

Wpływ farmakoterapii inhibitorami acetylocholinesterazy, kwasem walproinowym i lekami przeciwpsychotycznymi na zachowania agresywne w przebiegu otępienia typu Alzheimerera

Impact of treatment with acetylcholinesterase inhibitors, valproic acid and antipsychotics on aggressive behaviour in Alzheimer's type dementia

Leszek Bidzan, Jakub Grabowski, Beata Dutczak, Mariola Bidzan¹

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego
Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik: prof. dr hab. n. med. L. Bidzan

¹ Instytut Psychologii Uniwersytetu Gdańskiego

Kierownik: dr hab. H. Brycz, prof. UG

Summary

Aggressive and impulsive behaviour are common in Alzheimer's dementia. Therapy of these disorders is an important but difficult practical question.

Aim. The purpose of this study was to determine the effect of pharmacological treatment of aggressive behaviour, while taking into account the dynamics of disease progression during observation. In the assessment of treatment acetylcholinesterase inhibitors (IChE), valproic acid (VA), and antipsychotics were considered.

Method. The study was based on a two-year naturalistic observation of nursing homes' residents with a diagnosis of possible Alzheimer's disease (NINCDS/ADRDA criteria) in its mild and moderate stage (at least 12 points in MMSE). Aggressive behaviour was measured by Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), and the severity of dementia by ADAS - Cog. Examination was performed twice: at baseline (0) and after two years of observation (2). All treatment administered during this time has been taken into account. 71 people diagnosed with Alzheimer's disease were enrolled to the observation. The average age was 77.10 (SD=8.39), the level of cognitive impairment by ADAS - Cog=20.40 points (SD=5.24). The second examination was conducted in 43 individuals.

Results. In the group treated with IChE there was a lesser increase of aggressive and impulsive behaviour in comparison to other persons. The differences between the examination (2) and (0) for the CMAI global scale were, respectively, 2.76 and 9.09 points. Similar results were obtained for subjects treated with VA (1.0 and 8.65). Antipsychotic drugs revealed a similar correlation (3.0 and 8.65), but this has not proven statistically relevant, while in the group treated with antipsychotics a significantly greater progression of dementia was observed.

Conclusion. Acetylcholinesterase inhibitors may have beneficial effects on aggressive behaviour in the course of Alzheimer's Disease, similar to that seen with the use of valproic acid and antipsychotics.

Słowa klucze: agresja, otępienie, inhibitory acetylocholinesterazy, kwas walproinowy, leki przeciwpsychotyczne

Keywords: aggression, dementia, cholinesterase inhibitors, valproic acid, antipsychotics

Wstęp

Zachowania impulsywne i agresywne występują powszechnie w przebiegu otępienia typu Alzheimera [1]. Zapewne są one uwarunkowane wieloprzyczynowo i wpływają na inne objawy psychopatologiczne – przykładowo wskazuje się na powiązanie zaburzeń nastroju z zachowaniami agresywnymi [2].

Postulowana jest zależność objawów agresji od stopnia nasilenia otępienia [3, 4]. W kilku poprzednich badaniach wskazywano też, że zachowania agresywne mogą wiązać się z szybszą progresją zaburzeń poznawczych [5, 6].

Niewykluczone, że nie wszystkie rodzaje zachowań agresywnych i impulsywnych mogą wykazywać związek z nasileniem otępienia, jak i z jego dalszą progresją. W niektórych badaniach wskazywano na taką korelację dla ściśle określonych zachowań agresywnych i impulsywnych [7, 8].

Wydaje się, że różne postacie pobudzenia wykazują odmienne uwarunkowanie patogenetyczne [9, 10]. Z terapeutycznego punktu widzenia ważne znaczenie może mieć związek z układami neuroprzekaźnikowymi mózgu [11]. Podstawowe znaczenie przypisuje się układom noradrenergicznemu oraz serotonergicznemu mózgu [12, 13], jednak w żadnym wypadku nie można pominąć również znaczenia układu cholinergicznego [14]. Istnieją dane wskazujące na korzystne działanie inhibitorów acetylocholinesterazy (AChE) w odniesieniu do agresji i innych objawów tzw. „pozapoznawczych” [11].

Cel badania

Celem badania było określenie wpływu leczenia farmakologicznego na zachowania agresywne z uwzględnieniem dynamiki progresji choroby w okresie obserwacji. Przy ocenie leczenia brano pod uwagę inhibitory acetylocholinesterazy (AChE), kwas walproinowy (VA) oraz leki przeciwpsychotyczne.

