

Praca oryginalna
Original paper

ALINA BORKOWSKA¹, MARTA TOMASZEWSKA¹, MONIKA WILKOŚĆ¹,
ANDRZEJ CICHOSZ², WIKTOR DRÓŹDŹ¹, JANUSZ RYBAKOWSKI³

**Korzystne efekty dodania walproinianu do leczenia donepezilem
w chorobie Alzheimera – doniesienie wstępne**

*Beneficial effects of valproate addition to donepezil treatment
in Alzheimer's disease*

¹Zakład Neuropsychologii Klinicznej Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum
w Bydgoszczy

²Poradnia Neurologiczna Szpitala Uniwersyteckiego, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium
Medicum w Bydgoszczy

³Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

STRESZCZENIE

Cel pracy: celem niniejszej pracy była ocena wpływu dodania preparatu walproinianu (Depakine-chronon) (walproinian sodu + kwas walproinowy) do leczenia donepezilem na różne aspekty stanu psychicznego i funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera.

Metody: w badaniu uczestniczyło 41 pacjentów z chorobą Alzheimera (24 mężczyzn i 17 kobiet), w wieku 50-90 (średnio 71 ± 11) lat. Pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do dwóch grup: grupy I – 21 pacjentów kontynuujących dotychczasowe leczenie donepezilem oraz do grupy II – 20 pacjentów przyjmujących donepezil i sól kwasu walproinowego (Depakine), w dawce do 600 mg/dobę.

Wyniki: wyniki wstępne w skalach psychometrycznych przed dokonaniem randomizacji nie różniły się w obu grupach. Natomiast po trzech miesiącach leczenia w grupie otrzymującej donepezil z walproinianem wykazano istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresji mierzonej Skalą Depresji Cornell (CDS) oraz różnorodnych zaburzeń zachowania mierzonych Skalą Zaburzeń Zachowania (DBDS). Wyniki wstępne w testach neuropsychologicznych przed dokonaniem randomizacji nie różniły się w obu grupach, poza testem zegara, którego wykonanie było gorsze w grupie donepezilu z walproinianem. Nie stwierdzono również istotnych różnic pomiędzy tymi grupami po 3. dalszych miesiącach leczenia. Osoby leczone donepezilem z walproinianem, u których obserwowano większą poprawę w skali DBDS uzyskały istotnie lepsze wyniki w skali Mini-Mental State Examination, Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) i w teście fluencji słownej.

Wnioski: wyniki niniejszej pracy wskazują, że dodanie małych dawek walproinianu do leczenia donepezilem u pacjentów z chorobą Alzheimera może przynieść istotne korzyści terapeutyczne.

SUMMARY

Aim: the aim of this paper was an assessment of the effect of addition of valproate (Depakine-chronon) (sodium valproate + valproic acid) to donepezil treatment on various aspects of mental state and cognitive functions in patients with Alzheimer's disease.

Methods: forty-one patients with Alzheimer's disease (24 male, 17 female), aged 50-90 (mean 71 ± 11) years participated in the study. Patients were randomly allocated to two groups: group I – 21 patients, continuing previous treatment with donepezil, and group II – 20 patients receiving donepezil and valproate (Depakine) in dose up to 600 mg/day.

Results: before randomization, initial results of psychometric scales were not different in both groups. After three-month treatment, a significant reduction of depressive symptoms, measured with Cornell Scale for Depression in Dementia, and various behavioral disturbances, measured with Dementia Behavior Disturbance Scale (DBDS) was

shown in the group treated with donepezil and valproate. Initial results of neuropsychological tests before randomization were not different in both groups except for the Clock Drawing Test, worse in donepezil and valproate group. Any significant differences between these groups were also not shown after three-month treatment. Patients treated with donepezil plus valproate who had better improvement in DBDS scale obtained also better results on Mini-Mental State Examination, Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) and the Word Fluency Test.

Conclusions: the results of this paper show that the addition of low doses of valproate to donepezil treatment may bring about significant therapeutic benefits.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, walproinian, depresja, funkcje poznawcze, zaburzenia behawioralne

Key words: Alzheimer's disease, valproate, depression, cognitive functions, behavioral disturbances.

