraz niższym dochodem u osób opiekujących się chorymi [31–33]. Opiekunowie zmagający się z omawianymi symptomami są bardziej zestresowani lub/i przygnębieni w porównaniu z opiekunami osób chorujących na otępienie bez BPSD lub cierpiących z powodu innych chronicznych chorób [34]. Radzenie sobie z zagubieniem, powtarzającymi się wokalizacjami, zaburzeniami snu, opieraniem się lub odmawianiem przyjęcia opieki oraz niepokojem należy do najbardziej problematycznych i uciążliwych aspektów sprawowania opieki nad chorymi z otępieniem [35, 36].

Sposoby leczenia

W związku ze złożoną etiologią oraz różnorodnością symptomów BPSD nie istnieje jedno dominujące podejście lecznicze (tab. 2). Obecnie myślenie o procesie leczenia zakłada docenienie szczególnej roli i treningu dla członków rodziny, pielęgniarek i innych osób sprawujących opiekę obok skupienia się głównie na oddziaływaniach skierowanych na pacjenta.

Tabela 3. Przegląd badań nad leczeniem behawioralnych i psychologicznych objawów otępienia (BPSD)

Pierwszy autor	Rok	Cel badania	Interwencja	Poziom wiarygodności	Szczegóły
Brodaty [50]	2012	Metaanaliza 23 randomizowanych i pseudorandomizowanych interwencji niefarmakologicznych skierowanych do opiekunów chorych z otępieniem a częstość i dotkliwość BPSD	NF	1a	Oddziaływania niefarmakologiczne były skuteczne w redukowaniu behawioralnych i psychologicznych symptomów, wielkość efektu 0,34
O'Neil [43]	2011	Niefarmakologiczne interwencje skierowane na behawioralne symptomy otępienia	NF	2a	Brak dowodów na większość oddziaływań niefarmakologicznych, konieczność dalszych badań
Thuné-Boyle [112]	2012	„Przegląd jakościowy”: efekt ćwiczeń fizycznych na behawioralne i psychologiczne symptomy otępienia	NF	5	Ćwiczenia są korzystne w zmniejszaniu niektórych objawów BPSD, zwłaszcza obniżonego nastroju i pobudzenia oraz mogą również poprawiać jakość snu i redukować „włóczęgostwo”

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Cohen-Mansfield [39]	2013	Praktyka lekarza ogólnego i znajomość sposobów leczenia pobudzenia	NF	4	Leki psychotropowe jako leki z wyboru wśród lekarzy w domach opieki w Izraelu
Kales [6]	2015	Ocena i radzenie sobie z behawioralnymi i psychologicznymi symptomami	NF	3a	Stosowanie leków skuteczniejsze od interwencji nefarmakologicznych
Podejścia mieszane (niefarmakologiczne + farmakologiczne)					
Tampi [111]	2011	Przegląd systematyczny terapii BPSD	NF+F	3a	Skuteczne strategie leczenia BPSD obejmują różnorodne niefarmakologiczne i farmakologiczne interwencje. Leczenie tych zachowań powinno zaczynać się od stosowania oddziaływań niefarmakologicznych, farmakoterapia zarezerwowana dla zachowań uciążliwych i długo się utrzymujących, które nie są podatne na oddziaływanie niefarmakologiczne
Podejścia farmakologiczne: leki przeciwpsychotyczne					
Schneider [113]	1990	Metaanaliza kontrolowanych prób badawczych dotyczących stosowania neuroleptyków w leczeniu otępienia	Leki przeciwpsychotyczne	1a	18 na 100 pacjentów z otępieniem odniosło korzyści z przyjmowania neuroleptyków
Lonerger [54]	2002	Haloperidol w leczeniu pobudzenia w otępieniu	Leki przeciwpsychotyczne	1a	Badanie potwierdziło, że haloperidol nie powinien być przepisywany rutynowo w leczeniu pacjentów z pobudzeniem w przebiegu otępienia
Pollock [83]	2002	Porównanie citalopramu, perfenazyny i placebo w leczeniu pobudzenia w chorobie Alzheimera	Leki przeciwpsychotyczne	2a	Citalopram okazał się bardziej skuteczny niż placebo w krótkoterminowym leczeniu szpitalnym objawów psychotycznych oraz zaburzeń zachowania u pacjentów z otępieniem nieprezentujących objawów depresyjnych
Schneider [30]	2005	Metaanaliza, ryzyko zgonu w związku z użyciem atypowych leków przeciwpsychotycznych; 15 badań (grupa badawcza przyjmująca lek przeciwpsychotyczny vs. grupa kontrolna placebo), łączna liczba uczestników – 5387 osób	Leki przeciwpsychotyczne	1a	Iloraz szans (OR) zgonu dla wszystkich 15 badań równy 1,54 (95% CI, 1,06, 2,23, $p = 0,02$), większy niż w grupie kontrolnej placebo, brak istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi badaniami

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Sink [88]	2005	Farmakologiczne leczenie neuropsychiatrycznych symptomów otępienia	Leki przeciwpsychotyczne	2a	Pozostaje niejasne, czy korzyści z leczenia przeważają nad skutkami ubocznymi stosowanych leków
Ballard [114]	2006	Olanzapina w leczeniu pobudzenia i agresji, ale nie psychozy	Leki przeciwpsychotyczne	2a	Olanzapina skuteczna przy pobudzeniu i agresji
Schneider [60]	2006	42-ośrodkowa, z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną placebo próba obejmująca 421 pacjentów ambulatoryjnych z diagnozą AD oraz psychozy, agresji lub pobudzenia losowo przypisanych do przyjmowania olanzapiny, kwetiapiny, risperidonu lub placebo	Leki przeciwpsychotyczne	1a	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami pacjentów w zakresie poprawy mierzonej skalą GCIS (Global Clinical Impression Scale). Poprawa zaobserwowana u 32% pacjentów przyjmujących olanzapinę, 29% pacjentów przyjmujących risperidon i u 21% pacjentów przyjmujących placebo ($p = 0,22$)
Schneider [56]	2006	15 prób badawczych porównujących atypowe leki przeciwpsychotyczne i placebo, kryteria selekcji: aripiprazol ($k = 3$), olanzapina ($k = 5$), kwetiapina ($k = 3$), risperidon ($k = 5$). 3353 pacjentów zostało przypisanych losowo do przyjmowania leków, 1757 pacjentów przyjmowało placebo	Leki przeciwpsychotyczne	1a	Niewielkie statystyczne wielkości efektu na skalach oceny objawów dowodzą skuteczności aripiprazolu i risperidonu
Gill [115]	2007	Śmiertelność w sytuacji stosowania klasycznych leków przeciwpsychotycznych w porównaniu z atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi	Leki przeciwpsychotyczne/skutki uboczne	1a	Większe ryzyko śmiertelności wśród starszych pacjentów przyjmujących klasyczne leki przeciwpsychotyczne w porównaniu z pacjentami przyjmującymi atypowe leki przeciwpsychotyczne
Katz [116]	2007	Risperidon w leczeniu choroby Alzheimera	Leki przeciwpsychotyczne	2a	Skuteczność risperidonu okazała się wyższa u pacjentów z bardziej zaawansowanymi objawami psychotycznymi
Schneeweiss [113]	2007	Śmiertelność w sytuacji stosowania klasycznych leków przeciwpsychotycznych w porównaniu z atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi	Leki przeciwpsychotyczne/skutki uboczne	1a	Większe ryzyko śmiertelności wśród starszych pacjentów przyjmujących klasyczne leki przeciwpsychotyczne w porównaniu z pacjentami przyjmującymi atypowe leki przeciwpsychotyczne

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Yury i Fisher [61]	2007	Skuteczność atypowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu behawioralnych trudności u osób z otępieniem	Leki przeciwpsychotyczne	1a	Wielkość efektu w porównaniu z placebo dla atypowych leków przeciwpsychotycznych wyniósł 0,31 (95% CI = 0,08–0,54)
Douglas [64]	2008	Leki przeciwpsychotyczne a ryzyko udaru mózgu	Leki przeciwpsychotyczne/skutki uboczne	4	Ryzyko może być wyższe niż przy stosowaniu klasycznych leków przeciwpsychotycznych
Sultzer [62]	2008	Odpowiedź kliniczna na leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi	Leki przeciwpsychotyczne	1a	Analiza danych z badania CATIE-AD wykazała, że atypowe leki przeciwpsychotyczne mogą być bardziej efektywne w przypadku określonych objawów, takich jak gniew, agresja czy przekonania paranoidalne
Ballard [63]	2010	Aripiprazol i risperidon	Leki przeciwpsychotyczne	3a	Podsumowując, w większości sytuacji ważne jest ograniczenie stosowania leków przeciwpsychotycznych w terapii krótkoterminowej
Devanand [74]	2012	Nastój depresyjny, zachorowalność na chorobę Alzheimera	Leki przeciwpsychotyczne/skutki uboczne	2b	Przerwanie przyjmowania leku przeciwpsychotycznego było związane z podwyższonym ryzykiem nawrotu.
Kales [53]	2012	Ryzyko śmiertelności wskutek przyjmowania leków przeciwpsychotycznych u pacjentów z otępieniem	Leki przeciwpsychotyczne/skutki uboczne	2b	Śmiertelność najwyższa wśród pacjentów przyjmujących haloperidol (ryzyko względne 1,54, 95% CI 1,38–1,73), następnie u osób przyjmujących risperidon (ryzyko względne 1) i olanzapinę (0,99, 95% CI 0,89–1,10), kwas walproinowy (0,91, 95% CI 0,78–1,06) i kwetiapinę (0,73, 95% CI 0,67–0,80)
Declercq [75]	2013	Zaprzestanie vs. kontynuacja przyjmowania leku przeciwpsychotycznego u osób starszych z diagnozą otępienia	Leki przeciwpsychotyczne/skutki uboczne	1a	Przerwanie przyjmowania leku przeciwpsychotycznego pociągało za sobą zwiększone ryzyko nawrotu
Kales [6]	2015	Klasyczne leki przeciwpsychotyczne	Leki przeciwpsychotyczne	2a	Brak pewnych dowodów co do skuteczności leków przeciwpsychotycznych I generacji
Kales [6]	2015	Ocena i radzenie sobie z behawioralnymi oraz psychologicznymi objawami	Leki przeciwpsychotyczne	3a	Olanzapina bardziej skuteczna w redukcji pobudzenia i agresji

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Kales [6]	2015	Śmiertelność lek vs. placebo	Leki przeciwpsychotyczne/skutki uboczne	2a	Choć ograniczone dane sugerują, że klasyczne leki przeciwpsychotyczne mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu, ryzyko to jest większe w przypadku leków przeciwpsychotycznych II generacji
Tan [59]	2015	Istotna skuteczność atypowych leków przeciwpsychotycznych na objawy psychiatryczne i funkcjonowanie poznawcze	Leki przeciwpsychotyczne	1a	Metaanaliza ukazująca znaczącą skuteczność atypowych leków przeciwpsychotycznych w przypadku objawów psychiatrycznych i funkcji poznawczych w porównaniu z placebo
Podejścia farmakologiczne – leki przeciwdepresyjne					
Bains [76]	2002	Leki przeciwdepresyjne w leczeniu depresji w przebiegu otępienia	Leki przeciwdepresyjne/SSRI	1a	Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) są dobrze tolerowane i pacjenci dobrze na nie odpowiadają
Kirby [85]	2002	Hiponatremia wśród starszych pacjentów leczonych SSRI i wenlafaksyną	Leki przeciwdepresyjne/skutki uboczne	2b	Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, występowanie skutków ubocznych
Pollock [55]	2002	Porównanie perfenazyny, citalopramu i placebo w leczeniu pacjentów z otępieniem	Leki przeciwdepresyjne	2b	Korzystny efekt tylko w przypadku citalopramu
Lyketsos [77]	2003	Terapia serynaliną w leczeniu depresji w przebiegu otępienia	Leki przeciwdepresyjne/SSRI	1b	Dobra odpowiedź na leczenie sertralina
Sink [88]	2005	Metaanaliza farmakologicznych terapii neuropsychiatrycznych objawów otępienia. 25 RCT i 4 metaanalizy wzięte pod uwagę	Leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne i inne	2a	Spośród leków stosowanych w leczeniu neuropsychiatrycznych symptomów otępienia największą skuteczność wykazują risperidon i olanzapina, choć wielkość efektu w obu przypadkach jest niewielka, a leki te zwiększają ryzyko udaru mózgu. Niewiele badań wziętych zostało pod uwagę w tym przeglądzie
Henry [84]	2011	Leki przeciwdepresyjne w leczeniu otępienia	Leki przeciwdepresyjne	2a	Osiem prób badawczych z zastosowaniem SSRI i trzy z zastosowaniem trazodonu wykazały korzyści w leczeniu BPSD