Metoda

W badaniu poddano dwuletniej, naturalistycznej obserwacji osoby z rozpoznaną chorobą Alzheimera (ch. A.), zamieszkujące w PDPS. Populacją wyjściową były wszystkie osoby zamieszkujące w Domach Pomocy Społecznej w Gdyni (n = 368). Do badań kwalifikowano osoby z rozpoznaniem ch. A.

Wstępna procedura włączenia do badania obejmowała uzyskanie zgody na udział w badaniu oraz ocenę kryteriów wykluczających z badania, tj. obecności – w chwili badania lub w wywiadzie – jednej z następujących chorób: choroby afektywnej, schi-

zofrenii, alkoholizmu, uzależnienia od leków lub środków odurzających, padaczki, choroby Parkinsona, upośledzenia umysłowego; obecności w chwili badania zaburzeń świadomości, schorzeń narządu ruchu, wzroku lub słuchu istotnie utrudniających wykonywanie poleceń i procedur zawartych w stosowanych skalach klinicznych, poważnych schorzeń somatycznych. Wstępna selekcja wiązała się również z wykonaniem skali MMSE [15].

Weryfikację w kierunku rozpoznania ch. A. przeprowadzono u wszystkich, którzy w badaniu skalą MMSE uzyskali 24 lub mniej punktów. Rozpoznanie możliwej choroby Alzheimerera oparto o kryteria NINCDS/ADRDA [16].

Pacjenci z klinicznymi lub radiologicznymi cechami mogącymi przemawiać za naczyniowym podłożem choroby nie byli włączani do badań. Dodatkowo jako kryterium wyłączenia przyjęto wynik skali Hachinskiego równy lub wyższy od 4 punktów [17].

Do badań, z uwagi na konieczność przeprowadzenia procedur wymagających współpracy pacjenta, kwalifikowano osoby o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu choroby. Jako wstępne kryterium przyjęto minimalny wynik badania skalą MMSE 12 punktów.

Ostatecznie 71 mieszkańców domu opieki, spełniających kryteria rozpoznania otępienia w chorobie Alzheimerera, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu i w MMSE uzyskali wynik powyżej 11 punktów, zostało zakwalifikowanych do badania. Osoby włączone do badania zostały poddane dwukrotnej ocenie – przy rozpoczęciu obserwacji i po dwóch latach.

Ocenę nasilenia pobudzenia i zachowań agresywnych przeprowadzono w oparciu o Inwentarz Pobudzenia Cohen-Mansfield (The Cohen-Mansfield Agitation Inventory, CMAI) [18]. W pracy posługiwano się 29-elementowym narzędziem przeznaczonym do oceny osób przebywających w placówkach opiekuńczych. Poszczególne zachowania uwzględnione w inwentarzu wchodziły w skład czterech wymiarów – zachowania werbalnego nieagresywnego, fizycznego nieagresywnego, werbalnego agresywnego oraz fizycznego agresywnego. Stosowano polską wersję językową (oceniono jej rzetelność i trafność, uzyskując zadowalające wyniki) [19].

Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) służyła do oceny funkcji poznawczych [20]. W badaniach posługiwano się 11-elementową podskalą oceniającą funkcje poznawcze (ADAS-Cog). Wynik części kognitywnej mieści się w zakresie 0–70 pkt., gdzie 0 oznacza brak jakichkolwiek trudności, a 70 głębokie otępienie.

Badanie pierwsze obejmowało CMAI i ADAS.

W badaniach uwzględniono prowadzoną w okresie obserwacji farmakoterapię. Odnotowano leki przeciwpsychotyczne stosowane w leczeniu ciągłym przez 30 dni, kwas walproinowy stosowany nieprzerwanie przez 90 dni oraz inhibitory acetylocholinesterazy (IACHe) stosowane przez 12 miesięcy. Jednocześnie wykluczono z ponownej analizy osoby, u których w ciągu 14 dni poprzedzających ponowne badanie stosowano jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny lub inny lek psychotropowy z wyjątkiem kwasu walproinowego oraz IACHe. Z analizy wyłączono również osoby, u których przez 30 dni stosowano w okresie obserwacji w leczeniu ciągłym inne stabilizatory nastroju, leki przeciwdepresyjne lub benzodiazepiny. Ponadto w ostatecznej analizie

nie uwzględniono osób, u których w trakcie obserwacji stosowano memantynę (przez przynajmniej 90 dni). Wykluczono także osoby, które przyjmowały neuroleptyki i kwas walproinowy, każdy w ciągu przynajmniej 30 dni.

