

## **Terapia zaburzeń behawioralnych i psychoz towarzyszących otępieniu**

### **The treatment of behavioral disturbances and psychosis associated with dementia**

Jeannie D. Lochhead<sup>1</sup>, Michele A. Nelson<sup>2</sup>, Gerald A. Maguire<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychiatry & Human Behavior, University of California, Irvine, Orange, CA

<sup>2</sup> Department of Psychiatry & Human Behavior, University of California, Irvine, Orange, CA

<sup>3</sup> UC Riverside School of Medicine

#### **Summary**

Behavioral disturbances and psychosis associated with dementia are becoming an increasingly common cause of morbidity in patients with dementia. Approximately 70% of individuals with dementia will experience agitation, and 75% will experience symptoms of psychosis such as delusions or hallucinations. The goal of this article is to review the pharmacologic treatment options for behavioral disturbances and psychosis associated with dementia. A literature review was conducted on PubMed/Medline using key words of “dementia” and “interventions.” The results were filtered for meta-analysis, clinical trials, and systematic reviews. The results were then reviewed. At this time, the most evidence exists for the use of a second generation antipsychotics (SGAs), but consideration should be given to their collective boxed warning of morbidity/mortality. The evidence for second line treatments are limited. There is limited evidence to support the use of first generation antipsychotics (FGAs), antidepressants, anticonvulsants, cognitive enhancers, and analgesics. Additional randomized control trials are needed to guide clinical decision making regarding the behavioral disturbances and psychosis associated with dementia.

**Słowa klucze:** otępienie, psychoza, zaburzenia zachowania

**Key words:** dementia, psychosis, behavioral disturbances

## Wstęp

Otępienie zostało opisane jako postępująca i nieodwracalna przyczyna spadku możliwości poznawczych. Dotyka ono w swej ostrej formie około 20% osób po 80. roku życia [1]. Jego etiologię można wiązać zarówno z procesami korowymi, jak i podkorowymi. Najczęstszą przyczyną otępienia korowego jest choroba Alzheimera, której zazwyczaj towarzyszy afazja i apraksja. Do otępień podkorowych zalicza się chorobę Parkinsona oraz chorobę Huntingtona, które częściej wiążą się z zaburzeniami ruchowymi. Wraz z postępującym starzeniem się społeczeństw otępienie staje się głównym obciążeniem dla służby zdrowia na całym świecie.

Zaburzenia behawioralne i psychozy współwystępujące z otępieniem są coraz powszechniejszą przyczyną chorobowości wśród pacjentów. Do zaburzeń behawioralnych zalicza się: zachowania agresywne, pobudzenie, włóczęgostwo, agresję słowną, wrogość, drażliwość i objawy psychotyczne. Mniej więcej 70% osób z diagnozą otępienia będzie odczuwać pobudzenie, a 75% doświadczy symptomów psychozy takich jak urojenia czy halucynacje [1]. Niestety, u zdecydowanej większości tych chorych rozwiną się zaburzenie zachowania lub psychoza. Nie istnieje jeden, szeroko akceptowany „złoty standard” farmakologicznego leczenia zaburzeń zachowania tego typu. Ich występowanie może powodować dyskomfort u chorego, być dla niego zagrażające, a także stanowić znaczące obciążenie dla osób sprawujących nad nim opiekę.

## Cel

Celem artykułu jest przegląd terapii farmakologicznych stosowanych w przypadku zaburzeń zachowania i psychoz towarzyszących otępieniu. Należy jednak pamiętać, że w pierwszej kolejności stosuje się w takich przypadkach interwencje nefarmakologiczne, które mogą przynieść pozytywne rezultaty [2]. Leczenie farmakologiczne należy wdrażać dopiero wtedy, gdy oddziaływania nefarmakologiczne pierwszego rzutu nie przyniosą pożądanego skutku. Obecnie nie ma zatwierdzonych przez FDA leków przepisywanych w przypadku zaburzeń behawioralnych i psychoz o podłożu otępiennym. Naszym zamiarem jest dokonanie przeglądu możliwych opcji leczenia tego typu zaburzeń, a także dyskusja nad ryzykiem i potencjalnymi korzyściami płynącymi z ich zastosowania.