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Seitz [81]	2011	Leki przeciwdepresyjne w pobudzeniu i psychozie w przebiegu otępienia	Leki przeciwdepresyjne	1a	Dowody na zmniejszenie pobudzenia za pomocą sertraliny i citalopramu w porównaniu z placebo
Sepehry [69]	2012	Wpływ SSRI na depresję w chorobie Alzheimera	Leki przeciwdepresyjne/SSRI	1a	Wykazano brak korzyści stosowania SSRI w poprawie objawów depresji
Zivin [87]	2013	Citalopram w dawkach przekraczających 40 mg	Leki przeciwdepresyjne/ skutki uboczne	1b	Brak zwiększonego ryzyka arytmii komorowej czy zgonu w związku ze stosowaniem citalopramu lub sertraliny
Drye [86]	2014	Zmiany w odstępie QTc w leczeniu pobudzenia z zastosowaniem citalopramu	Leki przeciwdepresyjne/ skutki uboczne	1b	Niewielu pacjentów w tym badaniu uzyskało typowy dla płci próg wydłużonego QT
Porsteinsson [82]	2014	Wpływ citalopramu na pobudzenie w chorobie Alzheimera	Leki przeciwdepresyjne	1b	Leczenie citalopramem przyniosło znaczną poprawę w porównaniu z placebo
Porsteinsson [82]	2014	Pogorszenie funkcji poznawczych i zespół wydłużonego QT w grupie osób leczonych citalopramem	Leki przeciwdepresyjne/ skutki uboczne	1b	Pogorszenie funkcji poznawczych i zespół wydłużonego QT w grupie osób leczonych citalopramem
Kales [6]	2015	Śmiertelność leki vs. placebo	Leki przeciwdepresyjne/ skutki uboczne	2b	Brak zwiększonego ryzyka arytmii komorowej czy zgonu w związku ze stosowaniem citalopramu lub sertraliny
Podejścia farmakologiczne – leki przeciwdrgawkowe i stabilizatory nastroju					
Tariot [94]	1998	Karbamazepina w leczeniu pobudzenia w otępieniu	Leki przeciwdrgawkowe	2a	Znaczący spadek pobudzenia po karbamazepinie w porównaniu z grupą kontrolną placebo
Olin [96]	2001	Karbamazepina w chorobie Alzheimera	Leki przeciwdrgawkowe	2a	Niewielki efekt kliniczny użycia karbamazepiny
Miller [109]	2001	Gabapentyna w leczeniu otępienia	Gabapentyna	4	Brak różnic między gabapentyną a placebo
Lonergan [92]	2009	Kwas walproinowy w pobudzeniu towarzyszącemu demencji	Leki przeciwdrgawkowe	1a	Kwas walproinowy nie przynosi żadnych efektów w przypadku pobudzenia
Sink [88]	2005	Farmakologiczne leczenie neuropsychiatrycznych objawów otępienia; badania nad stabilizatorami nastroju (karbamazepina, walproinian sodu, divalproex sodium)	Leki przeciwdrgawkowe	2a	Stabilizatory nastroju; 5 randomizowanych prób klinicznych (342 uczestników). W trzech próbach walproinian nieskuteczny w leczeniu objawów neuropsychiatrycznych a dodatkowo skutki uboczne. Karbamazepina korzystna w jednej próbie, a nieskuteczna w drugiej

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Konovalov [93]	2008	Leki przeciwdrgawkowe w leczeniu behawioralnych i psychologicznych symptomów otępienia	Leki przeciwdrgawkowe	2a	Małe dawki walproinianu sodu nieskuteczne w leczeniu pobudzenia u osób z otępieniem; divalproex sodium w wysokich dawkach wiąże się z częstym występowaniem skutków ubocznych
Podejścia farmakologiczne – inhibitory cholinesterazy/memantyna					
McKeith [100]	2000	Rywastygmina i otępienie z ciałami Lewy'ego	Inhibitory cholinesterazy	1b	Brak różnic między rywastygminą i placebo
Olin [98]	2002	Depresja w chorobie Alzheimera	Inhibitory cholinesterazy	1a	Korzystny wpływ inhibitorów cholinesterazy
Trinh [47]	2003	Inhibitory cholinesterazy w leczeniu objawów neuropsychiatrycznych	Inhibitory cholinesterazy	2a	Korzystny wpływ inhibitorów cholinesterazy
Courtney [99]	2004	Leczenie pacjentów z diagnozą choroby Alzheimera za pomocą donepezilu	Inhibitory cholinesterazy	1b	Brak korzystnego efektu donepezilu
Loy [117]	2004	Galantamina w leczeniu choroby Alzheimera	Inhibitory cholinesterazy	1a	Korzystny wpływ inhibitorów cholinesterazy
McShane [103]	2006	Memantyna w leczeniu otępienia	Memantyna	1a	Korzystny wpływ memantyny
Howard [118]	2007	Donepezil w leczeniu pobudzenia	Inhibitory cholinesterazy	1b	Brak korzystnego efektu donepezilu
Gauthier [21]	2008	Poprawa po memantynie	Memantyna	2a	Korzystny wpływ memantyny
Wilcock [67]	2008	Memantyna w leczeniu pobudzenia, agresji i objawów psychiatrycznych	Memantyna	2a	Korzystny wpływ memantyny
Dubois [101]	2012	Donepezil w chorobie Parkinsona	Inhibitory cholinesterazy	1b	Brak różnic między donepezilem i placebo
Fox [104]	2012	Memantyna w pobudzeniu w chorobie Alzheimera	Memantyna	1b	Brak przewagi memantyny nad placebo
Rolinski [102]	2012	Inhibitory cholinesterazy w otępieniu z ciałami Lewy'ego (DLB) i w otępieniu w chorobie Parkinsona (PDD)	Inhibitory cholinesterazy	1a	Obecnie dostępne dowody pozwalają na stosowanie inhibitorów cholinesterazy u pacjentów z PDD, co przekłada się pozytywnie na wyniki w skalach ogólnej oceny funkcjonowania, funkcji poznawczych, zaburzeń zachowania oraz codziennych aktywności. Wpływ inhibitorów cholinesterazy na DLB pozostaje nadal niejasny

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Dols [97]	2013	Rozpowszechnienie i środki zaradcze stosowane w przypadku efektów ubocznych litu oraz leków przeciwdrgawkowych	Inhibitory cholinesterazy	2a	Niewielkie efekty inhibitorów cholinesterazy
Podejścia farmakologiczne – leki sedatywne i nasenne					
Meehan [108]	2002	Porównanie olanzapiny, lorazepamu i placebo	Lorazepam	2b	Krótkotrwałe efekty działania lorazepamu
Peisah [110]	2011	Benzodiazepiny	Benzodiazepiny	4	Wielość skutków ubocznych benzodiazepin wśród starszych osób
Podejścia nefarmakologiczne					
Teri i Logsdon [119]	1991	Przyjemne aktywności dla pacjentów z diagnozą choroby Alzheimera	NF	4	Rozkład przyjemnych aktywności, konkretne aktywności, brak danych empirycznych
Gitlin [120]	2001	Metaanaliza zasobów poprawy zdrowia opiekunów osób chorych na chorobę Alzheimera, projekt REACH	NF	2a	Objawy depresyjne, związek istotny statystycznie dla terapii rodzinnej i interwencji przy użyciu technologii komputerowej
Gitlin [52]	2001	5x90-minutowe wizyty domowe terapeutów zajęciowych vs. opieka standardowa	NF	2b	Program środowiskowy przyniósł skromny efekt w przypadku chorych na otępienie, IADL, uzależnienie
Gitlin [51]	2003	Czy oddziaływania środowiskowe są skuteczne w chorobie Alzheimera?	NF	3a	Główny wniosek: choć 90% z 63 analizowanych badań przyniosło pozytywne rezultaty, większość badań posiadała uchybienia metodologiczne, próby badawcze były mało liczne, a badania przeprowadzone w domach opieki
Ouslander [83]	2003	Terapia depresji i objawów behawioralnych związanych z otępieniem	NF	2a	Przegląd systematyczny z zaleceniami stosowania oddziaływań nefarmakologicznych w leczeniu BPSD
Teri [121]	2003	Ćwiczenia fizyczne i oddziaływania behawioralne u pacjentów z chorobą Alzheimera vs. rutynowa opieka medyczna	NF	1a	Ćwiczenia fizyczne połączone z uczeniem opiekunów technik oddziaływań behawioralnych przyniosły poprawę zdrowia fizycznego i zredukowały objawy depresji u pacjentów z chorobą Alzheimera

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Cohen-Mansfield [40]	2005	Interwencje niefarmakologiczne u osób cierpiących na otępienie	NF	3b	Oddziaływania niefarmakologiczne przynioszą korzystne efekty
Gitlin [48]	2008	Programy treningowe „dopasowane” do opiekunów vs. lista oczekujących	NF	2b	Programy treningowe dla opiekunów zmniejszają BPSD
Hansen [122]	2006	Masaż i dotyk w otępieniach, przegląd Cochrane'a 34 badań	NF	1a	Masaż i dotyk mogą stanowić zastępstwo lub dodatek do innych terapii skierowanych na behawioralne, emocjonalne, a być może również inne objawy związane z otępieniem. Konieczne są dalsze badania w celu dostarczenia pewnych dowodów co do korzyści płynących z tego typu interwencji
Kong [123]	2009	Niefarmakologiczne oddziaływania na pobudzenie w przebiegu otępienia	NF	2b	Systematyczny przegląd i metaanaliza, oddziaływania sensoryczne były jedynym typem interwencji, który przyniósł korzystny efekt w redukcji pobudzenia
O'Connor [42]	2009	Psychospołeczne leczenie objawów behawioralnych w otępieniu	NF	2b	Istnieją dowody z niewielu badań, że muzyka, ćwiczenia fizyczne, rekreacja i terapia walidacyjna były bardziej skuteczne w redukowaniu BPSD niż kontrola uwagi
Gitlin [124]	2010	Interwencje w miejscu zamieszkania w otępieniu COPE vs. grupa kontrolna	NF	1b	Wśród diad żyjących w społeczności, u których zastosowano biobehawioralne, środowiskowe oddziaływania niefarmakologiczne w porównaniu z grupą kontrolną wykazano lepsze rezultaty po 4 miesiącach. Choć nie zaobserwowano różnic w grupach pacjentów po 9 miesiącach, opiekunowie z grupy poddanej interwencji dostrzegali więcej korzyści

W następnych akapitach zostaną przedstawione aktualne dane odnoszące się do terapii niefarmakologicznych i farmakologicznych otępienia.

Dostępne oddziaływania niefarmakologiczne

Na niefarmakologiczne sposoby leczenia otępienia składają się różnorodne interwencje behawioralne i środowiskowe oraz takie, których celem jest wsparcie opiekunów osób chorych. Strategie niefarmakologiczne są rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu (z wyjątkiem sytuacji nagłych i krytycznych) przez wiele organizacji medycznych oraz grup eksperckich [37]. Pomimo to strategie te w znacznym stopniu nie zostały wprowadzone do obowiązujących standardów opieki nad chorymi z otępieniem [38]. Leki są wciąż preferowaną nad strategiami niefarmakologicznymi formą interwencji z uwagi na brak treningu w stosowaniu tychże [39], presję czasu, niedostatek personelu i wyposażenia. Co więcej, brak jasno określonych wytycznych dotyczących ilości i właściwego czasu wdrożenia tych strategii z uwagi na rodzaj oraz dotkliwość otępienia i BPSD często pogarsza sytuację. Obserwowany brak skuteczności strategii niefarmakologicznych w porównaniu z leczeniem farmakologicznym skutkuje preferencją klinicystów do stosowania leków [6] (LoE 3a). Zastrzeżenia dotyczące skuteczności mogą być też efektem heterogeniczności behawioralnych interwencji począwszy od aromaterapii i masażu do oddziaływań o charakterze wspierającym i psychoedukacyjnym skierowanym do opiekunów. Osoby stosujące oddziaływania niefarmakologiczne często muszą się zapoznać z tymi podejściami, a w szczególności z ich skutecznością, kryteriami wyboru oraz zastosowaniem. We wcześniejszych badaniach odnotowano brak skuteczności określonych interwencji niefarmakologicznych z uwagi na niewielką liczebność badanej próby, uchybienia metodologiczne oraz skupienie na pacjentach z ostrzejszą postacią otępienia w porównaniu z osobami, które zamieszkują w domach opieki [40] (LoE 3b), [41] (LoE 2b), [42] (LoE 2b).