Źródłem informacji o badanych był personel zatrudniony w placówce.

Uwzględniono nasilenie progresji choroby ocenianej różnicą w wyniku badania ADAS-Cog pomiędzy badaniem drugim a pierwszym.

Stosowano test dla dwóch średnich niezależnych. Przyjęto przedział dwustronny. Wyniki testów, dla których poziom istotności był równy lub mniejszy od 0,05 ($p < 0,05$ lub $p = 0,05$) uznano za istotne, a pozostałe ($p > 0,05$) za nieistotne. W celu zweryfikowania założenia o rozkładzie normalnym badanej cechy w zbiorowości generalnej (przy wykonywaniu testów dla dwóch średnich) posługiwano się testem zgodności χ^2 , a założenia o równości wariancji weryfikowano testem dla dwóch wariancji.

Wyniki

Do obserwacji zakwalifikowano 71 osób z rozpoznaną możliwą ch. A. Średnia wieku wynosiła 77,10 (SD = 8,39), poziom zaburzeń poznawczych wg skali ADAS-Cog = 20,40 pkt (SD = 5,24), nasilenie zaburzeń agresywnych i impulsywnych wg skali CMAI = 52,44 (SD = 16,31).

Ponowne badanie przeprowadzono u 43 osób. Przyczynami nieprzeprowadzenia badania drugiego (n = 28) był zgon w trakcie obserwacji (n = 8), znaczne pogorszenie stanu fizycznego (n = 3), zmiana miejsca pobytu (n = 3), odmowa udziału w ponownym badaniu (n = 5), stosowanie leków wykluczających z analizy (n = 9).

Charakterystykę badanej populacji pod względem wieku, nasilenia zaburzeń poznawczych (ADAS-Cog) oraz zachowań agresywnych i impulsywnych, prezentowanych w badaniu wyjściowym i po dwóch latach, przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Średnie wartości uzyskane dla badanej populacji mieszkańców domu opieki z rozpoznaną ch. A. (n = 43) w badaniu wyjściowym (1) i po dwóch latach obserwacji (2)

	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch. std.
Wiek	76,49	61,00	93,00	8,64
ADAS-Cog 1	19,86	14,00	30,00	5,52
ADAS-Cog 2	30,42	20,00	45,00	8,47
ADAS-Cog różnica 2 – 1	10,56	3,00	21,00	4,53
CMAI 1	51,65	29,00	90,00	15,12
wer-nieagresywne 1	11,33	4,00	21,00	5,12
fiz-nieagresywne 1	19,53	10,00	37,00	8,05
wer-agresywne 1	6,42	4,00	17,00	3,31
fiz-agresywne 1	14,37	11,00	19,00	2,20
CMAI 2	57,65	31,00	94,00	16,01

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

wer-nieagresywne 2	11,28	4,00	22,00	4,88
fiz-nieagresywne 2	22,98	12,00	44,00	8,74
wer-agresywne 2	7,33	4,00	14,00	2,61
fiz-agresywne 2	16,07	11,00	31,00	3,65
CMAI różnica 2-1	6,00	-14,00	43,00	9,27
wer-nieagresywne różnica 2-1	-0,05	-8,00	6,00	2,01
fiz-nieagresywne 2 różnica 2-1	3,44	-9,00	22,00	5,20
wer-agresywne 2 różnica 2-1	0,91	-5,00	5,00	2,03
fiz-agresywne 2 różnica 2-1	1,70	0,00	13,00	2,84

W trakcie obserwacji stosowano IChE przez przynajmniej 12 miesięcy w leczeniu ciągłym u 21 osób, w tym donepezil (5–10 mg) (n = 16), rywastygmina (3–9 mg) (n = 3). U 2 osób stosowano zarówno donepezil, jak i rywastygminę. Pozostałe osoby zakwalifikowano jako „nie przyjmujące IChE”. Osoby przyjmujące IChE porównano pod względem wyników skal CMAI i ADAS-Cog z osobami pozostającymi bez leczenia (tabela 2).