## Metoda

Wyszukiwanie literatury przedmiotu zgromadzonej w bazie PubMed/Medicine zostało przeprowadzone przy użyciu słów „otępienie” oraz „interwencje”. Uzyskane wyniki zostały poddane selekcji. W jej drodze wyłoniono te artykuły, które były metaanalizami, próbami klinicznymi lub przeglądami systematycznymi i które dotyczyły wyłącznie leczenia farmakologicznego. Artykuły opisujące oddziaływania nefarmakologiczne nie były brane pod uwagę. Następnie przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie, którego celem było zebranie informacji odnoszących się do metod leczenia drugiego rzutu. Użyte w tym wyszukiwaniu hasła to: „gabapentyna”, „trazodon”,

„haloperidol”, „leki przeciwpadaczkowe”, „memantyna”, „prazosyna”, „inhibitory cholinesterazy” i „analgetyki”. Każde z nich było zestawione z hasłem „otępienie”. W dalszej kolejności dokonano przeglądu wyszukanych artykułów.

### Leki przeciwpsychotyczne II generacji

Leki przeciwpsychotyczne II generacji (Second Generation Antipsychotics – SGAs<sup>1</sup>) stosuje się w leczeniu zaburzeń behawioralnych i psychoz. Można ich używać do zmniejszania poziomu agresji i pobudzenia, halucynacji oraz urojeń [3]. Leki atypowe są przepisywane znacznie częściej niż leki I generacji z uwagi na mniejszą ilość niepożądanych skutków ubocznych, szczególnie tych związanych z układem ruchu. Jednak kwestia bezpieczeństwa i skuteczności ich stosowania pozostaje nadal otwarta. Istnieją sprzeczne dowody odnośnie do tego, czy korzyści przeważają nad ryzykiem w przypadku tych leków. W drodze wielu prób klinicznych ustalono, że stosowanie SGAs wiąże się z podwyższonym ryzykiem zgonu, udaru mózgu oraz objawów kardiologicznych [4]. W rezultacie wszystkie są oznaczone przez FDA jako szczególnie niebezpieczne z uwagi na zwiększone ryzyko zgonu (tzw. black box warning – przyp. red.).

W niedawnym badaniu obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania SGAs zostały potwierdzone w grupie pacjentów z diagnozą choroby Alzheimera. Badanie to było częścią projektu Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego „Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness – Alzheimer’s Disease” (CATIE-AD). Wieloośrodkowe (42 ośrodki badawcze) badanie metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo objęło ponad 400 pacjentów z diagnozą choroby Alzheimera, którym losowo przypisano przyjmowanie kwetiapiny, olanzapiny, risperidonu lub placebo. Wyniki badania wykazały, że skutki uboczne przewyższają korzyści płynące ze stosowania tych leków. Uczestnicy badania byli obserwowani przez kolejne 36 tygodni. Ostateczne pomiary dotyczyły czasu leczenia lub jego zaniechania oraz liczby pacjentów, u których nastąpiła poprawa mierzona za pomocą skali Clinical Global Impression of Change (CGIC). Osoby badane przyjmowały stosunkowo niewielkie dawki leków, aby uniknąć skutków ubocznych: olanzapina (średnia dawka 5,5 mg/dzień), kwetiapina (średnia dawka 56,6 mg/dzień), risperidon (średnia dawka 1,0 mg/dzień). U pacjentów, którym podawano SGAs, częściej występowały objawy takie jak sedacja, splątanie i przyrost wagi. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wynikach skali CGIC pomiędzy pacjentami leczonymi SGAs oraz tymi, którzy przyjmowali placebo [5].