Wiele spośród sugerowanych i stosowanych podejść niefarmakologicznych nie zostało do tej pory wystarczająco udowodnionych naukowo. Zalicza się do nich akupunkturę, aromaterapię (stosowanie roślinnych olejków zapachowych), trening poznawczy oraz trening pamięci, terapię wspomnieniową (reminescence therapy) opartą na dyskusji o przeszłych doświadczeniach, terapię światłem, terapię obecności symulowanej z zastosowaniem nagrań głosów członków rodziny, Snoezelen (umieszczenie pacjenta w kojącym i stymulującym otoczeniu zwanym „Snoezelen Room”) oraz tzw. validation therapy polegającą na przepracowywaniu nierozwiązanych konfliktów [6] (LoE 3a).

Leczenie specyficznych BPSD za pomocą interwencji niefarmakologicznych

Badania dotyczące interwencji w przypadku określonych zachowań (na przykład zagubienia lub pobudzenia) są jeszcze bardziej ograniczone niż badania dotyczące ogólnie rozumianych BPSD w otępieniu. W świetle czterech przeglądów systematycznych niefarmakologicznych strategii leczenia BPSD nie istnieją dowody na korzystny wpływ aktywności fizycznej i zaplanowanych spacerów w przypadku prób randomizowanych [43] (LoE 2a). W kilku randomizowanych próbach dowiedziono, że zaangażowanie w aktywność fizyczną i przyjemne zdarzenia redukowało objawy depresji u osób zamieszkujących w domu [44] (LoE 4), [45] (LoE 1a). Najnowszy

przegląd badań pokazał jednak, że ćwiczenia fizyczne nie mają wpływu na nastrój [46] (LoE 3b), choć mogą poprawić jakość snu nocnego [47] (LoE 5). Istnieją dowody na to, że specyficzne symptomy, takie jak agresja, pobudzenie i zagubienie udało się zredukować za pomocą muzykoterapii. Choć wyniki te są obiecujące, konieczne jest przeprowadzenie kolejnych randomizowanych badań nad skutecznością tych podejść [6] (LoE 2a). Strategie dystrakcji, wycofywania się do poprzedniej aktywności i opuszczania pokoju zostały uznane za pomocne w przypadku agresji, ale konieczne jest powtórzenie badań. Istnieją także dowody przemawiające za skutecznością masażu ręki w krótkoterminowej redukcji pobudzenia. Co więcej, dotyk może zachęcać pacjentów do jedzenia, ale potrzeba większej ilości badań, aby potwierdzić to przypuszczenie.

Interwencje skierowane do opiekunów osób chorych

W tym rodzaju podejścia członkowie rodziny są uczeni rozwiązywania problemów na podstawie umiejętności identyfikowania potencjalnych czynników wyzwalających BPSD oraz ich modyfikacji (o ile jest ona możliwa) za pomocą strategii nefarmakologicznych. Badania przeprowadzone na populacji weteranów wojennych z objawami BPSD objętych opieką lekarską i ich opiekunów, którzy przeszli trening rozwiązywania problemów związanych z zachowaniem, wykazały znaczącą redukcję częstości występowania BPSD [47, 48].

Kolejny „szyty na miarę” program (Tailored Activity Program – TAP) skierowany do osób opiekujących się chorymi z BPSD zakładał przeprowadzenie przez terapeutów zajęciowych ośmiu sesji prezentujących metody aktywizowania chorych na podstawie ich wcześniejszych zainteresowań oraz poznawczych i ruchowych możliwości [49] (LoE 2b). W wyniku jego zastosowania częstość występowania zachowań problemowych w ciągu czterech miesięcy istotnie się obniżyła ($p = 0,14$; d Cohena = $0,75$) [35] (LoE 1b), a opiekunowie oceniali czas spędzony z chorymi jako bardziej wartościowy ($p = 0,001$; d Cohena = $0,74$). Podobne wyniki uzyskano w badaniu COPE (Care of Persons with Dementia in Their Environments), w którym specjaliści służby zdrowia oceniali w bezpośrednim kontakcie (maks. do 12 spotkań) medyczne podłoże przeżywanych przez chorych trudności oraz szkolili opiekunów w rozpoznawaniu słabych i mocnych stron pacjentów w rozwiązywaniu problemów [35] (LoE 1b). Rezultaty uzyskane po czterech miesiącach oddziaływań wykazały znaczącą poprawę w zakresie funkcjonalnej zależności (średnia $0,24$; 95% CI $0,03$ – $0,44$) oraz poczucia dobrostanu u opiekunów (średnia $0,22$; 95% CI $0,08$ – $0,36$).

W badaniu ACT (Advanced Caregiver Training) celem 11 spotkań specjalistów ochrony zdrowia z opiekunami osób chorujących na otępienie było nabycie umiejętności identyfikowania potencjalnych czynników wyzwalających zachowania problemowe (włączając w to leżące u podłoża przyczyny natury medycznej) i zdolność ich modyfikacji [35] (LoE 1b). Po czterech miesiącach stwierdzono istotną poprawę w zakresie badanych zachowań w grupie poddanej interwencji ($67,5\%$ vs. $45,8\%$, $p = 0,002$). Badanie ACT wykazało również znaczną redukcję w zakresie problemów psychicznych u opiekunów (średnia $-0,93$, $-1,76$ do $-0,10$) i negatywnych komunikatów kierowanych do osób chorujących ($-0,93$, $0,22$; 95% CI $-1,69$ do $-0,17$), jak

również poprawę pewności siebie w zakresie radzenia sobie z BPSD u opiekunów (0,33, 0,22; 95% CI 0,08–0,5). Podobne rezultaty otrzymano także po 24 tygodniach. Znacząca różnica między grupą badaną a grupą kontrolną wystąpiła również w zakresie umiejętności radzenia sobie z pacjentami z BPSD w miejscu ich zamieszkania (46,4% vs. 17,6%, $p = 0,001$).

W metaanalizie 23 randomizowanych prób klinicznych obejmujących niemal 3300 pacjentów szukano interwencji skierowanych do członków rodziny opiekujących się chorymi [50] (LoE 1a). Metaanaliza potwierdziła, że stosowanie tego typu interwencji redukuje behawioralne symptomy otępienia (wielkość efektu 0,34, 95% CI 0,20–0,48) [6]. Choć wielkość efektu była niewielka, to przekraczała ona istotnie tę, którą wykryto w badaniach nad zastosowaniem leków przeciwpsychotycznych w leczeniu symptomów behawioralnych oraz w badaniach nad wpływem inhibitorów cholinesterazy nad objawami związanymi z pamięcią [50].

Podejścia środowiskowe

Podejścia środowiskowe skupiają się na rozpoznawaniu szkodliwych czynników występujących w środowisku osoby dotkniętej otępieniem [6]. Zalicza się do nich:

- nadmierną stymulację (na przykład nadmierny hałas, nadmiar osób w otoczeniu, bałagan w mieszkaniu) lub niedostateczną stymulację (na przykład brak interesujących przedmiotów, na których można zatrzymać wzrok),
- niedostateczne środki bezpieczeństwa (dostęp do środków chemicznych lub ostrych przyrządów, możliwość łatwego opuszczenia domu),
- brak aktywności i ustrukturuowanego czasu (na przykład brak regularnych ćwiczeń fizycznych lub innych zajęć odpowiadających zainteresowaniom i zdolnościom chorego),
- brak stałego rytmu dnia (na przykład częste zmiany czasu, miejsca i sekwencji codziennych aktywności).

Jakościowa analiza 63 badań dotyczących wpływu interwencji środowiskowych dostarczyła dowodów na ich znaczenie w zapobieganiu i redukowaniu symptomów behawioralnych takich jak zagubienie i pobudzenie [51] (LoE 3a). Choć 90% badań włączonych do przeglądu prezentowało pozytywne efekty, większość badań nie była oparta na modelu z randomizacją. Na 11 przeprowadzonych badań 6 z nich zostało przeprowadzonych w ośrodkach opieki długoterminowej, 2 – na specjalistycznych oddziałach leczenia otępienia, 2 – w warunkach domowych i 1 w różnych warunkach. Wszystkie badania, z wyjątkiem jednego, wykazały poprawę w szerokim zakresie: objawów behawioralnych, ogólnego dobrego samopoczucia, zaangażowania w aktywności, zagubienia (próby opuszczenia ośrodka, domu opieki lub miejsca zamieszkania) oraz akceptacji przyjmowania opieki.

Zbadano szerokie spektrum oddziaływań środowiskowych, do których zaliczało się m.in. usunięcie bałaganu oraz zastosowanie kolorowych kontrastów i znaków. Dwie randomizowane próby badawcze obejmujące trening stosowania strategii środowiskowych przez rodziny przyniosły również pozytywne rezultaty [49, 52] (LoE

2b). Z uwagi na częste łączne stosowanie tych strategii trudno wskazać jedną preferowaną. Kombinacja kilku rodzajów oddziaływań środowiskowych zdaje się przynosić najkorzystniejsze zmiany behawioralne.

Poznane możliwe skutki niepożądane

Strategie nefarmakologicznych oddziaływań na BPSD nie są obarczone tak wysokim ryzykiem potencjalnych skutków niepożądanych jak stosowanie leków, jednak ich wystąpienie nie jest wykluczone. Istnieją badania donoszące o wzroście pobudzenia w wyniku interwencji poznawczych i oddziaływań na sferę emocjonalną, a także o wzroście pobudzenia oraz fizycznej agresji po zastosowaniu muzykoterapii, masażu, terapii dotykiem czy aromaterapii [43] (LoE 2a).

Podsumowanie oddziaływań nefarmakologicznych

Do najlepiej zbadanych i udokumentowanych strategii nefarmakologicznych w łagodzeniu objawów BPSD należą interwencje skierowane do opiekunów osób chorujących, które odnoszą w niektórych przypadkach bardziej pozytywny skutek niż stosowanie leków przeciwpsychotycznych [50] (LoE 1a). Podejścia te opierają się przede wszystkim na edukacji i udzielaniu wsparcia opiekunom oraz na treningu w zakresie redukcji stresu i/lub stosowania technik poznawczego strukturyzowania. Istotnym elementem są również nabywane przez opiekunów umiejętności w zakresie rozwiązywania problemów w radzeniu sobie z BPSD, takie jak zwiększanie aktywności chorych, poprawa komunikacji, ograniczenie złożoności otaczającego środowiska czy upraszczanie zadań. Indywidualne nefarmakologiczne podejścia, takie jak muzykoterapia czy aktywność fizyczna, mogą być stosowane jako elementy dodatkowe, w zależności od osobistych upodobań osoby chorującej. [6] (LoE 2a).

Farmakologiczne leczenie BPSD

W Stanach Zjednoczonych żaden ze środków farmakologicznych nie został zaaprobowany przez FDA (Food and Drug Administration) do leczenia behawioralnych i psychologicznych symptomów otępienia. Wszystkie środki są więc stosowane na zasadzie off-label. W Kanadzie risperidon jest zarejestrowanym środkiem do stosowania w leczeniu objawowym w przypadku zaawansowanego otępienia.

Obecnie stosowane schematy leczenia BPSD dopuszczają stosowanie różnorodnych środków farmakologicznych (leki przeciwpsychotyczne, antydepresanty, stabilizatory nastroju, leki prokognitywne) [52] (LoE 3a). Należy jednak pamiętać, że farmakoterapia powinna zostać wdrożona tylko w przypadku, gdy: objawy pacjenta nie zmniejszyły się w wyniku stosowania oddziaływań nefarmakologicznych, brak jest innej przyczyny natury medycznej mogącej wywoływać objawy, symptomy nie są wywołane przyjmowaniem innych leków.

Choć oddziaływania nefarmakologiczne i farmakologiczne są skuteczne w zmniejszaniu uciążliwości BPSD, to zazwyczaj, aby utrzymać wysoką jakość opieki nad cho-

rymi z BPSD, konieczne jest ciągle wsparcie wielodyscyplinarnego zespołu leczącego i wykwalifikowanego personelu [50] (LoE 3a).

Leki przeciwpsychotyczne

Dwie metaanalizy (12 badań randomizowanych) i dwie inne randomizowane próby kliniczne nie przyniosły niezbitych dowodów na skuteczność tradycyjnych leków przeciwpsychotycznych w redukcji BPSD [53] (LoE 2a). Jednakże liczebność grup w przytaczanych powyżej badaniach była niewielka, a kolejny pomiar w większości prób następował po najwyżej 12 tygodniach. Wykazano, że haloperidol w dawce 1,2–3,5 mg/dzień może mieć nieznaczny korzystny wpływ na redukcję agresji (wielkość efektu – 0,31, 95% CI – 0,49 do – 0,13), ale pozostaje niejasne, czy pozytywne efekty przewyższają w tym przypadku możliwe efekty niepożądane (w tym objawy pozapiramidowe i sedację) [6, 54] (LoE 1a), [55] (LoE 2a), [30] (LoE, 1a), [56, 57] (LoE 2a).