Tabela 2. Porównanie wieku, wyników skali ADAS-Cog oraz wyniku globalnego i wyników poszczególnych kategorii skali CMAI uzyskanych w badaniu wyjściowym i końcowym u osób przyjmujących (IChE) (n = 21) lub nie przyjmujących (non-IChE) (n = 22) inhibitory acetylocholinesterazy

	IChE n = 21	non-IChE n = 22	t	df	p
Wiek	77,29	75,73	0,59	41	0,561
ADAS-Cog 1	19,62	20,09	-0,28	41	0,783
ADAS-Cog 2	29,05	31,73	-1,04	41	0,305
ADAS-Cog różnica 2 – 1	9,43	11,64	-1,63	41	0,111
CMAI 1	51,33	51,95	-0,13	41	0,895
wer-nieagresywne 1	11,62	11,05	0,36	41	0,718
fiz-nieagresywne 1	18,57	20,45	-0,76	41	0,450
wer-agresywne 1	7,05	5,82	1,22	41	0,228
fiz-agresywne 1	14,10	14,64	-0,80	41	0,428
CMAI 2	54,10	61,05	-1,44	41	0,157
wer-nieagresywne 2	11,05	11,50	-0,30	41	0,765
fiz-nieagresywne 2	21,43	24,45	-1,14	41	0,261

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

wer-agresywne 2	7,19	7,45	-0,33	41	0,744
fiz-agresywne 2	14,43	17,64	-3,18	41	0,003
CMAI różnica 2-1	2,76	9,09	-2,35	41	0,023
wer-nieagresywne różnica 2-1	-0,57	0,45	-1,71	41	0,095
fiz-nieagresywne 2 różnica 2-1	2,86	4,00	-0,72	41	0,478
wer-agresywne 2 różnica 2-1	0,14	1,64	-2,56	41	0,014
fiz-agresywne 2 różnica 2-1	0,33	3,00	-3,45	41	0,001

Wśród pensjonariuszy poddanych analizie 17 osób było leczonych przez okres ciągły, przynajmniej 30-dniowy, neuroleptykami lub w okresie 90 dni – kwasem walproinowym. Neuroleptyki przyjmowało 8 osób, a kwas walproinowy 9. Osoby przyjmujące podczas obserwacji zarówno neuroleptyk, jak i kwas walproinowy, wykluczono z analizy, natomiast dopuszczano zmianę rodzaju stosowanego leczenia przeciwpsychotycznego. Tabele 3 i 4 przedstawiają wyniki.

Tabela 3. Porównanie wieku, wyników skali ADAS-Cog oraz wyniku globalnego i wyników poszczególnych kategorii skali CMAI uzyskanych w badaniu wyjściowym i końcowym u osób przyjmujących w okresie obserwacji kwas walproinowy (VAL) i osób nie przyjmujących tego leku (non-VAL)

	VAL średnia n = 9	non-VAL średnia n = 26	t	df	p
Wiek	80,44	75,08	1,91	33	0,065
ADAS-Cog 1	18,00	20,00	-0,98	33	0,332
ADAS-Cog 2	26,33	29,85	-1,17	33	0,249
ADAS-Cog różnica 2 – 1	8,33	9,85	-0,97	33	0,339
CMAI 1	50,56	47,00	0,76	33	0,451
wer-nieagresywne 1	11,33	10,77	0,31	33	0,762
fiz-nieagresywne 1	18,56	17,27	0,49	33	0,630
wer-agresywne 1	6,67	5,35	1,37	33	0,179
fiz-agresywne 1	14,00	13,62	0,59	33	0,560
CMAI 2	51,56	55,65	-0,73	33	0,472
wer-nieagresywne 2	10,11	11,12	-0,61	33	0,547
fiz-nieagresywne 2	20,22	21,81	-0,50	33	0,618
wer-agresywne 2	7,11	6,69	0,44	33	0,666
fiz-agresywne 2	14,11	16,04	-1,38	33	0,177

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

CMAI różnica 2-1	1,00	8,65	-2,05	33	0,048
wer-nieagresywne różnica 2-1	-1,22	0,35	-1,92	33	0,064
fiz-nieagresywne 2 różnica 2-1	1,67	4,54	-1,34	33	0,188
wer-agresywne 2 różnica 2-1	0,44	1,35	-1,34	33	0,190
fiz-agresywne 2 różnica 2-1	0,11	2,42	-2,02	33	0,052

Tabela 4. Porównanie wieku, wyników skali ADAS-Cog oraz wyniku globalnego i wyników poszczególnych kategorii skali CMAI uzyskanych w badaniu wyjściowym i końcowym u osób przyjmujących neuroleptyki (NEUR) i środków tych nie przyjmujących (non-NEUR)