WSTĘP

Kwas walproinowy i jego pochodne używane są w leczeniu padaczki od początku lat 60. Niedługo potem pojawiły się pierwsze doniesienia autorów francuskich dotyczące działania przeciwniakalnego i zapobiegania przez amid kwasu walproinowego nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (18, 19). Szerokie badania kliniczne dotyczące normotymicznego efektu amidu kwasu walproinowego przeprowadzono w latach 80. w II Klinice Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii pod kierownictwem prof. Pużyńskiego (24). W latach 90. w USA w badaniach z użyciem diwalproianu (divalproex) stanowiącego równomolarnie połączenie kwasu walproinowego i walproinianu sodu stwierdzono istotne działanie terapeutyczne tego leku w stanach maniakalnych oraz działanie profilaktyczne w chorobie afektywnej dwubiegunowej (8, 6, 7). Prace eksperymentalne ostatnich lat wskazują natomiast na korzystne działanie walproinianów na procesy plastyczności neuronalnej, co może stanowić jeden z mechanizmów ich działania normotymicznego, ale również daje nadzieję na wykorzystanie ich w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych (17).

W obrazie klinicznym choroby Alzheimera dominują zaburzenia funkcji poznawczych. U większości chorych towarzyszą im jednak liczne inne zaburzenia psychiczne (m.in. depresja) oraz zaburzenia zachowania. W farmakologicznym leczeniu choroby Alzheimera najbardziej powszechnie stosowane są leki wpływające na układ cholinergiczny, a zwłaszcza inhibitory acetylocholinoesterazy. Jednym z najczęściej używanych leków z tej grupy jest donepezil. Wywiera on korzystny wpływ na wiele obszarów funkcji poznawczych, a efekt ten może utrzymywać się nawet w trakcie długoterminowego leczenia (4). W badaniu przeprowadzonym u 565 pacjentów wykazano jego korzystne działanie na funkcje poznawcze po 2 latach, nie stwierdzono też istotnej różnicy z placebo w zakresie objawów ubocznych (1).

Zaburzenia zachowania u pacjentów z chorobą Alzheimera stanowią istotny problem terapeutyczny oraz opiekuńczy. Należą one do bardzo niejednorodnej grupy tzw. „niekognitywnych i psychologicznych zaburzeń” i obejmują objawy psychotyczne, zachowania impulsywne i agresywne, zaburzenia afektywne – szczególnie depresyjne, lękowe, euforyczne, apatyczne, drażliwość, labilność emocjonalną, zaburzenia motoryczne, a zaburzenia te, zwłaszcza zachowania agresywne związane są z innymi objawami choroby, jak stopień uszkodzenia mózgu, głębokość zaburzeń poznawczych, zaburzeń komunikacji werbalnej, czy objawów psychotycznych (13).

Obok terapii padaczki i chorób afektywnych, od ponad 10 lat podejmowane są próby stosowania walproinianów w leczeniu zaburzeń zachowania o charakterze pobudzenia i agresji u chorych z zespołami otępiennymi, głównie w chorobie Alzheimera (20). Wyniki ostatnich badań kontrolowanych w tym zakresie, wykonanych na dużej liczbie chorych są jednak niejednoznaczne (31, 37).

Autorzy niniejszej pracy wysunęli hipotezę, że biorąc pod uwagę własności normotymiczne i neuroprotektoryjne walproinianów, leki te mogłyby wzmacniać i poszerzać efekt terapeutyczny inhibitorów acetylocholinesterazy u pacjentów z chorobą Alzheimera. Celem niniejszej pracy była ocena wpływu dodania preparatu walproinianu (Depakine-chronon) (walproinian sodu + kwas walproinowy) do leczenia donepezilem na różne aspekty stanu psychicznego i funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera.

METODY

W badaniu uczestniczyło 41 pacjentów z chorobą Alzheimera (24 mężczyzn i 17 kobiet), w wieku 50-90 (średnio 71 ± 11) lat. Rozpoznanie postawiono zgodnie z kryteriami klasyfikacji ICD-10. Czas

trwania choroby wynosił 1-5 (średnio $2,4 \pm 1,0$) lat. Wszyscy chorzy leczeni byli donepezilem w dawce 5-10 mg/dobę, (średnio 9 ± 2 mg/dobę) od co najmniej 3 miesięcy (3-6 miesięcy, średnio $4,5 \pm 2,0$).

Po trzech miesiącach leczenia donepezilem pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do dwóch grup: grupy I – 21 pacjentów kontynuujących dotychczasowe leczenie donepezilem oraz do grupy II, do której przydzielono 20 pacjentów przyjmujących donepezil i sól kwasu walproinowego (Depakine). Początkowa dawka dobową walproinianu sodu wynosiła 300 mg, następnie w ciągu miesiąca zwiększono ją do 600 mg/dobę. Poziom kwasu walproinowego w surowicy krwi badany po miesiącu stosowania leku wynosił $16,8-64,2$ (średnio $38,5 \pm 12,1$) $\mu\text{g/ml}$. U wszystkich chorych przed rozpoczęciem i po trzech miesiącach leczenia wykonywano także badanie obrazu morfologicznego krwi oraz transaminaz (ASPAT i ALAT).