Metaanaliza 18 randomizowanych prób klinicznych leczenia agresji w otępieniu przy użyciu SGAs [6] wykazała „skromne” efekty leczenia risperidonem, którego stosowanie w dawce 2 mg/dzień wiązało się ze spadkiem o 1,5 punktu (95% CI – 2,05 do – 0,95 punktu) na skali Behavioral Pathology in Alzheimer’s Disease. Randomizowane badanie z podwójnie ślepej próbą wykazało, że pacjenci chorujący na chorobę Alzheimera, u których występowała psychoza lub pobudzenie, mieli wyższe wskaźniki

1 W dalszej części artykułu będziemy posługiwać się tym skrótem w miejsce pełnej nazwy „leki przeciwpsychotyczne II generacji”.

nawrotu po przestawieniu ich na placebo (60%) w porównaniu z tymi, którzy kontynuowali przyjmowanie risperidonu (33%) [7].

Wieloośrodkowe, trwające sześć tygodni badanie z podwójnie ślepą próbą zostało przeprowadzone w domu opieki w grupie pacjentów z diagnozą choroby Alzheimera, u których występowały również zaburzenia zachowania lub psychoza. W badaniu porównano efekty działania placebo z ustaloną dawką olanzapiny. Mimo że małe dawki olanzapiny przynosiły pozytywny skutek, pociągała ona za sobą wyższe wskaźniki senności i zaburzenia chodu [8]. Dowody na poparcie tezy dotyczącej poprawy w zakresie agresywności wskutek zastosowania aripiprazolu są także ograniczone [9], podobnie jak literatura dotycząca długoterminowego leczenia zaburzeń zachowania innymi SGAs [10].

W świetle metaanalizy opublikowanej w JAMA SGAs są związane z całkowitym względnym ryzykiem zgonu wynoszącym 1,65 (95% CI 1,19–2,29;  $p = 0,003$ ), gdy wszystkie SGAs są brane pod uwagę [11]. Wynik ten został potwierdzony w kolejnym badaniu DART-AD, które dowiodło, że u pacjentów przyjmujących SGAs występuje większa śmiertelność [12]. Ich stosowanie zostało powiązane ze zwiększoną częstością delirium będącego wynikiem antycholinergicznego działania tych leków.

Wskazane jest, aby klinicyści uważnie monitorowali stan pacjentów z otępieniem przyjmujących SGAs pod kątem występowania skutków ubocznych. Jeśli to możliwe, ich stosowanie powinno być ograniczone do terapii krótkoterminowej. Jednak w przypadku pacjentów z nasilonymi zaburzeniami zachowania i psychozą należy starannie rozważyć ryzyko leczenia tych objawów, ponieważ nieleczona psychoza i pobudzenie wiążą się ze znaczącym pogorszeniu stanu zdrowia.

### Leki przeciwpsychotyczne I generacji

Leki przeciwpsychotyczne I generacji (First Generation Antipsychotics – FGAs<sup>2</sup>) były stosowane poza zaleceniami (off label) do leczenia objawów psychotycznych i pobudzenia towarzyszących otępieniu. W literaturze przedmiotu odnaleźć można artykuły opisujące randomizowane próby kliniczne, które wykazały poprawę w zakresie redukcji zachowań agresywnych u pacjentów leczonych haloperidolem [13]. Nowsze badania poruszyły zagadnienie związku FGAs ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności. Retrospektywne badanie kohortowe dowiodło, że haloperidol zwiększał 1,5 raza ryzyko zgonu w porównaniu z SGAs [14].

Kolejnym badaniem była wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna z podwójnie ślepą próbą porównująca elastycznie dawkowany haloperidol i risperidon. Badanie to wykazało poprawę w zakresie zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych w obu badanych grupach. Różnice dotyczące efektywności leczenia w obu grupach nie przekraczały progu istotności statystycznej. Co znaczące, stosowanie risperidonu pociągało za sobą mniej skutków ubocznych ze strony układu pozapiramidowego [15].

2 W dalszej części artykułu będziemy posługiwać się tym skrótem w miejsce pełnej nazwy „leki przeciwpsychotyczne I generacji”.