	NEUR średnia n = 8	non-NEUR średnia n = 26	T	df	p
Wiek	76,63	75,08	0,42	32	0,680
ADAS-Cog 1	21,50	20,00	0,70	32	0,489
ADAS-Cog 2	36,88	29,85	2,17	32	0,037
ADAS-Cog różnica 2-1	15,38	9,85	3,38	32	0,002
CMAI 1	68,00	47,00	4,23	32	0,000
wer-nieagresywne 1	13,13	10,77	1,13	32	0,267
fiz-nieagresywne 1	28,00	17,27	3,90	32	0,000
wer-agresywne 1	9,63	5,35	3,77	32	0,001
fiz-agresywne 1	17,25	13,62	4,90	32	0,000
CMAI 2	71,00	55,65	2,55	32	0,016
wer-nieagresywne 2	13,13	11,12	0,97	32	0,341
fiz-nieagresywne 2	29,88	21,81	2,54	32	0,016
wer-agresywne 2	9,63	6,69	3,10	32	0,004
fiz-agresywne 2	18,38	16,04	1,52	32	0,139
CMAI różnica 2-1	3,00	8,65	-1,48	32	0,149
wer-nieagresywne różnica 2-1	0,00	0,35	-0,50	32	0,621
fiz-nieagresywne 2 różnica 2-1	1,88	4,54	-1,31	32	0,201
wer-agresywne 2 różnica 2-1	0,00	1,35	-1,56	32	0,129
fiz-agresywne 2 różnica 2-1	1,13	2,42	-1,05	32	0,302

Omówienie

W badaniach pomiar nasilenia zaburzeń poznawczych oparto na skali ADAS-Cog, która zapewnia odpowiednio dokładną ocenę oraz umożliwia monitorowanie poziomu zaburzeń funkcji poznawczych w okresie obserwacji. Skala ADAS-Cog uważana jest obecnie za standardowe narzędzie pomiaru stopnia nasilenia zaburzenia funkcji poznawczych w ch. A., zwłaszcza wówczas, gdy przedmiotem badań jest skuteczność prowadzonej farmakoterapii [21].

Drugim zasadniczym obszarem pomiaru w badaniach było nasilenie zachowań agresywnych oraz impulsywnych w populacji osób z ch. A. Jako narzędzie pomiaru zastosowano skalę CMAI, która została skonstruowana z myślą o ocenie osób z ch. A., w tym zamieszkujących w domach opieki [18]. Dodatkowym elementem, który, jak się wydaje, pozwolił zwiększyć wiarygodność uzyskanych wyników, było wykorzystanie polskiej wersji językowej CMAI (dokonano oceny jej rzetelności i trafności, uzyskując zadowalające wyniki) [19].

Do badania zakwalifikowano osoby z umiarkowanym i lekkim poziomem nasilenia zaburzeń otępiennych, co umożliwiło rzetelne przeprowadzenie badania za pomocą skali ADAS-Cog. Z drugiej jednak strony mogło mieć to wpływ na obserwowaną mniejszą od teoretycznie zakładanej progresję otępienia (tabela 1). Mniejsza dynamika narastania zmian otępiennych mogła mieć wpływ na zmniejszenie siły związku z innymi ocenianymi parametrami.

W obserwowanej grupie badanej w ciągu dwóch lat stopień progresji otępienia oceniony skalą ADAS-Cog wynosił około 10 punktów. Fakt stosowania IChE zdawał się wpływać na stopień postępu otępienia w obserwowanej populacji, który wyniósł ponad dwa punkty mniej wśród osób leczonych. Różnice te nie znalazły jednak potwierdzenia statystycznego, na co mógł mieć wpływ relatywnie niski stopień progresji w całej obserwowanej grupie. Fakt pozytywnego wpływu IChE na przebieg ch. A. jest dobrze udokumentowany.

Znacznie ciekawszą obserwacją wynikającą z przeprowadzonej analizy jest wyraźne nasilenie się zachowań agresywnych u osób nie poddanych systematycznemu (wg przyjętych kryteriów przynajmniej 12-miesięcznemu) leczeniu IChE. W tej grupie badanych w okresie dwóch lat istotnie nasiliły się zachowania podlegające ocenie za pomocą skali CMAI. Wśród nich dominowało narastanie nie tyle samego pobudzenia (zachowanie nieagresywne), ile reakcji typowo agresywnych, zarówno w sensie werbalnym, jak i fizycznym (tabela 2). Wskazywano już na związek nasilania się otępienia z narastaniem zachowań agresywnych i impulsywnych [5, 6].