Ocenę psychometryczną wykonano przy zastosowaniu następujących skal:

1) Skali Oceny Depresji Cornell (Cornell Scale for Depression in Dementia -CSD), mierzącej nasilenie objawów depresyjnych (2). Skala ta ocenia zaburzenia depresyjne w pięciu wymiarach: a) nastroju (lęk, smutek, utrata reaktywności, niemożność cieszenia się), b) zaburzeń zachowania (agitacji, spowolnienia, licznych skarg somatycznych, utrata zainteresowań), c) objawów somatycznych (jak utrata apetytu, masy ciała, energii), d) zachowań cyklicznych (gorsze samopoczucie rano, zaburzenia snu, wybudzenie w nocy i ranne budzenie) oraz e) zaburzeń myślenia (zachowania samobójcze, gorsza samoocena, nastawienia pesymistyczne, zaburzenia psychotyczne związane z nastrojem).

2) Skali Dementia Behavior Disturbance Scale (DBDS), służącej do oceny nasilenia zaburzeń behawioralnych (3). Jest to 28 punktowa skala oceniająca różne zaburzenia zachowania: powtarzanie tych samych treści i zachowań, apatię i utratę zainteresowań otoczeniem, zmiany w aktywności dziennej, błądzenie w nocy, nieadekwatne zachowania emocjonalne, pobudzenie ruchowe, uciekanie, agresję, niszczenie ubrań, obnażanie się itp.

3) Skali ADL (Activities of Daily Living) służącej do oceny aktywności w ciągu dnia u osób z chorobą Alzheimera (32). Skala ta służy do oceny zdolności do wykonywania codziennych czynności, takich jak: czynności higieniczne, ubieranie, poruszanie się po mieszkaniu, przygotowanie herbaty, korzystanie z windy itp.

Oceny funkcji poznawczych dokonano za pomocą następujących testów:

1) Testu MMSE (Mini Mental State Examination – MMSE) do oceny ogólnej sprawności poznawczych. Na jej podstawie ocenia się orientację, pamięć bezpośrednią (zapamiętywanie słów), uwagę i liczenie, przypominanie wcześniej wyuczonych słów, zdolności językowe (nazywanie przedmiotów, spełnianie polecenia), zdolność formułowania i pisania zdania oraz kopiowania figury (12).

2) Skali ADAS-cog (Alzheimer Disease Assessment Scale) do oceny nasilenia cech otępienia (26). Skala ta składa się z 12 podtestów badających różne sprawności poznawcze: zapamiętywanie i odtwarzanie słów, nazywanie palców ręki i przedmiotów, wykonywanie poleceń, praktyki konstrukcyjnej (przerysowywanie figur) i praktyki ideacyjnej (umiejętność wykonania czynności niezbędnych do wysłania listu), orientacji w czasie, rozpoznawania wcześniej przeczytanych słów, zapamiętywanie polecenia, a także ocena kliniczna komunikatywności mowy, zdolności aktualizacji słów w wypowiedziach spontanicznych, zdolność rozumienia mowy i koncentracji uwagi.

3) Testu Fluencji Słownej – wersji literowej (FAS), służącego do oceny sprawności werbalnych (33). Jest on używany do diagnostyki fluencji słownej u osób z uszkodzeniem mózgu. W stosowanej wersji zadaniem osoby badanej jest jak najszybsze wypowiedzenie słów należących do kategorii literowej – rozpoczynających się na litery F, A, S (5).

4) Testu Powtarzania Cyfr wspak – jednego z podtestów Testu Inteligencji WAIS-R. Test powtarzania cyfr składa się z dwóch części: pierwszej, oceniającej pojemność pamięci bezpośredniej – polegającej na powtórzeniu określonej liczby cyfr i użytej w niniejszym badaniu części II polegającej na odtwarzaniu podanych cyfr w odwrotnej kolejności. Ta część wymaga zdolności utrzymania w pamięci cyfr oraz manipulowania nimi, czyli zaangażowania werbalnej pamięci operacyjnej (39).

5) Testu Rysowania Zegara służącego do oceny funkcji wzrokowo-przestrzennych i konstrukcyjnych. Wykonanie tego testu związane jest ze sprawnością funkcji okolic czołowo-skroniowo-potylicznych mózgu, jest on standardowo używany do oceny nasilenia otępienia (34, 9).

Ocenę psychometryczną oraz neuropsychologiczną wykonano po trzech miesiącach leczenia donepezilem (ocena wstępna) oraz po trzech miesiącach leczenia stosowanego w grupach randomizowanych: I grupie kontynuującej leczenie donepezilem i w grupie II leczonej donepezilem i walproinianem.