Przeprowadzono co najmniej 15 randomizowanych badań klinicznych dotyczących wpływu atypowych leków przeciwpsychotycznych na BPSD, ale niektóre z nich nie zostały do tej pory opublikowane. W sumie obejmowały ponad 5000 pacjentów poddanych leczeniu przez 8 do 12 tygodni. W wyniku metaanalizy badań stwierdzono skuteczność aripiprazolu (3 badania, SMD = – 0,22; – 0,36–0,08; Z = 3,08; p = 0,002) oraz risperidonu (5 badań, SMD – 0,18; Z = 3,43; p = 0,0006) w zakresie redukcji objawów BPSD. Efekt ten nie występował jednak w przypadku olanzapiny (5 badań) [6] (LoE 1a).

Dowody przemawiające za stosowaniem kwetiapiny również są niewystarczające. Przeprowadzono trzy badania z zastosowaniem różnych kryteriów doboru badanych do grupy i oceny efektów, więc uzyskanych w ten sposób wyników nie można porównać statystycznie. Z kolei większość badań nad aripiprazolem i risperidonem była przeprowadzona wśród pacjentów zamieszkujących w domach opieki. Istnieją dowody, że mniej dotkliwe zaburzenia poznawcze, obecność objawów psychotycznych oraz pozostawanie w opiece ambulatoryjnej wiążą się z mniejszą skutecznością tych leków. Druga metaanaliza przyniosła podobne rezultaty co dwie poprzednie. Dodatkowo stwierdzono w jej wyniku skuteczność olanzapiny w redukcji pobudzenia i agresji (dawka 5–10 mg, średnia ważona różnic – 0,77; – 1,44 do – 0,10, p = 0,03 [6], ale nie w przypadku objawów psychotycznych [58] (LoE 2a). W ostatnim przeglądzie badań oraz w metaanalizie [59] (LoE 1a) wzięto pod uwagę 23 randomizowane badania obejmujące 5819 pacjentów. Wyniki metaanalizy wykazały znaczącą skuteczność atypowych leków przeciwpsychotycznych w przypadku objawów psychiatrycznych oraz funkcji poznawczych w porównaniu z placebo. Co więcej, w omawianej metaanalizie wykazano, że średnie ważone różnic wyników w zakresie objawów psychiatrycznych przemawiają na korzyść aripiprazolu (–4,4, 95% CI – 7,04 do – 1,77) i risperidonu (–1,48, 95% CI – 2,35 do – 0,61) w porównaniu z placebo. Objawy poznawcze mierzone za pomocą skali Clinical Global Impression Change ulegały redukcji pod wpływem działania aripiprazolu, risperidonu, olanzapiny i kwetiapiny. Średnia różnic między poszczególnymi środkami wyniosła – 0,30 (95% CI – 0,59 do – 0,01) dla aripiprazolu i – 0,43 (95% CI – 0,62 do – 0,25) dla risperidonu. Dodatkowo pacjenci

przyjmujący atypowe leki przeciwpsychotyczne nie byli bardziej narażeni na ryzyko upadku czy kontuzji ($p > 0,05$), ale ryzyko wrosłało dla nich w przypadku senności, infekcji układu moczowego, obrzęków i zaburzeń chodu. Wszystkie badane atypowe leki przeciwpsychotyczne nie zwiększały również ryzyka zgonu pacjentów (OR 1,06, 95% CI 0,65–1,73; $Z = 0,24$, $p = 0,81$).

Skuteczność risperidonu okazała się wyższa u pacjentów z bardziej zaawansowanymi objawami psychotycznymi (wielkość efektu 0,29; 0,12–0,469) [60] (LoE 2a). Podsumowując, dla wszystkich poddanych testom atypowych leków przeciwpsychotycznych wielkość efektu zawierała się w zakresie od 0,16 ($Z = 3,89$, $p = 0,0001$) w jednej metaanalizie [60] (LoE 1a) do 0,31 (95% CI 0,08–0,54) w drugiej [61] (LoE 1a). Kolejna metaanaliza obejmowała 13 badań z lat 1999–2006, w których wzięło w sumie udział 1015 osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne (risperidon, olanzapina i kwetiapina) oraz 6688 osób przyjmujących placebo. Inne badania porównywały działanie innych leków, takich jak typowe i atypowe leki przeciwpsychotyczne, ale metaanalizie poddano jedynie dane dotyczące atypowych leków przeciwpsychotycznych. Średnia wielkość efektu dla siedmiu badań klinicznych z grupą kontrolną z placebo wynosiła 0,45 (95% CI 0,16–0,74) dla atypowych leków przeciwpsychotycznych i 0,32 (95% CI 0,10–0,53) dla placebo.

Kolejne badanie – CATIE-AD (The Clinical Antipsychotic Trial for Intervention Effectiveness Alzheimer’s Disease) – przeprowadzone w 42 ośrodkach, z podwójnie ślepą próbą oraz grupą kontrolną placebo obejmowało 421 osób z BPSD. W badaniu skupiono się przede wszystkim na symptomach takich jak psychoza, agresja i pobudzenie. W katamniezie po 36 tygodniach stwierdzono, że głównym rezultatem był czas do przerwania przyjmowania leku [30] (LoE 1a). Nie wykazano istotnych różnic między grupami w zakresie ogólnego czasu do przerwania przyjmowania leku czy poprawy stanu klinicznego. Czas do zaprzestania przyjmowania leku z powodu braku jego skuteczności w przypadku risperidonu wynosił $OD = 0,61$ (0,41–0,89; $p = 0,01$), a w przypadku olanzapiny $OD = 0,51$ (0,27–0,35; $p < 0,0001$) i był lepszy w porównaniu z placebo. Z kolei w przypadku przerwania przyjmowania leku z powodu niepożądanych efektów ubocznych lepsze wyniki uzyskiwało placebo (olanzapina – hazard względny (HR) 4,32, 1,84–10,12; $p < 0,001$; risperidon – HR = 3,62, 0,04–1,45, $p = 0,006$). W grupie pacjentów przyjmujących kwetiapinę czas do przerwania przyjmowania leku z powodu braku jego skuteczności nie różnił się w grupie badanej i grupie kontrolnej z placebo. Różnice wystąpiły jednak w przypadku czasu zaprzestania przyjmowania leku w związku ze skutkami ubocznymi na korzyść placebo (kwetiapina, hazard względny 3,58, 1,44–8,91, $p = 0,006$). Kolejna analiza danych z badania CATIE-AD wykazała, że atypowe leki przeciwpsychotyczne mogą być skuteczniejsze w przypadku symptomów takich jak gniew, agresja i przekonania paranoiczne [62] (LoE 1a).

Skutki niepożądane leków przeciwpsychotycznych

Do niepożądanych skutków ubocznych leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji zalicza się, oprócz skutków ubocznych atypowych leków przeciwpsycho-

tycznych, także zwiększone ryzyko efektów antycholinergicznych, delirium, hiperprolaktynemię, hipotensję ortostatyczną, zespół długiego QT, dysfunkcje seksualne i objawy pozapiramidowe (w tym parkinsonizm, dystonię i późne dyskinezy) [30] (LoE 1a). Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych wiąże się z większym ryzykiem przyrostu wagi, cukrzyca, zespołu metabolicznego [56], a także z pogorszeniem funkcjonowania poznawczego, napadami padaczkowymi i delirium (po kłozapinie), sennością (po kłozapinie, olanzapinie i kwetiapinie), objawami pozapiramidowymi (po risperidonie) i zaburzeniami chodu (po risperidonie i olanzapinie) [63] (LoE, 2a), [30] (LoE 1a). Choć wyniki niektórych badań sugerują, że tradycyjne leki przeciwpsychotyczne mogą zwiększać ryzyko udaru mózgu, więcej danych przemawia za wyższym ryzykiem udaru w przypadku atypowych leków przeciwpsychotycznych [6, 64] (LoE 4). Dane zebrane z badań nad risperidonem wskazują, że stosowanie tego leku trzykrotnie zwiększa ryzyko incydentów mózgowo-naczyniowych, co może być tłumaczone jako efekt klasy dla wszystkich leków przeciwpsychotycznych (w metaanalizie udar mózgu występował u 1,9% badanych przyjmujących lek, a w grupie placebo 0,9%, OD = 2,13, 1,20–3,75; Z = 2,60; p = 0,009) [63] (LoE 2a), [30] (LoE 1a). Osoby z otępieniem z ciałami Lewy’ego należą do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia niepożądanych skutków ubocznych leków przeciwpsychotycznych, a skutki te są u nich bardziej dotkliwe w porównaniu z osobami z innym rodzajem otępienia. W przypadku tych chorych zalecana jest duża ostrożność w przepisywaniu leków przeciwpsychotycznych. W konsekwencji, w 2005 roku FDA ogłosiła, że atypowe leki przeciwpsychotyczne 1,7-krotnie zwiększają śmiertelność w porównaniu z placebo w populacji chorych na otępienie (FDA, 2005). Raport ten został oparty na powtórnej analizie 17 badań prowadzonych na podstawie schematu grupa kontrolna–placebo (niektóre z nich nie były jeszcze w tym czasie opublikowane). Atypowe leki przeciwpsychotyczne uzyskały od FDA tzw. *black box warning* jako leki szczególnie niebezpieczne w przypadku BPSD. W rezultacie metaanalizy wykazano, że OD dla śmiertelności, gdy te leki są używane, wynosiło 1,54 (1,06–2,23; Z = 2,28, p = 0,02), a ogólna śmiertelność plasowała się na poziomie 3,5% w populacji pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne, podczas gdy w grupie pacjentów przyjmujących placebo wynosiła 2,3%) [6] (LoE 2a). W 2004 roku Europejska Agencja Oceny Produktów Leczniczych (teraz znana jako Europejska Agencja Leków) również informowała opinię publiczną o zwiększonym ryzyku incydentów mózgowonaczyniowych oraz zgonu starszych pacjentów z diagnozą otępienia, którzy przyjmowali olanzapinę (EMA, 2011).

Podobne ostrzeżenia dla leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji pojawiły się w 2007 roku i oparte były na badaniach obserwacyjnych, w których stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu wśród starszych pacjentów stosujących te właśnie leki [65] (LoE 1a), [66] (LoE 1a). Klasyczne leki przeciwpsychotyczne niosły za sobą nawet większe ryzyko zgonu niż leki atypowe i to już po 30 dniach od rozpoczęcia przyjmowania leku (w kohorcie osób żyjących w środowisku: skorygowany HR 1,55; 95% CI 1,19–2,02; różnica w stopniu ryzyka 1,1 punktu procentowego; w kohorcie osób zamieszkujących domy opieki: HR 1,26; 95% CI 1,04–1,53, różnica w skorygowanym stopniu ryzyka 1,1 punktu procentowego). Zwiększone ryzyko śmiertelności związane

ze stosowaniem typowych leków przeciwpsychotycznych w zestawieniu z użyciem leków atypowych oraz nowych atypowych leków przeciwpsychotycznych w zestawieniu z niestosowaniem jakichkolwiek środków farmakologicznych utrzymywało się do 180 dni w obu badanych kohortach (w kohorcie osób żyjących w środowisku: skorygowany HR = 1,23). W kolejnej metaanalizie użyto danych zestawionych z dwóch randomizowanych prób klinicznych porównujących risperidon/placebo i kwetiapinę/placebo z haloperidolem (243 pacjentów przyjmowało haloperidol, a 239 placebo). Stwierdzono 15 zgonów (6,2%) wśród pacjentów przyjmujących haloperidol i 9 (3,78%) wśród tych, którzy przyjmowali placebo, co daje iloraz szans równy 1,68 (95% CI 0,72–3,92; $p = 0,23$) [30] (LoE 1a).

Kolejne badania obserwacyjne potwierdziły obawy dotyczące zwiększonej śmiertelności pacjentów z otępieniem, którzy przyjmowali typowe leki przeciwpsychotyczne vs. atypowe [67] oraz w przypadku pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi vs. innymi lekami psychotropowymi [68]. W trzech badaniach nie stwierdzono wzrostu śmiertelności pacjentów z otępieniem zażywających leki przeciwpsychotyczne. Jednak w przypadku tych badań istnieją poważne zastrzeżenia metodologiczne, do których zalicza się udział w badaniu pacjentów przyjmujących stale leki przeciwpsychotyczne, brak osób nowo zażywających leki [31, 69], brak kontroli ekspozycji [70–72], niską moc statystyczną testów [70, 73], nieuwzględnienie możliwości jednoczesnej innej farmakoterapii [70] oraz różnice w długości okresu follow-up [70].