Zdawać by się mogło, że uzyskane wyniki stanowią kolejne potwierdzenie wzmiankowanej zależności. Należy jednak zwrócić uwagę, że w obydwu grupach (leczeni i nie leczeni IChE) stopień progresji był zbliżony. Zachowania agresywne wiązane są między innymi z układami noradrenergicznym oraz serotonergicznym [12, 22]. W ch. A. obserwuje się uszkodzenie połączeń miejsca sinawego z podstawą czwartej komory w części dziobowej mostu, które są związane z funkcjami poznawczymi [23, 24]. Pobudzenie, w tym zwłaszcza agresja, jest związane ze zmianą przewodnictwa noradrenergicznego [25], które powiązane jest z szeregiem innych układów, w tym

z cholinergicznym [26]. Współdziałanie z systemem cholinergicznym może tłumaczyć obserwowany efekt IACHЕ в zakresie zachowań agresywnych i impulsywnych. Dodatkowych klinicznych dowodów na zaangażowanie układu cholinergicznego w podłoże zachowań agresywnych i impulsywnych dostarczają obserwacje z zastosowania środków antycholinergicznycн, podczas terapii, gdzie częste są objawy pobudzenia i agresji [14].

Wyniki uzyskane przy porównaniu osób leczonych kwasem walproinowym i pozostałych (tabela 3), podobnie jak i zestawienie dotyczące stosowania neuroleptyków (tabela 4), należy oceniać z ostrożnością z uwagi na relatywnie niewielką liczebność w grupach leczonych. Pomimo jednak oczywistycн ograniczeń uwidoczniоna różnica, uzyskana w zakresie progresji zachowań agresywnycн i impulsywnycн, wydaje się nieprzypadkowa. Na uwagę zasługuje fakt, że w grupie osób leczonych kwasem walproinowym uzyskano znacznie mniejsze nasilenie zachowań agresywnycн, podobnie jak wśród badanych przyjmujących neuroleptyki. Jednocześnie w odróżnieniu od leczonych kwasem walproinowym, w drugiej grupie notowano wyraźną kliniczną progresję otępienia. Jednak w oparciu o przeprowadzone badania przypisywanie lekom przeciwpsychotycznym bezpośredniego wpływu na progresję otępienia byłoby całkowicie nieuzasadnione. Trzeba bowiem pamiętać o już wcześniej wskazywanej niekorzystnej prognozie u pacjentów z bardziej nasilonymi zachowaniami agresywnymi i impulsywnymi, które były jednym z czynników decydujących o włączeniu neuroleptyków. Z drugiej jednak strony widoczne różnice, które zaznaczają się wśród leczonych kwasem walproinowym i neuroleptykami wymagają większej uwagi zwłaszcza wobec ostatnio pojawiających się doniesień sugerujących neuroprotektynne działanie kwasu walproinowego [27].

Przeprowadzone badania zdają się uprawniać do stwierdzenia, że inhibitory acetylocholinesterazy mogą mieć korzystny wpływ na zachowania agresywne w przebiegu choroby Alzheimerera. Efekt oceniany za pomocą skali Cohen-Mansfield jest zbliżony do obserwowanego przy stosowaniu kwasu walproinowego lub leków przeciwpsychotycznych.

Влияние фармакотерапии ингибиторами ацетилохолинэстеразы, вальпроиновой кислотой и противопсихотическими лекарствами на агрессивное поведение в течение деменции типа Альцгеймера

Содержание

Агрессивное и импульсивное поведение часто появляются в течение деменции типа Альцгеймера. Лечение этих нарушений у больных является важным, но трудным практическим вопросом.

Задание. Задачей исследования было определение влияния фармакологического лечения на агрессивное поведение с учетом динамики прогресса болезни в периоде наблюдения. При оценке лечения принималось во внимание применение ингибиторов ацетилохолинэстеразы (АЦХЭ), вальпроиновая кислота (ВК) и противопсихотические препараты.

Метод. Исследованию, состоящему из двухлетней натуралистической обсервации, проведено у пенсионеров Дома социальной опеки с диагнозом возможной болезни Альцгеймера (критерии классификаций в легкой и умеренной степени) минимум 12 пунктов по классификации). Утяжеление агрессивных поведений оценено Глоссарием возбуждения Коэн-Мансфельд (СМАИ),

а утяжеление дементивных симптомов АДАС-КОГ. Исследование проведено двукратно: при включении (0), а также по истечении двух лет наблюдения (2). Отмечены все наблюдения в этом периоде лечения. Для наблюдения выбрано 71 больной с диагностированной болезнью Альцгеймера. Средний возраст равнялся 77,1 года (ср. откл. 8,39). Уровень мнестических нарушений в шкале АДАС-Ког = 20,40 пункта (откл. 5,24). Новое исследование проведено у 43 человек.