Istnieje wiele poważnych skutków ubocznych, które należy wziąć pod uwagę przy zleceniu FGAs w leczeniu zaburzeń zachowania o podłożu otępiennym. Leki te mogą prowadzić do dystonii, parkinsonizmu, wydłużenia odstępu QTc i późnych dyskinez. Obecne dowody wskazują na mniejszą skuteczność FGAs i zbliżone lub większe ryzyko śmierci w porównaniu z SGAs. W rezultacie klinicyści powinni rozważać FGAs jako leczenie drugiego rzutu w przypadku zaburzeń behawioralnych oraz psychotycznych w przebiegu otępienia [16].

### **Prazosyna**

Zaburzenia zachowania towarzyszące otępieniu mogą być częściowo złagodzone poprzez zwiększenie wrażliwości na wyrzut norepinefryny do ośrodkowego układu nerwowego. W chorobie Alzheimera występuje zwiększona gęstość postsynaptycznych receptorów alfa-1-adrenergicznych w korze przedczołowej, która wiąże się z zachowaniami agresywnymi [17]. Istnieje hipoteza, że antagonistyczne oddziaływanie na ten system może zredukować symptomy behawioralne wynikłe ze zmian otępiennych. Prazosyna jest antagonistą norepinefryny w mózgowych postsynaptycznych receptorach alfa-1-adrenergicznych, więc może być pomocna w leczeniu pobudzenia [18].

Skuteczność prazosyny w terapii pobudzenia i agresji u pacjentów z chorobą Alzheimera była sprawdzana w badaniu metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo w modelu równoległym. W badaniu wzięły udział 22 osoby. Średnia wieku osób badanych wynosiła 80,6 roku. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do przyjmowania prazosyny lub placebo. Dawka prazosyny, która wynosiła do 6 mg/dzień, była dobrze przez nich tolerowana i przyniosła efekt w postaci poprawy w zaburzeniach zachowania po ośmiu tygodniach stosowania. Poprawa mierzona była przy użyciu skal: Clinical Global Impression of Change (CGIC), Neuropsychiatric Inventory (NPI) oraz Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). W badaniu nie wzięli udziału pacjenci z przewlekłymi objawami psychotycznymi, takimi jak ideacja paranoidalna czy halucynacje słuchowe [19].

Prazosyna rzadko wykazuje właściwości sedatywne, które często wiążą się ze zwiększoną liczbą powikłań w populacji osób starszych. Klinicyści powinni dokładnie monitorować stan pacjentów pod kątem hipotensji ortostatycznej związanej z blokadą receptorów alfa-1-adrenergicznych. Osoby starsze należą do grupy podwyższonego ryzyka spadków ciśnienia tętniczego i powinny być obserwowane w trakcie przyjmowania prazosyny pod kątem każdego rodzaju hipotensji.

### **Gabapentyna**

Gabapentyna to lek przeciwpadaczkowy oddziałujący na układ GABA-ergiczny. Na podstawie hipotezy o tłumiącym agresję działaniu leków przeciwpadaczkowych zaproponowano ją jako potencjalne lekarstwo na zaburzenia behawioralne towarzyszące otępieniu [20].

W rezultacie otwartego studium porównawczego gabapentyna została powiązana ze zmniejszeniem częstości występowania zaburzeń zachowania [21]. W badaniu

wzięło udział 20 pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera, którzy przyjmowali gabapentynę przez 15 miesięcy. Dawka leku wyniosła do 300 mg trzy razy na dobę, a następnie była zwiększana w zależności od indywidualnego zapotrzebowania opartego na behawioralnej odpowiedzi na lek. Wykazano znaczącą poprawę w wynikach skal mierzących symptomy behawioralne i psychotyczne, takich jak NPI ( $p < 0,001$ ), Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI;  $p < 0,001$ ) i CBI ( $p < 0,001$ ) u uczestników badania. Wyniki te wskazują, że gabapentyna ma związek ze spadkiem ilości zaburzeń zachowania [21]. Do tej pory nie opublikowano randomizowanych prób klinicznych badających stosowanie gabapentyny w tej populacji pacjentów.

### Walproinian sodu

Uważa się, że walproinian sodu ma właściwości neuroprotektoryjne, takie jak zdolność do ograniczania uszkodzeń neuronalnych, aktywacja bcl-2 z obniżoną apoptozą, zwiększenie przeżywalności komórek oraz możliwą zdolność do redukcji występowania splątków neurofibrylarnych [22]. W związku z tym walproinian jest uważany za jedną z możliwości leczenia zaburzeń zachowania o podłożu otępiennym.