W ostatnim czasie przeprowadzono duże retrospektywne badanie kohortowe sprawdzające ryzyko śmiertelności związane z poszczególnymi lekami przeciwpsychotycznymi. Użyto w nim różnorodnych metod kontroli czynników zakłócających [53] (LoE 2b). W badaniu wzięło udział ponad 33 000 weteranów chorujących na otępienie, którzy niedawno zaczęli przyjmować haloperidol, risperidon, olanzapinę, kwetiapinę lub kwas walproinowy i jego pochodne (jako porównywany komponent nieantypsychotyczny). Najwyższe wskaźniki śmiertelności wykazano w grupie osób przyjmujących haloperidol (ryzyko względne 1,54, 95% CI 1,38–1,73), a następnie w grupie przyjmującej risperidon (ryzyko względne 1), olanzapinę (0,99, 95% CI 0,89–1,10) i kwas walproinowy (0,91, 95% CI 0,78–1,06). Najmniejsze ryzyko zgonu wiązało się ze stosowaniem kwetiapiny (0,73, 95% CI 0,67–0,80) [53]. Wyniki te powtarzały się we wszystkich analizach (analiza ITT, ekspozycja, dopasowanie dawki, PSM).

Inne badania wskazywały, że u pacjentów z diagnozą choroby Alzheimera, u których występowała psychoza lub pobudzenie i którzy dobrze odpowiedzieli na leczenie risperidonem w czasie od 4 do 8 miesięcy, zaprzestanie przyjmowania leku wiązało się ze zwiększeniem ryzyka nawrotu (hazard względny 4,88; 95% CI 1,08–21,98; $p = 0,02$) [74] (LoE 2b). Rezultaty badania znajdują częściowe poparcie w najnowszym przeglądzie Cochrane'a [64] (LoE 1), z którego wynika, że u wielu starszych osób chorujących na chorobę Alzheimera z objawami BPSD można zaprzestać leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, co nie powinno odbić się niekorzystnie na ich zachowaniu. Pozostaje wciąż niejasne, czy wycofanie leczenia jest korzystne dla funkcji poznawczych i psychomotoryki chorych, jednak wyniki tego przeglądu sug-

rowały, że zaniechanie leczenia mogłoby stać się rutynowym elementem programów leczniczych. W dwóch badaniach osób, które dobrze zareagowały na wdrożenie leków przeciwpsychotycznych w odniesieniu do objawów psychotycznych oraz pobudzenia, wykryto zwiększenie ryzyka nawrotu lub krótszy czas do nawrotu objawów po przerwaniu leczenia. W opozycji do przytaczanych wyników inne badania sugerowały, że osoby z bardziej zaawansowanymi BPSD mogą więcej skorzystać na kontynuowaniu leczenia przeciwpsychotycznego. U tych osób wycofanie tych leków nie może być rekomendowane [75].

Leki przeciwdepresyjne

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne przynoszą niewielkie skutki pożądane w leczeniu depresji w przebiegu otępienia, a pociągają za sobą szereg potencjalnych zagrożeń. We wcześniejszej metaanalizie (obejmującej 4 randomizowane próby kliniczne) sugerowano, że selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) są dobrze tolerowane i spotykają się z korzystną odpowiedzią wśród pacjentów (wielkość efektu – 0,93, 95% CI 3,27 – 1,41) [76] (LoE 1a). Wykazywano dobrą odpowiedź na leczenie w przypadku sertraliny (poprawa w zakresie objawów depresji – wielkość efektu 0,68, $F = 1,41$, 10,9; $p = 0,002$) [77] (LoE 1b). Ostatnia metaanaliza (5 badań dotyczących SSRI) wskazała jednak, że brak jest jasnych korzyści z ich stosowania dla poprawy stanu pacjentów [23, 77–80] (LoE 1a). Wskazano, że w pięciu badaniach poddanych metaanalizie występowały różnice pod względem kryteriów diagnostycznych depresji, testowanych leków i miar wyników, co mogło tłumaczyć ogólny brak korzystnego wpływu na objawy depresyjne. (W modelu efektów randomizowanych, oszacowania ES pierwszej i drugiej zagnieżdżonej całościowej analizy były nieistotne, nieheterogenne i rzędu wielkości małych do zera przy punktach krańcowych (na korzyść SSRI) odpowiednio – 0,06 i – 0,10, $p > 0,05$).

Leki przeciwdepresyjne były także stosowane w celu redukcji pobudzenia i objawów psychotycznych w otępieniu. Przegląd badań na ten temat dowiódł, że sertralina i citalopram redukują pobudzenie w porównaniu z placebo (średnia różnica – 0,89, 95% CI – 1,22 do – 0,57) [81] (LoE 1a). W najnowszym badaniu CITAD (Citalopram for Agitation in Alzheimer's Disease) wzięło udział 186 osób z klinicznym poziomem pobudzenia, które zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej interwencje psychospołeczne plus citalopram (dawka docelowa 30 mg) lub do grupy otrzymującej placebo, przez okres 9 tygodni [82] (LoE 1b). Osoby z grupy zażywającej citalopram po wskazanym okresie cechowała znacząca poprawa wyników uzyskanych przy użyciu kilku narzędzi klinicznych, w tym także skali Clinical Global Impression of Change w porównaniu z grupą kontrolną placebo (OD 2,13; 95% CI 1,23–3,69; $p = 0,02$). Wśród opiekunów tych chorych poziom dystresu był również istotnie niższy (–2,80; – 4,94 do – 0,47; $p = 0,020$) [7].

We wcześniejszym przeglądzie literatury [69] (LoE 2a) opisywano pięć randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych (sertralina, fluoksetyna, citalopram, trazodon) w leczeniu BPSD. Wyniki wskazały, że korzystne efekty terapeutyczne przyniósł jedynie citalopram [83] (LoE 2b). Randomizowana

próba kliniczna w tym badaniu składała się z osób leczonych na oddziale stacjonarnym, u których występował co najmniej jeden z poniższych objawów w stopniu od umiarkowanego do nasilonego: agresja, pobudzenie, wrogość, podejrzliwość, halucynacje, urojenia. Osoby badane zostały losowo dobrane do trzech grup: w pierwszej osoby przyjmowały citalopram, w drugiej – perfenazynę, a w trzeciej placebo przez okres do 17 dni. Zarówno w grupie przyjmującej citalopram, jak i tej przyjmującej perfenazynę nastąpiła znacząca poprawa w zakresie pobudzenia/agresji, objawów psychotycznych oraz labilności/napięcia. Grupa zażywająca citalopram dodatkowo wykazała znaczną poprawę deficytów poznawczych. Osoby przyjmujące placebo nie wykazały żadnej znaczącej zmiany w żadnym z objawów BPSD. Omawiane tutaj badanie cechowała wysoka liczba drop-outów; w każdej z grup więcej niż połowa osób badanych nie zakończyła badania, głównie z powodu braku skuteczności [54]. Z kolei w aktualnym przeglądzie systematycznym [84] (LoE 2a) zostało ujętych 19 randomizowanych badań klinicznych, w których wykorzystywano leki przeciwdepresyjne do leczenia objawów BPSD. W 15 badaniach zastosowano selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, a w pozostałych 4 trazodon. W 8 badaniach wykorzystujących SSRI oraz w 3 wykorzystujących trazodon wykazano ich korzystny wpływ na objawy BPSD. Leki przeciwdepresyjne były dobrze tolerowane w przynajmniej 14 na 19 opisywanych badań, w przypadku jednego nie było informacji dotyczącej występowania skutków niepożądanych (badanie paroksetyna vs. placebo u pacjentów z otępieniem czołowo-kroniowym). Powyższe wnioski wskazują, że leki przeciwdepresyjne mogą być skuteczne w leczeniu BPSD i są generalnie dobrze tolerowane przez osoby starsze chorujące na otępienie [84].

Skutki uboczne leków przeciwdepresyjnych

Pomimo ogólnego przekonania o bezpieczeństwie stosowania SSRI należy pamiętać, że tutaj również mogą wystąpić niepożądane efekty uboczne. Zalicza się do nich: mdłości, wymioty, bóle głowy, zaburzenia snu, biegunkę, tremor, dysfunkcje seksualne, hiponatremię spowodowaną zespołem nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (u ok. 10% pacjentów) [85] (LoE 2b) oraz krwawienie z przewodu pokarmowego. W badaniu CITAD obserwowano także pogorszenie zdolności poznawczych i zespół wydłużonego QT w grupie pacjentów przyjmujących citalopram [55] (LoE 1b), choć tylko niewielka liczba pacjentów w tym badaniu miała specyficzny dla płci próg wydłużenia odstępu QT (trzy osoby z grupy badanej oraz jedna z grupy kontrolnej placebo) [86] (LoE 1b). FDA w przypadku wszystkich leków z grupy SSRI ostrzega przed możliwym wystąpieniem zespołu wydłużonego QT, a dodatkowo w przypadku citalopramu – przed *torsade de pointes*, jeśli dawka leku przekroczy 20 mg. Zespół wydłużonego QT może pojawić się w przypadku stosowania różnorodnych substancji leczniczych. W literaturze przedmiotu jednak związek między zespołem wydłużonego QT i arytmiami (np. *torsade de pointes*) jest opisywany na różne sposoby. W badaniu obserwacyjnym nie wykazano zwiększonego ryzyka arytmii komorowej czy śmiertelności wskutek objawów sercowych podczas stosowania citalopramu i sertraliny [6] (LoE 2b), [87] (LoE 1b).

Leki przeciwdrgawkowe i pokrewne

We wcześniejszych przeglądach systematycznych [88] (LoE 2a) zidentyfikowano trzy badania, których przedmiotem był kwas walproinowy [89–91]. Autorzy stwierdzili, że na podstawie posiadanych dowodów substancja ta nie powinna być zalecana w leczeniu pobudzenia u osób z otępieniem. Dodatkowo w recenzji leku w bazie danych Cochrane wskazano, że niskie dawki walproinianu sodu są nieskuteczne w przypadku leczenia pobudzenia w otępieniu, a z kolei stosowanie wysokich dawek wiąże się z zbyt wysokimi wskaźnikami występowania efektów niepożądanych (sedacja – OR = 2,64; zaburzenia funkcji układu pokarmowego – OR = 4,12; zakażenia dróg moczowych – OR = 3,02; upadki bez uszkodzeń – OR = 2,08) [92] (LoE 1a). Te same wnioski wykazano w przeglądzie systematycznym [93] (LoE 2a). W zaktualizowanej wersji opisanego powyżej przeglądu Cochrane (2009) autorzy konkludują, że w oparciu o najnowsze wyniki badań preparaty zawierające walproinian mogą być rekomendowane do leczenia pobudzenia u pacjentów z diagnozą otępienia [92] (LoE 1a).

We wspomnianym wcześniej przeglądzie [88] donoszono o dwóch niewielkich randomizowanych badaniach klinicznych, których przedmiotem było użycie karbamazepiny w leczeniu BPSD [90, 94]. Pierwsze badanie było 6-tygodniową, randomizowaną, wielośrodkową próbą z grupami równoległymi, w której wzięli udział pacjenci domów opieki z pobudzeniem w przebiegu otępienia. Uczestnikom w sposób randomizowany przypisano dawkę karbamazepiny lub placebo [94] (LoE 2a). Po 6 tygodniach średnia dawka karbamazepiny wynosiła 304 mg/dzień, a średni poziom w surowicy – 5,3 µg/mL. W czasie trwania badania ogólne wskaźniki samopoczucia uległy znaczącej poprawie u 77% pacjentów, którzy przyjmowali karbamazepinę oraz u 21% tych, którzy przyjmowali placebo. Symptomy BPSD istotnie obniżyły się w grupie badanej przyjmującej karbamazepinę. W grupie kontrolnej z placebo nie wykazano powyższego efektu [94]. Powtórna analiza potwierdziła, że pozytywne zmiany wystąpiły w wyniku zmniejszenia poziomu niepokoju i agresji. Karbamazepina była ogólnie dobrze tolerowana i nie zaobserwowano żadnych zmian w sprawności poznawczej czy sposobie funkcjonowania uczestników. Autorzy stwierdzili również, że percepcja personelu dotycząca czasu potrzebnego do uzyskania pobudzenia wskazywała spadek w przypadku karbamazepiny, ale nie placebo [95].