Результаты. В группе леченных больных ингибиторам АЦХЭ отмечено меньшее утяжеление агрессивных поведений и тоже импульсивных в сравнение с остальными больными. Различия между первым и вторым исследованием для общего результата шкалы СМАИ равнялись соответственно 2,76 и 9,09 пк.

Сходные результаты получены у исследованных, принимающих вальпроиновую кислоту (1,0 и 8,65). Для противопсихотических лекарств была подобная зависимость (3,0 и 8,05), которая, однако, не получила статистического подтверждения. Кроме того, в группе больных, леченных противопсихотическими лекарствами наблюдалось значимо большее дементивное поведение.

Выводы. Ингибиторы ацетилохолинэстеразы могут иметь положительное влияние на агрессивное поведение при болезни Альцгеймера и подобное при применении вальпроиновой кислоты, или противопсихотических лекарств.

L'effet de la pharmacothérapie des inhibiteurs d'acétylcholinestérase, d'acide valproïque, des antipsychotiques sur les comportements agressifs au cours de la maladie d'Alzheimer

Résumé

Objectif. Les comportements agressifs et impulsifs sont très fréquents au cours de la maladie d'Alzheimer. Sa thérapie est importante mais difficile.

Ce travail vise à déterminer l'effet de la pharmacothérapie sur les comportements agressifs en tenant compte de la dynamique du développement de cette maladie pendant la période d'observation. Pour mesurer l'effet on prend en considération les inhibiteurs d'acétylcholinestérase (IACHÉ), l'acide valproïque (VA) et les antipsychotiques.

Méthode. Pendant les deux ans on observait les résidents des centres d'action sociale avec le diagnostic possible de la maladie d'Alzheimer (d'après les critères NINCDS/ADRDA) du degré moyen et modéré (minimum 12 points de MMSE). Les comportements agressifs sont examinés avec Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) ; la sévérité de la démence avec ADAS – Cog. Les examens sont fait deux fois : au début de l'observation et après deux ans. On analyse aussi toutes les thérapies administrées.

Le groupe observé compte 71 personnes diagnostiquées « La maladie d'Alzheimer ; leur moyenne de l'âge – 77,10 (sd=8,39), leur niveau des troubles cognitifs d'après l'échelle ADAS-Cog =20,40 points (sd=5,24). Après deux ans le groupe examiné compte seulement 43 personnes.

Resultats. Dans le groupe de personnes suivant la thérapie d'IACHÉ on note l'accroissement plus lent des comportements agressifs et impulsifs que dans les autres groupes ; les différences entre le premier et le second examen, mesurées avec l'échelle CMAI, s'expriment, respectivement, par 2,76 et 9,09 points. On obtient les résultats analogues dans le groupe des patients traités de VA (1,0 et 8,65). Pour les antipsychotiques on note la pareille corrélation (3,0 et 8,65), pourtant elle n'est pas valable statistiquement, du plus dans ce groupe on observe la progression plus sévère de la démence.

Conclusion. Les IACHÉ peuvent influencer favorablement sur les comportements agressifs au cours de la maladie d'Alzheimer, il en est de même dans le cas de l'application de VA et des antipsychotiques.

Piśmiennictwo

1. Teri L, Rabins P, Whitehouse P, Berg L, Reisberg B, Sunderland T, Eichelman B, Phelps C. *Management of behavior disturbance in Alzheimer disease: current knowledge and future directions.* Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 1992; 6: 77–88.