W niedawnych badaniach sprawdzano hipotezę, czy profilaktyczna terapia walproinianem może opóźnić czas pierwszego wystąpienia objawów psychiatrycznych u osób ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera [23]. Było to wieloosrodkowe, randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo. Wzięli w nim udział pacjenci chorujący na chorobę Alzheimera, u których nie doszło jeszcze do wystąpienia pierwszych objawów psychotycznych i pobudzenia. Uczestnicy badania zostali losowo przydzieleni do przyjmowania placebo lub walproinianu w dawce 10–12 mg/kg masy ciała. W badaniu mierzono czas do wystąpienia znaczących klinicznie objawów psychozy lub pobudzenia. U osób przyjmujących walproinian częściej występowały objawy takie jak niestabilny chód, tremor, biegunka, senność i osłabienie. Ponadto w badaniu MRI zaobserwowano u nich większe ubytki w hipokampie i objętości mózgu. Przyjmowanie walproinianu nie wpływało na opóźnienie wystąpienia objawów behawioralnych i psychotycznych [23].

Mniejsze próby kliniczne z grupą kontrolną placebo przyniosły natomiast ograniczone dowody na związek terapii walproinianem ze spadkiem zaburzeń zachowania [24, 25]. Z uwagi na ograniczoną ilość dowodów na skuteczność walproinianu konieczne są w tym zakresie dalsze badania, a lek ten należy brać pod uwagę wyłącznie jako leczenie drugiego rzutu [26].

### Leki przeciwdepresyjne

Istnieje mało dowodów przemawiających za stosowaniem antydepresantów w leczeniu zaburzeń behawioralnych związanych z procesem otępiennym. Racjonalne uzasadnienie dla podawania w tym przypadku leków przeciwdepresyjnych pochodzi z badań sugerujących, że deficyty serotoniny w chorobie Alzheimera są powiązane z agresją, zakłóceniami snu, depresją oraz objawami psychotycznymi [27]. Pacjenci z otępieniem często prezentują także znaczące splątanie, któremu towarzyszy lek



poprzedzający wybuch zaburzeń behawioralnych, który może być podatny na anksjolityczne działanie antydepresantów.

Spośród leków przeciwdepresyjnych najlepiej udowodnione działanie – w głównej mierze w leczeniu pobudzenia – ma citalopram. Badanie „The Citalopram for Agitation in Alzheimer Disease Study” (CitAD) to zrandomizowana, podwójnie ślepa próba z grupą kontrolną placebo w modelu równoległym, w której wzięło udział 186 pacjentów. Uczestnicy badania byli poddani albo oddziaływaniom psychospołecznym i przyjmowali citalopram lub placebo przez dziewięć tygodni. Początkowa dawka leku wynosiła 10 mg na dobę i w trakcie badania wzrosła do maksymalnie 30 mg. U osób, które przyjmowały citalopram, zaobserwowano znaczącą poprawę w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo. Różnica ta mierzona była na 18-punktowej podskali pobudzenia w skali Neurobehavioral Rating Scale oraz skali Alzheimer Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change [28].

W innym, niewielkim badaniu porównywano działanie citalopramu i placebo. Wyniki badania wskazały na większą skuteczność citalopramu w zmniejszaniu poziomu pobudzenia. Porównano także citalopram z placebo i perfenazyną, stwierdzając, że citalopram związany był ze znacząco większą poprawą w ogólnym wyniku skali neurobehawioralnej i skali pobudzenia [29]. Inne badanie porównujące działanie citalopramu i risperidonu wykazało podobne efekty obu leków z zakresie redukcji pobudzenia [30]. Dowody przemawiające za stosowaniem selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny w leczeniu zaburzeń zachowania są ograniczone, ponieważ większość uczestników badań była do nich rekrutowana bez względu na występującą u nich pierwotnie depresję. Co istotne, klinicyści muszą brać pod uwagę ryzyko niepożądanych skutków ubocznych ze strony układu krwionośnego oraz zaburzeń poznawczych przy stosowaniu citalopramu.