Drugie badanie było również 6-tygodniową randomizowaną, podwójnie ślepą próbą z grupą placebo, w której uczestniczyło 21 osób z pobudzeniem (16 kompletnych). Osoby te wcześniej były leczone lekami przeciwpsychotycznymi, co nie przyniosło efektów [96] (LoE 2a). W badaniu zostali oni losowo przydzieleni do grupy przyjmującej karbamazepinę w dawce 400 mg/dzień lub do grupy z placebo. W grupie przyjmującej karbamazepinę wykazano większą poprawę w zakresie ogólnego samopoczucia niż w przypadku redukcji objawów BPSD takich jak wrogość, jednakże wykazano statystyczny trend nasilania się halucynacji. Podsumowując, karbamazepina okazała się przynosić umiarkowane korzyści kliniczne, zwłaszcza w przypadku redukcji wrogości u pacjentów. Skutki uboczne leku były łagodne, pojawiały się u 4 na 9 przyjmujących go osób, a w przypadku grupy placebo wystąpiły one u 8 na 12 osób. Spośród 13 rodzajów skutków ubocznych, odnotowanych w grupie leczonych karbamazepiną, najczęstszym

była biegunka pojawiająca się okresowo u 3 osób przez mniej niż 2 tygodnie. U osób z grupy placebo wystąpiło z kolei 18 rodzajów skutków ubocznych, z czego najczęstszym były wymioty (u 2 osób) [93]. W świetle ustaleń dwóch omawianych badań [94, 96] i stwierdzonej hematologicznej toksyczności karbamazepiny (FDA 2006) oraz możliwości interakcji między karbamazepiną a innymi lekami przyjmowanymi przez osoby w starszym wieku nie istnieją wystarczające dowody przemawiające za rutynowym stosowaniem tego leku u osób, u których występują BPSD. Dane dotyczące działania innych leków przeciwdrgawkowych są nieliczne.

Leczenie psychofarmakologiczne – inne substancje

Inhibitory acetylocholinoesterazy i memantyna

Metaanaliza wykazała niewielką, choć istotną statystycznie poprawę objawów BPSD po zastosowaniu inhibitorów acetylocholinoesterazy w porównaniu z placebo w 6-miesięcznym okresie leczenia. Poprawa ta jednak może nie być klinicznie znacząca (łączna poprawa o 1,72 punktu w porównaniu z placebo na 120-punktowej skali NPI (Neuropsychiatric Inventory; 0,87 do 2,57) [97] (LoE 2a). Co więcej, efekt leczenia był obecny w dwóch badaniach nad metrifonatem – substancją, która ze względu na swoją domniemaną toksyczność nie została zaaprobowana przez FDA w Stanach Zjednoczonych [72] (LoE 2a). We wcześniejszych przeglądach systematycznych, metaanalizach [69] (LoE 1a), [89] (LoE 1a), [12] (LoE 2a) i 6 randomizowanych badaniach klinicznych nad różnymi inhibitorami acetylocholinoesterazy, które miały wpływ na wystąpienie symptomów neuropsychiatrycznych, w 5 odnotowano istotną statystycznie poprawę objawów BPSD po zastosowaniu tych leków [47].

Dwie metaanalizy obejmowały dwa badania z galantaminą, które dostarczyły danych dotyczących BPSD zebranych przy użyciu skali NPI (LoE 1a) [97, 98]. W rezultacie 3-miesięcznego leczenia nie udało się uzyskać istotnych statystycznie wyników, ale po upływie 6 miesięcy wykazano istotną statystycznie poprawę po zastosowaniu galantaminy w dawce 16 mg/dzień. Galantamina była lekiem ogólnie dobrze tolerowanym przez uczestników badania, lecz, zgodnie z przewidywaniami, pociągała za sobą skutki uboczne ze strony układu pokarmowego. W drugiej metaanalizie badano wpływ inhibitorów cholinoesterazy: donepezylu, galantaminy, metrifonatu, fizostygminy, takryny i welnakryny¹. W 10 próbach klinicznych do oceny objawów neuropsychiatrycznych zastosowano skalę ADAS-NonCog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Noncognitive), a w pozostałych 6 skalę NPI. W porównaniu z placebo pacjenci przyjmujący inhibitory cholinoesterazy uzyskali poprawę o 1,72 punktu w skali NPI (95% CI 0,87–2,57), a w przypadku pomiaru skalą ADAS-NonCog o 0,03 punktu (95% CI 0,00–0,05). W zakresie oceny funkcjonalnej w badaniach użyto skali ADL (Activities of Daily Living – przyp. tłum.) oraz IADL (Instrumental Activities of Daily Living – przyp. tłum.). W porównaniu z osobami z grupy kontrolnej placebo, osoby zażywające inhibitory cholinoesterazy wykazały

¹ Nie wszystkie z tych leków posiadają rekomendację FDA i EMA do leczenia otępienia.

poprawę o 0,1 odchylenia standardowego (SD) w skali ADL (95% CI 0,00–0,019 SD) i o 0,09 odchylenia standardowego w skali IADL (95% CI 0,01–0,17 SD). Nie stwierdzono różnic w skuteczności poszczególnych inhibitorów cholinoesterazy [47]. Dodatkowo, w dużej randomizowanej próbie klinicznej nie stwierdzono istotnych korzystnych efektów donepezylu na redukcję pobudzenia [47] (LoE 1b) w okresie 12 tygodni trwania badania ani w innym długoterminowym badaniu w zakresie ogólnych wyników funkcjonowania neuropsychiatrycznego po 4 latach [99].

Pojawiły się sugestie, że inhibitory cholinoesterazy mają korzystny wpływ na objawy psychotyczne występujące w przebiegu otępienia z ciałami Lewy'ego [6]. W randomizowanym badaniu klinicznym nie wykazano jednak różnic pomiędzy rywastygminą i placebo w zakresie ogólnie rozumianych BPSD ani w zakresie typowego dla otępienia z ciałami Lewy'ego „klastru” symptomów, na który składają się urojenia, halucynacje, apatia i depresja [100] (LoE 1b). Choć w jednym badaniu nie stwierdzono przewagi donepezylu nad placebo w zakresie poprawy zachowania u chorych z demencją w chorobie Parkinsona [101] (LoE 1b), w świetle ostatniego przeglądu systematycznego można stwierdzić, że użycie inhibitorów cholinoesterazy w chorobie Parkinsona ma pozytywny wpływ na behawioralne i psychologiczne symptomy otępienia (-0,20, 95% CI -0,36 do -0,06; $p = 0,01$). Należy przy tym pamiętać, że stosowanie tych leków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów parkinsonowskich, takich jak drżenie [102] (LoE 1a).

Choć dane z randomizowanych prób klinicznych nad stosowaniem memantyny u pacjentów z umiarkowaną i zaawansowaną formą otępienia wskazują, że może ona przynosić korzystne efekty lecznicze [21] (LoE 2a), [103] (LoE 1a), [92] (LoE 2a), to najnowsze badanie nad skutecznością tego leku u pacjentów z pobudzeniem w chorobie Alzheimera nie wykazało różnic między memantyną i placebo [104] (LoE 1b).

W kolejnej metaanalizie stwierdzono, że choć memantyna może przynosić korzyści w zakresie poznawczym i funkcjonalnym, nie wykazuje ona klinicznie istotnych pozytywnych skutków w leczeniu BPSD u pacjentów z umiarkowaną i zaawansowaną postacią choroby Alzheimera [88] (LoE 1a). Wcześniejsza analiza dwóch randomizowanych badań klinicznych dotyczących działania memantyny w leczeniu BPSD wykazała w obu przypadkach, że poprawa symptomów wiązała się istotnie częściej z użyciem memantyny niż placebo czy donepezylu. Istotność statystyczną uzyskano w badaniu nad terapią skojarzoną memantyny i donepezylu ($p = 0,02$) [105] (LoE 2b). Autorzy omawianego badania uznali, że memantyna przynosi korzystny efekt w przypadku objawów behawioralnych u pacjentów z umiarkowaną i zaawansowaną formą choroby Alzheimera, w szczególności w zakresie pobudzenia i agresji [105]. W przeprowadzonej w 2008 roku metaanalizie obejmującej 6 randomizowanych badań równoległych z zastosowaniem techniki podwójnie ślepej próby na grupie pacjentów z BPSD wykazano poprawę objawów BPSD w pięciu na sześć badań [106] (LoE 2b). W tych pięciu badaniach pacjenci przyjmujący memantynę wykazywali minimalną poprawę w obszarze BPSD w porównaniu z grupą kontrolną placebo ($n = 868$ vs. $n = 882$; $p = 0,041$). Autorzy uznali, że z uwagi na szereg ograniczeń związanych z uzyskanymi danymi (w tym ze względnie małą wielkością efektu dla memantyny), pozostaje niejasne, czy memantyna ma istotne korzystne efekty lecznicze [106]. Choć

dane z tych badań wskazują, że może ona przynosić korzyści [105, 106], ostatnie badania sprawdzające skuteczność tego leku w przypadku pobudzenia w chorobie Alzheimera nie wykazało znaczącej różnicy między memantyną a placebo [104] (LoE 1b).

Skutki uboczne stosowania inhibitorów cholinoesterazy i memantyny

Ze stosowaniem inhibitorów cholinoesterazy łączy się szereg skutków ubocznych, do których zaliczają się mdłości, wymioty czy biegunka oraz rzadziej symptomatyczna bradykardia i omdlenia [104] (LoE 1b), [103] (LoE 1a). Leki te powinny być zatem stosowane z zachowaniem dużej ostrożności w przypadku osób z niską spoczynkową akcją serca. Stosowanie memantyny wiąże się z kolei z możliwym występowaniem zawrotów i bólów głowy, splątania i zaparc [107].

Inne substancje lecznicze – benzodiazepiny

W jedynym badaniu przy użyciu techniki ślepej próby badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania benzodiazepin (w tym przypadku lorazepamu) [108] (LoE 2b) w porównaniu z podawaną domięśniowo olanzapiną i placebo w grupie osób, u których obecne było pobudzenie towarzyszące chorobie Alzheimera i/lub otępieniu naczyniowemu. W wyniku badań wykazano, że po dwóch godzinach od podania leku olanzapina (5 mg i 2,5 mg) i lorazepam (1 mg) przyniosły znaczącą poprawę symptomów psychotycznych oraz pobudzenia w porównaniu z placebo. Po 24 godzinach korzystny wpływ olanzapiny nadal się utrzymywał w przypadku objawów psychotycznych, natomiast lorazepam nie wykazywał podobnych właściwości. W zakresie sedacji i innych skutków ubocznych nie wykazano znaczących różnic między użytymi w badaniu lekami a placebo [109] (LoE 4).

Skutki uboczne stosowania benzodiazepin

Do skutków ubocznych stosowania benzodiazepin należy nadmierna sedacja, brak koordynacji ruchowej, zawroty głowy, upadki, pogorszenie funkcji poznawczych i depresja oddechowa. Dodatkowo istnieje możliwość uzależnienia i pojawienia się paradoksalnego efektu pobudzającego (paradoxical disinhibition) [110] (LoE 4).

Podsumowanie farmakologicznych sposobów leczenia BPSD

Spośród wszystkich leków, które są obecnie stosowane w leczeniu behawioralnych i psychologicznych symptomów otępienia, najlepiej udokumentowaną skuteczność mają atypowe leki przeciwpsychotyczne. Należy jednak pamiętać, że korzyści płynące z ich stosowania w przypadku BPSD są co najwyżej umiarkowane (wielkość efektu 0,16–0,31) [6] (LoE 2a) i równoważone przez ryzyko wystąpienia niepożądanych efektów ubocznych, w tym zgonów. Współczynnik umieralności związany z poszczególnymi lekami przeciwpsychotycznymi pozostaje w zgodności z profilem tolerancji

leków przeciwpsychotycznych wykazanych w badaniu CATIE-AD, w którym udowodniono większą skuteczność olanzapiny i risperidonu w porównaniu z kwetiapiną czy placebo (choć dwa ostatnie były znacznie lepiej tolerowane przez pacjentów) [52] (LoE 2b). Tak więc choć kwetiapina (i kwas walproinowy) może być bezpieczniejsza od olanzapiny i risperidonu, to ich skuteczność jest niższa. Stanowi to odzwierciedlenie dylematów klinicystów dotyczących wad i zalet przepisywania pacjentom leków przeciwpsychotycznych.

Leki przeciwdepresyjne przynoszą ograniczone korzyści w leczeniu depresji w przebiegu otępienia. Istnieje jednak przypuszczenie, że wyniki badań w przypadku skuteczności tych leków mogą być zaniżone z uwagi na fakt częstego wykluczania z badań klinicznych osób z zaawansowaną depresją [63] (LoE 3a). Najnowsze dowody z badań wykazują obiecujące działanie citalopramu w leczeniu pobudzenia w otępieniu. Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań w celu określenia optymalnej dawki tego leku w związku z ryzykiem występowania zespołu wydłużonego QT (przy dawce 30 mg) [6] (LoE 2a). Użycie memantyny i inhibitorów cholinoesterazy w leczeniu BPSD jest kontrowersyjne i brak jest jednoznacznych danych na temat poprawy objawów BPSD.