2. Menon AS, Gruber-Baldini AL, Hebel JR, Kaup B, Loreck D, Itkin Zimmerman S, Burton L, German P, Magaziner J. *Relationship between aggressive behaviors and depression among nursing home residents with dementia*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2001; 16: 139–146.
3. Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. *Dementia and agitation in nursing home residents: how are they related?* Psychol. Aging 1990; 5: 3–8.
4. Beck C, Frank L, Chumbler NR, O’Sullivan P, Vogelpohl TS, Rasin J, Walls R, Baldwin B. *Correlates of disruptive behavior in severely cognitively impaired nursing home residents*. Gerontologist 1998; 38: 189–198.
5. Walsh JS, Welch HG, Larson EB. *Survival of outpatients with Alzheimer-type dementia*. Ann. Intern. Med. 1990; 113: 429–434.
6. Moritz DJ, Fox PJ, Luscombe FA, Kraemer HC. *Neurological and psychiatric predictors of mortality in patients with Alzheimer disease in California*. Arch. Neurol. 1997; 54: 878–885.
7. Swearer JM, Drachmann DA, O’Donnell BF, Mitchell AL. *Troublesome and disruptive behaviours in dementia – relationship to diagnosis and disease severity*. J. Am. Geriatric Soc. 1988; 76: 784–790.
8. Petry S, Cummings JL, Hill MA, Shapira J. *Personality alterations in dementia of the Alzheimer’s type*. Arch. Neurol. 1988; 45: 1187–1190.
9. Cohen-Mansfield J, Marx MS, Werner P. *Agitation in elderly persons: an integrative report of findings in a nursing home*. Int Psychogeriatr. 1992; 4 (supl. 2): 221–240.
10. Schreiner AS, Yamamoto E, Shiotani H. *Agitated behavior in elderly nursing home residents with dementia in Japan*. J. Gerontol Psychol. Sci. Soc. Sci. 2000; 55: 180–186.
11. Rosler M. *The efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioural symptoms of dementia*. IJCP 2002; 127 (supl): 20–36.
12. Herrmann N, Lanctôt KL, Lyla, Hon RK. *The role of norepinephrine in the behavioral and psychological symptoms of dementia*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2004; 16: 261–276.
13. Scarmeas N, Brandt J, Blacker D, Albert M, Hadjigeorgiou G, Dubois B, Devanand D, Honig L, Stern Y. *Disruptive behavior as a predictor in Alzheimer disease*. Arch. Neurol. 2007; 64: 1755–1761.
14. Cummings JL, Back C. *The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s disease*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 1998; 6 (supl): 64–78.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. *Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J. Psychiatr. Res. 1975; 12: 189–198.
16. Mc Khan G., Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. *Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health Services Task Force on Alzheimer’s disease*. Neurology 1984; 34: 939.
17. Hachinski VC. *Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly*. Lancet 1974; 2: 207–209.
18. Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. *A description of agitation in a nursing home*. J. Gerontol. 1989; 44: M77–M84.
19. Bidzan L, Bidzan M. *Ocena rzetelności i trafności polskiej wersji językowej skali pobudzenia Cohena-Mansfielda (The Cohen-Mansfield Agitation Inventory)*. Psychogeriatr. Pol. 2005; 2: 89–98.
20. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. *A new rating scale for Alzheimer’s disease*. Am. J. Psychiatry 1984; 141: 1356–1364.
21. Leber P. *FDA guidance on Alzheimer’s drug clinical utility assessments*. Washington: F DA; 1992.
22. Lanctôt KL, Herrmann N, Mazzotta P. *Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2001; 13: 5–21.

23. Redmond D. *Studies of the nucleus locus ceruleus in monkeys and hypothesis for neuropsychopharmacology*. W: Meltzer H. red. *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: RavenPress; 1987. s. 967–975.
24. Friedman JI, Adler DN, Davis KL. *The role of norepinephrine in the pathophysiology of cognitive disorders: potential applications to the treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia and Alzheimer's disease*. *Biol. Psychiatry* 1999; 46: 1243–1252.
25. Lindenmayer JP. *The pathophysiology of agitation*. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61 (supl. 14): 5–10.
26. Bianchi C, Spidalieri G, Guandalini P, Tanganelli S, Beani L. *Inhibition of acetylcholine outflow from guinea-pig cerebral cortex following locus coeruleus stimulation*. *Neurosci. Lett.* 1979; 14: 97–100.
27. Leng Y, Chuang DM. *Endogenous α -synuclein is potently induced by valproate and participates in the neuroprotection against glutamate excitotoxicity*. *J. Neurosci.* 2006; 26: 7502–7512.

Badanie nie było sponsorowane.

Adres: Leszek Bidzan
Klinika Psychiatrii Rozwojowej,
Zaburzeń Psychotycznych i Wiekii Podeszłego
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
80-282 Gdańsk, ul. Srebrniki 1

Otrzymano: 23.02.2011
Zrecenzowano: 10.02.2012
Otrzymano po poprawie: 27.03.2012
Przyjęto do druku: 20.04.2012
Adiustacja: L. Sz.