Przeprowadzono również randomizowaną próbę badającą użycie trazodonu, który okazał się skuteczny [31]. Jednak to porównanie trazodonu i haloperidolu w leczeniu pobudzenia u pacjentów z otępieniem w badaniu z podwójnie ślepą próbą nie wykazało istotnych różnic w poprawie między dwiema grupami badanych [31]. Poprawa była mierzona za pomocą kwestionariusza Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) i skali CGI. Dane te są jednak niewystarczające, a niektóre badania sugerowały, że trazodon nie jest skuteczniejszy niż placebo [32]. Należy podkreślić, że do skutków ubocznych trazodonu zalicza się ospałość, hipotensję ortostatyczną i sedację, które powinny być ściśle monitorowane w populacji osób starszych.

### Leki prokognitywne

Struktury korowe układu limbicznego odpowiedzialne za regulację emocjonalną posiadają wiele neuronów cholinergiczných, a w chorobie Alzheimera dochodzi do deficytów cholinergiczných w tych obszarach [33]. Na tej podstawie w leczeniu zaburzeń zachowania w przebiegu otępienia stosuje się inhibitory cholinesterazy. Wieloośrodkowa, randomizowana ślepa próba kliniczna nie wykazała jednak istotnych różnic między placebo a donepezilem mierzonych za pomocą Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) [34]. Na poparcie tej tezy istnieją jedynie wyniki niewielkich badań, takich

jak badanie oceniające wpływ odstawienia donepezylu, w wyniku którego następowało wzmożone pobudzenie [35].

Memantyna jest antagonistą receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), który ogranicza dysfunkcję glutaminergiczną. Badanie „The Memantine for Agitation in Alzheimer’s Dementia” nie wykazało różnic między uczestnikami przyjmującymi placebo i tymi, którzy przyjmowali memantynę. Metaanaliza obejmująca randomizowane badania z podwójnie ślełą próbą w modelu równoległym wykazała poprawę wyników w skali Neuropsychiatric Inventory (NPI) u pacjentów przyjmujących memantynę w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali placebo [36]. Jako ograniczenie przytaczanej metaanalizy trzeba jednak wskazać, że obejmowała ona wyłącznie badania nad pacjentami, u których nie występowały nasilone zaburzenia behawioralne. Dodatkowe badania wykazały, że memantyna jest związana z poprawą w zakresie zachowań agresywnych oraz drażliwości [37, 38]. Istnieje konieczność kolejnych badań, aby móc właściwie ocenić wartość kliniczną stosowania leków prokognitywnych w terapii zaburzeń zachowania towarzyszących otępieniu.

### **Analgetyki**

Istnieje ograniczona ilość dowodów na potwierdzenie związku profilaktycznego stosowania analgetyków i poprawy w zakresie zaburzeń zachowania. Istnieje hipoteza, że nieleczony ból prowadzi do pobudzenia, a starzenie się jest związane z częstszym występowaniem dolegliwości bólowych, na przykład artretyzmu. Randomizowane badanie w układzie naprzemiennym, z podwójnie ślełą próbą i z grupą kontrolną przyjmującą placebo, miało na celu zbadanie efektu acetaminofenu na zachowanie pacjentów z diagnozą otępienia [39]. W badaniu porównano efekty działania acetaminofenu (3 000 mg/dzień) i placebo. Okazało się, że uczestnicy przyjmujący acetaminofen byli w stanie lepiej zadbać o siebie i angażowali się w codzienne aktywności, co zostało udowodnione w pomiarze z zastosowaniem Dementia Care Mapping. Różnice nie występowały jednak, gdy oceny dokonano za pomocą kwestionariusza Cohen-Mansfield Agitation Inventory. Dotychczasowe dane są niewystarczające, ale sugerują, że klinicyści powinni skupić się na alternatywnych sposobach oceny bólu z uwagi na to, że metoda samoopisu w przypadku pacjentów z diagnozą otępienia ma ograniczenia, a ból może przyczyniać się do występowania zaburzeń behawioralnych [40].