Należy pamiętać, że przed wdrożeniem leczenia środkami przeciwpsychotycznymi lub przeciwdepresyjnymi należy zastosować metody nefarmakologiczne, do których zalicza się: terapię wspomnieniową (reminiscence therapy), trening stosowania technik behawioralnych skierowany do opiekunów osób chorych, aktywności terapeutyczne, umieszczenie chorych na wyspecjalizowanych w terapii otępienia oddziałach klinicznych lub oddziałach o ograniczonej stymulacji oraz terapię obecności symulowanej. Wymienione powyżej strategie oddziaływań wymagają wciąż dalszych badań z uwagi na niewielką ilość przekonujących dowodów naukowych i niespójne ze sobą wnioski wynikające z ich stosowania [111] (LoE 2a).

Przetłumaczyły: M. Rogalska i K. Cyranka

Piśmiennictwo

1. American Geriatrics Society. *Five things physicians and patients should question*. W: *Choosing wisely*. ABIM Foundation; 2013.
2. Boone KB, Miller BL, Swartz R, Lu P, Lee A. *Relationship between positive and negative symptoms and neuropsychological scores in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease*. J. Int. Neuropsychol. Soc. 2003; 9: 698–709.
3. Flynn FG, Cummings JL, Gornbein J. *Delusions in dementia syndromes: Investigation of behavioral and neuropsychological correlates*. J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci. 1991; 3: 364–370.
4. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. *Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment*. JAMA 2002; 288: 1475–1483.
5. Steinberg M, Sheppard JM, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. i wsp. *The incidence of mental and behavioral disturbance in dementia: The Cache County study*. J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci. 2003; 15: 340–345.

6. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. *Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia*. BMJ 2015; 350: h369.
7. Rabheru K. *Special issues in the management of depression in older patients*. Can. J. Psychiatry 2004; 49(3 supl. 1): 41S–50S.
8. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC. i wsp. *Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2008; 23: 170–177.
9. Savva G, Zaccai J, Matthews F, Davidson J, McKeith I, Brayne C. *Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population*. Br. J. Psychiatry 2009; 194: 212–219.
10. Haupt M, Kurz A, Jänner M. *A 2-year follow-up of behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease*. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2000; 11(3): 147–152.
11. Lyketsos CG, Sheppard JM, Rabins PV. *Dementia in elderly persons in a general hospital*. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 704–707.
12. Tucker I. *Management of inappropriate sexual behaviors in dementia: a literature review*. Int. Psychogeriatr. 2010; 22: 683–692.
13. Joller P, Gupta N, Seitz DP, Frank C, Gibson M, Gill SS. *Approach to inappropriate sexual behaviour in people with dementia*. Can. Fam. Physician 2013; 59: 255–260.
14. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T. i wsp. *Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2000; 12: 233.
15. Rabins P, Schwartz S, Tschanz J, Corcoran C, Black B, Fauth E. i wsp. *Risk factors for severe dementia from a population-based sample of incident Alzheimer's disease: the Cache County Dementia Progression Study*. Alzheimers Dement. 2011; 7: S356.
16. Rockwood K, Mitnitski A, Richard M, Kurth M, Kesslak P, Abushakra S. *Neuropsychiatric symptom clusters targeted for treatment at earlier versus later stages of dementia*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2015; 30(4): 357–367.
17. Beeri MS, Werner P, Davidson M, Noy S. *The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2002; 17: 403–408.
18. Marra C, Quaranta D, Zinno M, Misciagna S, Bizzarro A, Masullo C. i wsp. *Clusters of cognitive and behavioral disorders clearly distinguish primary progressive aphasia from frontal lobe dementia, and Alzheimer's disease*. Dement. Geriatr. Cogn. Dis. 2007; 24: 317–324.
19. Nyatsanza S, Shetty T, Gregory C, Lough S, Dawson K, Hodges J. *A study of stereotypic behaviours in Alzheimer's disease and frontal and temporal variant frontotemporal dementia*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2003; 74: 1398–1402.
20. Staekenborg SS, Su T, van Straaten EC, Lane R, Scheltens P, Barkhoff F. i wsp. *Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia; differences between small – and large-vessel disease*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2010; 81: 547–551.
21. Gauthier S, Loft H, Cummings J. *Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2008; 23: 537–545.
22. Aalten P, de Vugt ME, Jaspers N, Jolles J, Verhey FR. *The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part II: relationships among behavioural sub-syndromes and the influence of clinical variables*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2005; 20: 531–536.

23. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, Romeo R, Ballard C, Baldwin R. i wsp. *Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet* 2011; 378: 403–411.
24. Devanand D, Sano M, Tang MX, Taylor S, Gurland BJ, Wilder D. i wsp. *Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1996; 53: 175–182.
25. Jorm AF. *History of depression as a risk factor for dementia: an updated review*. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2001; 35: 776–781.
26. Kales HC, Chen P, Blow FC, Welsh DE, Mellow AM. *Rates of clinical depression diagnosis, functional impairment, and nursing home placement in coexisting dementia and depression*. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2005; 13: 441–449.
27. Wancata J, Windhaber J, Krautgartner M, Alexandrowicz R. *The consequences of non-cognitive symptoms of dementia in medical hospital departments*. *Int. J. Psychiatry Med.* 2003; 33: 257–271.
28. Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K. i wsp. *Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia*. *JAMA* 2002; 287: 2090–2097.
29. Nichols LO, Martindale-Adams J, Burns R, Graney MJ, Zuber J. *Translation of a dementia caregiver support program in a health care system – REACH VA*. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171: 353–359.
30. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. *Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. *JAMA* 2005; 294: 1934–1943.
31. Borson S, Raskind MA. *Clinical features and pharmacologic treatment of behavioral symptoms of Alzheimer's disease*. *Neurology* 1997; 48: S17–S24.
32. Clyburn LD, Stones MJ, Hadjistavropoulos T, Tuokko H. *Predicting caregiver burden and depression in Alzheimer's disease*. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2000; 55: S2–S13.
33. Van Den Wijngaart MA, Vernooij-Dassen MJ, Felling AJ. *The influence of stressors, appraisal and personal conditions on the burden of spousal caregivers of persons with dementia*. *Aging Ment. Health* 2007; 11: 626–636.
34. De Vugt ME, Stevens F, Aalten P, Lousberg R, Jaspers N, Winkens I. i wsp. *Do caregiver management strategies influence patient behaviour in dementia?* *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2004; 19: 85–92.
35. Gitlin LN, Winter L, Dennis MP, Hodgson N, Hauck WW. *A biobehavioral home-based intervention and the well-being of patients with dementia and their caregivers*. *JAMA* 2010; 304: 983–991.
36. Schulz R, O'Brien AT, Bookwala J, Fleissner K. *Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and causes*. *Gerontologist* 1995; 35: 771–791.
37. Ouslander J, Bartels S, Beck C, Beecham N, Burger S, Clark T. i wsp. *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.
38. Molinari V, Chiriboga D, Branch LG, Cho S, Turner K, Guo J. i wsp. *Provision of psychopharmacological services in nursing homes*. *J. Gerontol. Ser. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2010; 65: 57–60.
39. Cohen-Mansfield J, Juravel-Jaffe A, Cohen A, Rasooly I, Golander H. *Physicians' practice and familiarity with treatment for agitation associated with dementia in Israeli nursing homes*. *Int. Psychogeriatr.* 2013; 25: 236–244.
40. Cohen-Mansfield J. *Nonpharmacological interventions for persons with dementia*. *Alzheimers Care Today* 2005; 6: 129–145.

41. Kong EH, Evans LK, Guevara JP. *Nonpharmacological intervention for agitation in dementia: a systematic review and meta-analysis*. Aging Ment, Health 2009; 13: 512–520.
42. O'Connor DW, Ames D, Gardner B, King M. *Psychosocial treatments of behavior symptoms in dementia: a systematic review of reports meeting quality standards*. Int. Psychogeriatr. 2009; 21: 225–240.
43. O'Neil ME, Freeman M, Portland V. *A systematic evidence review of nonpharmacological interventions for behavioral symptoms of dementia*. Washington, DC: Department of Veterans Affairs; 2011.
44. Teri L, Logsdon RG. *Identifying pleasant activities for Alzheimer's disease patients: the pleasant events schedule-AD*. Gerontologist 1991; 31: 124–127.
45. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *EMEA public statement on the safety of olanzapine (Zyprexa, Zyprexa Velotab)*. <http://www.bfarm.de/cae/servlet/contentblob/1020888/publicationFile/79624/emea-zyprexa-st.pdf> [dostęp: 29.05.2011].
46. Al Jurdi RK, Schulberg HC, Greenberg RL, Kunik ME, Gildengers A, Sajatovic M. i wsp. *Characteristics associated with inpatient versus outpatient status in older adults with bipolar disorder*. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2012; 25: 62–68.
47. Trinh N, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. *Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis*. JAMA 2003; 289: 210–216.
48. Belle SH, Burgio L, Burns R, Coon D, Czaja SJ, Gallagher-Thompson D. i wsp. *Enhancing the quality of life of dementia caregivers from different ethnic or racial groups*. Ann. Intern. Med. 2006; 145: 727–738.
49. Gitlin LN. *Tailored activities to manage neuropsychiatric behaviors in persons with dementia and reduce caregiver burden: a randomized pilot study*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2008; 16: 229–239.
50. Brodaty H, Arasaratnam C. *Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia*. Am. J. Psychiatry 2012; 169: 946–953.
51. Gitlin LN, Liebman J, Winter L. *Are environmental interventions effective in the management of Alzheimer's disease and related disorders: a synthesis of the evidence*. Alzheimers Care Today 2003; 4: 85–107.
52. Gitlin LN, Corcoran M, Winter L, Boyce A, Hauck WW. *A randomized, controlled trial of a home environmental intervention*. Gerontologist 2001; 41: 4–14.
53. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C. i wsp. *Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia*. Am. J. Psychiatry 2012; 169: 71.
54. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J, Birks J. *Haloperidol for agitation in dementia*. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 2: CD002852.
55. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand D, Frangakis C, Ismail Z. i wsp. *Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial*. JAMA 2014; 311: 683–691.
56. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. *Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2006b; 14: 191–210.
57. Sloane PD, Hoeffler B, Mitchell CM, McKenzie DA, Barrick AL, Rader J. i wsp. *Effect of person-centered showering and the towel bath on bathing-associated aggression, agitation, and discomfort in nursing home residents with dementia: a randomized, controlled trial*. J. Am. Geriatr. Soc. 2004; 52: 1795–1804.

58. Ballard C, Howard R. *Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm*. Nat. Rev. Neurosci. 2006; 7(6): 492–500.
59. Tan L, Tan L, Wang HF, Wang J, Tan CC, Tan MS. i wsp. *Efficacy and safety of atypical antipsychotic drug treatment for dementia: a systematic review and meta-analysis*. Alzheimers Res. Ther. 2015; 7(1): 20.
60. Schneider L, Tariot P, Dagerman K, Davis S, Hsiao J, Ismail MS. i wsp. *Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease*. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 1525–1538.
61. Yury CA, Fisher JE. *Meta-analysis of the effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of behavioural problems in persons with dementia*. Psychother. Psychosom. 2007; 76: 213–216.
62. Sultzer D, Davis S, Tariot P, Dagerman K, Lebowitz B, Lyketsos C. i wsp. *Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase I outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial*. Am. J. Psychiatry 2008; 165: 844–854.
63. Ballard C, Corbett A. *Management of neuropsychiatric symptoms in people with dementia*. CNS Drugs 2010; 24: 729–739.
64. Douglas IJ, Smeeth L. *Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study*. BMJ 2008; 337: a1227 .
65. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K. i wsp. *Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia*. Ann. Intern. Med. 2007; 146: 775–786.
66. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. *Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients*. CMAJ 2007; 176: 627–632.
67. Wilcock G, Ballard C, Cooper J, Loft H. *Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of studies*. J. Clin. Psychiatry 2008; 69: 341–348.
68. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, McCarthy JF, Ganoczy D, Cunningham F. i wsp. *Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications*. Am. J. Psychiatry 2007; 164: 1568–1576.
69. Sepehry AA, Lee PE, Hsiung GYR, Beattie BL, Jacova C. *Effect of selective serotonin reuptake inhibitors in Alzheimer's disease with comorbid depression*. Drugs Aging 2007; 29: 793–806.
70. Lopez OL, Becker JT, Chang YF, Sweet RA, Aizenstein H, Snitz B. i wsp. *The long-term effects of conventional and atypical antipsychotics in patients with probable Alzheimer's disease*. Am. J. Psychiatry 2013; 170: 1051–1058.
71. Reisberg B, Doody R, Stoffer A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. *Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease*. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1333–1341.
72. Sival RC, Haffmans PM, Jansen PA, Duursma SA, Eikelenboom P. *Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia: a randomized placebo controlled clinical trial*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2002; 17: 579–585.
73. Raivio MM, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkälä KH. *Neither atypical nor conventional antipsychotics increase mortality or hospital admissions among elderly patients with dementia: a two-year prospective study*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2007; 14: 416–426.
74. Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D. i wsp. *Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease*. N. Engl. J. Med. 2012; 367(16): 1497–1507.
75. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML. i wsp. *Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psy-*

- chological symptoms in older people with dementia.* Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 3: CD007726.
76. Bains J, Birks J, Denning T. *Antidepressants for treating depression in dementia.* Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 4: CD003944.
 77. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, Miles Q, Steele CD, Munro C. i wsp. *Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS.* Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60: 737–746.
 78. Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. *A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease.* Int. Psychogeriatr. 2001; 13: 233–240.
 79. Rosenberg PB, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, Weintraub D, Porsteinsson AP. i wsp. *Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease.* Am. J. Geriatr. Psychiatry 2010; 18: 138–145.
 80. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. *Antidepressants for agitation and psychosis in dementia.* Cochrane Database Syst. Rev. 2011; 2: CD008191.
 81. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, Cox C, Smith E, Jakimovich L. i wsp. *Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia.* Am. J. Geriatr. Psychiatry 2001; 9: 58–66.
 82. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR. i wsp. *A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia.* Am. J. Geriatr. Psychiatry 2007; 15: 942–952.
 83. Henry G, Williamson D, Tampi RR. *Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence.* Am. J. Alzheimer. Dis. Other Demen. 2011; 26(3): 169–183.
 84. Kirby D, Harrigan S, Ames D. *Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit.* Int. J. Geriatr. Psychiatry 2002; 17: 231–237.
 85. Drye LT, Spragg D, Devanand DP, Frangakis C, Marano C, Meinert CL. i wsp. *Changes in QTc interval in the citalopram for agitation in Alzheimer's disease (CitAD) randomized trial.* PLoS One 2014; 9: e98426.
 86. Zivin K, Pfeiffer PN, Bohnert AS, Ganoczy D, Blow FC, Nallamothu BK. i wsp. *Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg.* Am. J. Psychiatry 2013; 170: 642–650.
 87. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. *Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence.* JAMA 2005; 293: 596–608.
 88. Prince M, Guerchet, M, Prina, M, Alzheimer's Disease International. *Policy brief for heads of government: the global impact of dementia 2013-2050.* Alzheimer's Disease International; 2013. www.alz.co.uk/research/GlobalImpactDementia2013.pdf [dostęp: 30.07.2016].
 89. Reilly J, Ayis S, Ferrier I, Jones S, Thomas S. *QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients.* Lancet 2000; 355: 1048–1052.
 90. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA, Schwam EM. i wsp. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting.* J. Am. Geriatr. Soc. 2001; 49: 1590–1599.
 91. Lonergan E, Luxenberg J. *Valproate preparations for agitation in dementia.* Cochrane Database Syst. Rev. 2009; (3): CD003945.
 92. Kononov S, Muralee S, Tampi R. *Anticonvulsants for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review.* Int. Psychogeriatr. 2008; 20: 293–308.

93. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L. i wsp. *Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia*. Am. J. Psychiatry 1998; 155: 54–61.
94. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. *Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial*. JAMA 2004; 291: 317–324.
95. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, Taggart NA, Schneider LS. *A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2001; 9: 400–405.
96. Dols A, Sienaert P, van Gerven H, Schouws S, Stevens A, Kupka R. i wsp. *The prevalence and management of side effects of lithium and anticonvulsants as mood stabilizers in bipolar disorder from a clinical perspective: a review*. Int. Clin. Psychopharmacology 2013; 28: 287–296.
97. Olin J, Schneider L. *Galantamine for Alzheimer's disease*. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 3: CD001747.
98. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E. i wsp. *Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial*. Lancet 2004; 363: 2105.
99. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R. i wsp. *Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study*. Lancet 2000; 356: 2031–2036.
100. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G. i wsp. *Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study*. Mov. Disord. 2012; 27: 1230–1238.
101. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. *Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease*. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 3: CD006504.
102. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. *Memantine for dementia*. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; 2: CD003154.
103. Fox C, Crugel M, Maidment I, Auestad BH, Coulton S, Treloar A. i wsp. *Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: a randomised doubleblind placebo controlled trial*. PLoS One 2012; 7: 335185.
104. Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. *Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2005; 20(5): 459–464.
105. Maidment ID, Fox CG, Boustani M, Rodriguez J, Brown RC, Katona CL. *Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis*. Ann. Pharmacother. 2008; 42(1): 32–38.
106. Hogan D, Bailey P, Black S, Carswell A, Chertkow H, Clarke B. i wsp. *Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia*. CMAJ 2008; 179: 1019.
107. Meehan KM, Wang H, David SR, Nisivoccia JR, Jones B, Beasley CM Jr. i wsp. *Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia*. Neuropsychopharmacology 2002; 26(4): 494–504.
108. Miller LJ. *Gabapentin for treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia*. Ann. Pharmacother. 2001; 35(4): 427–431.

109. Peisah C, Chan D, McKay R, Kurrle S, Reutens S. *Practical guidelines for the acute emergency sedation of the severely agitated older patient*. Intern. Med. 2011; 41: 651–657.
110. Tampi RR, Williamson D, Muralee S, Mittal V, McEnerney N, Thomas J. i wsp. *Behavioral and psychological symptoms of dementia: part II – treatment*. Clin. Geriatr. 2011; 19: 2–10.
111. Thuné-Boyle ICV, Iliffe S, Cerga-Pashoja A, Lowery D, Warner J. *The effect of exercise on behavioral and psychological symptoms of dementia: towards a research agenda*. Int. Psychogeriatr. 2012; 24: 1046–1057.
112. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. *A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia*. J. Am. Geriatr. Soc. 1990; 38: 553–563.
113. 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.
114. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N. i wsp. *Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study*. BMJ 2005; 330(7489): 445.
115. Katz I, de Deyn PP, Mintzer J, Greenspan A, Zhu Y, Brodaty H. *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.
116. Loy C, Schneider L. *Galantamine for Alzheimer's disease*. Cochrane Database Syst. Rev. 2004; (4): CD001747.
117. Howard R, Juszcak E, Ballard C, Bentham P, Brown R, Bullock R. i wsp. *Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease*. N. Engl. J. Med. 2007; 357(14): 1382–1392.
118. Tariot PN, Schneider LS, Mintzer J, Cutler AJ, Cunningham MR, Ythomas JW. i wsp. *Safety and tolerability of divalproex sodium in the treatment of signs and symptoms of mania in elderly patients with dementia: results of a double-blind, placebo controlled trial*. Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 2001; 62: 51–67.
119. Gitlin LN, Belle SH, Burgio LD, Czaja SJ, Mahoney D, Gallagher-Thompson D. i wsp. *Effect of multicomponent interventions on caregiver burden and depression: the REACH multisite initiative at 6-month follow-up*. Psychol. Aging 2001; 18: 361–374.
120. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE. i wsp. *Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial*. JAMA 2003; 290: 2015–2022.
121. Hansen NV, Jorgensen T, Ortenblad L. *Massage and touch for dementia*. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; 4: CD004989.
122. Kim Y, Wilkins KM, Tampi RR. *Use of gabapentin in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: a review of the evidence*. Drugs Aging 2008; 25(3): 187–196.
123. Gitlin LN, Winter L, Dennis MP, Hodgson N, Hauck WW. *Targeting and managing behavioral symptoms in individuals with dementia: a randomized trial of a nonpharmacological intervention*. J. Am. Geriatr. Soc. 2010; 58: 1465–1474.
124. Aalten P, de Vugt ME, Jaspers N, Jolles J, Verhey FR. *The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I: findings from the two-year longitudinal Maasbed study*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2005; 20: 523–530.

Literatura dodatkowa

1. Amano N, Inuzuka S, Ogihara T. *Behavioral and psychological symptoms of dementia and medical treatment*. Psychogeriatrics 2009; 9: 45–49.
2. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, Brodaty H, Grossberg GT, Robert P. i wsp. *Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease*. Nat. Rev. Neurol. 2009; 5(5): 245–255.
3. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. *Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial*. Lancet 2002; 359: 1283–1290.
4. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. *A 24-week, randomized, doubleblind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease*. Neurology 2001; 57: 613–620.
5. Forbes D, Thiessen EJ, Blake CM, Forbes SC, Forbes S. *Exercise programs for people with dementia*. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 12: CD006489.
6. Health Canada. Updated safety information for Risperdal* (risperidone) in elderly dementia patients, announced in Canada by Janssen-Ortho Inc. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2002/risperdal_2_pa-ap-eng.php [dostęp: 30.07.2016].
7. Herrmann N, Lanctôt KL. *Do atypical antipsychotics cause stroke?* CNS Drugs 2005; 19(2): 91–103.
8. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A. i wsp. *The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease*. Neurology 2004; 63: 214–219.
9. Kaduskiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. *Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials*. BMJ 2005; 331: 321–327.
10. Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, Chiang C, Pedone C, Mor V. i wsp. *Cerebrovascular events among elderly nursing home patients treated with conventional or atypical antipsychotics*. J. Clin. Psychiatry. 2005; 66(9): 1090–1096.
11. Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG, Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry. *Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia*. Am. J. Psychiatry 2005; 162(11): 1996–2021.
12. Magai C, Kennedy G, Cohen CI, Gomberg D. *A controlled clinical trial of sertraline in the treatment of depression in nursing home patients with late-stage Alzheimer's disease*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2001; 8: 66–74.
13. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. *Atypical antipsychotic drugs and stroke*. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON1004298> [dostęp: 29.05.2011].
14. Murman D, Chen Q, Powell M, Kuo S, Bradley C, Colenda C. *The incremental direct costs associated with behavioral symptoms in AD*. Neurology 2002; 59: 1721–1729.
15. National Institute for Health and Care Excellence. *Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care*; 2012. www.nice.org.uk/guidance/cg42 [dostęp: 30.07.2016].
16. OCEBM Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, the Oxford Levels of Evidence; 2001. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> [dostęp: 29.05.2015].
17. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A. i wsp. *Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients*. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 460–465.
18. Ryu SH, Katona C, Rive B, Livingston G. *Persistence of and changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over 6 months: the LASER-AD study*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2005; 13: 976–983.
19. Schulz R, Patterson TL. *Caregiving in geriatric psychiatry*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2004; 12: 234–237.
20. Simoni-Wastila L, Ryder PT, Qian J, Zuckerman IH, Shaffer T, Zhao L. *Association of antipsychotic use with hospital events and mortality among Medicare beneficiaries residing in long-term care facilities*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2009; 17: 417–427.
21. Stotsky B. *Multicenter study comparing thioridazine with diazepam and placebo in elderly, nonpsychotic patients with emotional and behavioral disorders*. Clin. Ther. 1983; 6: 546–559.

22. Tune LE, Steele C, Cooper T. *Neuroleptic drugs in the management of behavioral symptoms of Alzheimer's disease*. Psychiatr. Clin. North. Am. 1991; 14: 353–373.
23. U.S. Food and Drug Administration. *EQUETROTM (carbamazepine) extended-release capsules Rx only*. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021710s0031bl.pdf [dostęp: 03.06.2011].
24. U.S. Food and Drug Administration. *Public health advisory: deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances*. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053171.htm> [dostęp: 29.05.2011].
25. U.S. Food and Drug Administration. *Risperdal (risperidone) dear healthcare professional letter Apr 2003*. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm168933.htm> [dostęp: 29.05.2011].
26. U.S. Food and Drug Administration. *Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances*. www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/
27. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH. i wsp. *Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications*. N. Engl. J. Med. 2005; 242: 2335–2341.
28. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. *Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging*. Am. J. Psychiatry 2000; 157(5): 708–714.

Adres:

Prof. dr. med. Ulrich W. Preuss
Vitos-Klinik Herborn Psychiatrie und Psychotherapie, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg
Austr. 40, 35745 Herborn, Germany

Otrzymano: 19.06.2016

Zrecenzowano: 22.06.2016

Otrzymano po poprawie: 5.08.2016

Przyjęto do druku: 5.08.2016