### **Wnioski**

Zaburzenia zachowania i zaburzenia psychiatryczne towarzyszące otępieniu często prowadzą do obniżenia poziomu jakości życia, zwiększonej śmiertelności, gorszego rokowania, wcześniejszego umieszczenia chorych w domu opieki oraz częstszego korzystania z usług placówek służby zdrowia [41–43]. Terapia pierwszego rzutu obejmuje opracowanie wszechstronnego planu działania odpowiadającego na potrzeby pacjenta i jego opiekunów. Kluczowe są modyfikacja czynników środowiskowych, które mogą przyczyniać się do występowania zaburzeń zachowania, oraz zwiększanie kompetencji osób sprawujących opiekę nad chorymi.



Interwencje farmakologiczne są źródłem kontrowersji z uwagi na ograniczone dowody i towarzyszące im znaczne ryzyko. Farmakoterapia powinna być brana pod uwagę, kiedy leczenie pierwszego rzutu nie przynosi pożądanych efektów, objawy są dotkliwe i/lub zachowania stanowią zagrożenie dla pacjenta czy osób trzecich. Obecnie większość dostępnych danych przemawia za stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych [44]. Użycie tych leków powinno być poprzedzone dogłębną analizą możliwego ryzyka i korzyści zarówno dla pacjenta, jak i jego opiekunów. Leczenie powinno być nakierowane na stosowanie jak najmniejszych dawek leków i klinicyści powinni stopniowo ograniczać dawkę wraz z obserwowaną poprawą. Nie mamy obecnie wystarczających dowodów przemawiających za stosowaniem leków przeciwpsychotycznych I generacji, leków prokognitywnych, antydepresantów, leków przeciwpadaczkowych i analgetyków w leczeniu omawianych zaburzeń. Istnieje potrzeba kolejnych randomizowanych badań kontrolnych, aby sformułować wskazówki przydatne klinicystom w procesie podejmowania decyzji dotyczących terapii zaburzeń behawioralnych i psychoz towarzyszących otępieniu.

### Piśmiennictwo

1. Sadock BJ, Kaplan VA. *Kaplan and Sadock's Concise Textbook of Clinical Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2008.
2. Ballard C, Corbett A. *Agitation and aggression in people with Alzheimer's disease*. *Curr. Opin. Psychiatry* 2013; 26(3): 252–259.
3. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG. i wsp. *Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial*. *Am. J. Psychiatry* 2008; 165(7): 844–854.
4. Pratt N, Roughhead EE, Salter A, Ryan P. *Choice of observational study design impacts on measurement of antipsychotic risks in the elderly: a systematic review*. *BMC Med. Res. Methodol.* 2012; 12: 72.
5. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS. i wsp. *Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease*. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(15): 1525–1538.
6. Ballard C, Howard R. *Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm*. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7(6):492-500.
7. 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.
8. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN. i wsp. *Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo – controlled trial*. *The HGEU Study Group*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57(10): 968–976.
9. 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* 2006; 14(3): 191–210.

10. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. *Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group.* J. Clin. Psychiatry 1999; 60(2): 107–115.
11. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. *Risk of death with atypical antipsychotics drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.* JAMA 2012; 294(15): 1934–1943.
12. 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; 353(22): 2335–2341.
13. Loneragan E, Luxenberg J, Colford J. *Haloperidol for agitation in dementia.* Cochrane Database Syst. Rev. 2002; (2): CD002852.
14. 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: 71–79.
15. Chan WC, Lam LC, Choy CN, Leung VP, Li SW, Chiu HF. *A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients.* Int. J. Geriatr. Psychiatry 2001; 16(12): 1156–1162.
16. Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu JH, Ewing B. i wsp. *Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis.* JAMA 2011; 28; 306(12): 1359–1369.
17. Sharp SI, Ballard CG, Chen CP, Francis PT. *Aggressive behavior and neuroleptic medication are associated with increased number of alpha1-adrenoceptors in patients with Alzheimer disease.* Am. J. Geriatr. Psychiatry 2007; 15(5): 435–437.
18. Gannon M, Che P, Chen Y, Jiao K, Roberson ED, Wang Q. *Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease.* Front. Neurosci. 2015; 9: 220. doi: 10.3389/fnins.2015.00220.
19. Wang LY, Shofer JB, Rohde K, Hart KL, Hoff DJ, McFall YH. i wsp. *Prazosin for the treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease with agitation and aggression.* Am. J. Geriatr. Psychiatry 2009; 17(9): 744–751.
20. Hawkins JW, Tinklenberg JR, Sheikh JI, Peyser CE, Yesavage JA. *A retrospective chart review of gabapentin for the treatment of aggressive and agitated behavior in patients with dementias.* Am. J. Geriatr. Psychiatry 2000; 8(3): 221–225.
21. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. *Gabapentin for the treatment of behavioural alterations in dementia: preliminary 15-month investigation.* Drugs Aging 2003; 20(14): 1035–1040.
22. Mark RJ, Ashford JW, Goodman Y, Mattson MP. *Anticonvulsants attenuate amyloid beta-peptide neurotoxicity, Ca<sup>2+</sup> deregulation, and cytoskeletal pathology.* Neurobiol. Aging 1995; 16(2): 187–198.
23. Tariot PN, Schneider LS, Cummings J, Thomas RG, Raman R, Jakimovich LJ. i wsp. *Chronic divalproex sodium to attenuate agitation and clinical progression of Alzheimer disease.* Arch. Gen. Psychiatry 2011; 68(8): 853–861.
24. APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias, Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS. i wsp. *American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition.* Am. J. Psychiatry 2007; 164(12 suppl.): 5–56.
25. 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(1): 58–66.

26. 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(6): 579–585.
27. Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, Pollock BG, Mathis CA, Moore RY. i wsp. *Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging*. Neuropsychopharmacology 1998; 18(6): 407–430.
28. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z. i wsp. *Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial*. JAMA 2014; 311(7): 682–691.
29. 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(3): 460–465.
30. 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(11): 942–952.
31. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. *A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 1997; 5(1): 60–69.
32. Teri L, Logsdon RG, Peskind E, Raskind M, Weiner MF, Tractenberg RE. i wsp. *Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial*. Neurology 2000; 55(9): 1271–1278.
33. Cummings JL. *Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds*. Am. J. Psychiatry 2000; 157(1): 4–15.
34. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R. i wsp. *Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease*. N. Engl. J. Med. 2007; 357(14): 1382–1392.
35. 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(2): 214–219.
36. 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.
37. 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.
38. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. *Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies*. J. Clin. Psychiatry 2008; 69(3): 341–348.
39. Chibnall JT, Tait RC, Harman B, Luebbert RA. *Effect of acetaminophen on behavior, well-being, and psychotropic medication use in nursing home residents with moderate-to-severe dementia*. J. Am. Geriatr. Soc. 2005; 53(11): 1921–1929.
40. Horgas AL, Elliott AF. *Pain assessment and management in persons with dementia*. Nurs. Clin. North Am. 2004; 39(3): 593–606.
41. Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L. i wsp. *ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia*. Neuropsychopharmacology 2008; 33(5): 957–970.

42. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. *Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence*. JAMA 2005; 293(5): 596–608.
43. Murman DL, Chen Q, Powell MC, Kuo SB, Bradley CJ, Colenda CC. *The incremental direct costs associated with behavioral symptoms in AD*. Neurology 2002; 59(11): 1721–1729.
44. Salzman C, Jeste DV, Meyer RE, Cohen-Mansfield J, Cummings J, Grossberg GT. i wsp. *Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy*. J. Clin. Psychiatry 2008; 69(6): 889–898.

Tłumaczenie: Katarzyna Cyranka

Adres: Jeannie D. Lochhead, MD  
Psychiatry Resident  
Department of Psychiatry & Human Behavior  
University of California, Irvine  
Orange, CA

Otrzymano: 30.11.2015  
Zrecenzowano: 5.12.2015  
Przyjęto do druku: 6.12.2015