Oceny statystycznej dokonano przy użyciu testów nieparametrycznych. Do oceny charakteru

zmiennych wykorzystano test Shapiro-Wilk, wyniki zmiennych oceniano testem ANOVA, istotność różnic pomiędzy grupami oceniano przy pomocy testu U-Manna Whitneya, zaś korelacje testem R-Spearmana.

WYNIKI

Stosowane dawki soli kwasu walproinowego były dobrze tolerowane przez pacjentów. Zarówno w okresie włączenia dawki początkowej 300 mg/dobę, jak też po włączeniu dawki 600 mg/dobę nie stwierdzono istotnych objawów niepożądanych. Nie stwierdzono również odchyłeń po trzech miesiącach leczenia w zakresie morfologii krwi oraz transaminaz.

W tabeli 1. przedstawiono wyniki testów psychometrycznych po trzech miesiącach leczenia donepezilem oraz po trzech kolejnych miesiącach leczenia w grupach randomizowanych.

Jak wynika z tabeli 1., wyniki wstępne w skalach psychometrycznych przed dokonaniem randomizacji nie różniły się w obu grupach. Natomiast po trzech miesiącach leczenia w grupie otrzymującej donepezil z walproinianem wykazano istotne

zmniejszenie nasilenia objawów depresji mierzonej skalą CDS oraz różnorodnych zaburzeń zachowania mierzonych skalą DBDS. Po trzech miesiącach leczenia nasilenie zaburzeń zachowania w skali DBDS było istotnie niższe w grupie chorych przyjmujących leczenie kombinowane – donepezil+walproinian, w porównaniu z grupą leczoną donepezilem jako monoterapia.

W tabeli 2. przedstawiono wyniki w testach oceniających funkcje poznawcze: wstępne po trzech miesiącach leczenia donepezilem oraz po trzech miesiącach leczenia stosowanego w obu randomizowanych grupach

Wyniki wstępne w testach neuropsychologicznych przed dokonaniem randomizacji nie różniły się w obu grupach, poza testem zegara, którego wykonanie było gorsze w grupie donepezilu z walproinianem. Nie stwierdzono również istotnych różnic pomiędzy tymi grupami po 3 dalszych miesiącach leczenia.

W tabeli 3. przedstawiono współczynniki korelacji pomiędzy poprawą objawów depresji w skali CDS oraz w skali zaburzeń zachowania DBDS, a wynikami testów neuropsychologicznych u osób badanych po trzech miesiącach leczenia donepezilem z walproinianem.

Tabela 1. Wyniki uzyskane w skalach psychometrycznych przez badanych chorych po trzech miesiącach leczenia donepezilem oraz po dalszych trzech miesiącach leczenia w grupach randomizowanych. Średnie \pm SD

	Donepezil+walproinian N=20		Donepezil N=21	
	Badanie I	Badanie II	Badanie I	Badanie II
Skala Depresji Cornell (CDS)	13,1 + 7,1	9,6 + 6,7*	13,1 + 6,8	12,1 + 7,9
Skala Zaburzeń Zachowania (DBDS)	20,0 + 7,0	13,8 + 5,4**	20,9 + 16,3	23,1 + 15,0 #
Skala Aktywności Diennej (ADL)	5,6 + 1,1	5,5 + 0,9	5,4 + 0,8	5,4 + 0,8

Różnica pomiędzy badaniem I i II istotna * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Różnica między grupą donepezilu, a donepezilu z walproinianem istotna # $p < 0,05$, test U-Manna Whitneya

Tabela 2. Wyniki w testach oceniających funkcje poznawcze uzyskane przez badanych chorych po trzech miesiącach leczenia donepezilem oraz po trzech miesiącach leczenia stosowanego w obu randomizowanych grupach

	Donepezil+walproinian N=20		Donepezil N=21	
	Badanie I	Badanie II	Badanie I	Badanie II
MMSE	21,8 \pm 4,4	21,0 \pm 6,0	21,9 \pm 4,7	21,7 \pm 5,4
ADAS-cog	26,9 \pm 8,5	26,7 \pm 9,5	21,9 \pm 8,4	23,1 \pm 8,4
Test Zegara	3,3 \pm 2,3	2,9 \pm 2,4	4,9 \pm 2,1#	4,0 \pm 2,8
Test Fluencji Słownej	14,1 \pm 8,1	13,3 \pm 7,6	15,8 \pm 12,4	15,1 \pm 8,9
Test Powtarzania Cyfr –wspak	2,8 \pm 1,3	2,7 \pm 1,7	3,3 \pm 1,6	3,1 \pm 1,4

Brak różnic pomiędzy badaniem I i badaniem II

Istotna różnica pomiędzy grupą donepezilu, a donepezilu z walproinianem przed randomizacją # $p < 0,05$

Tabela 3. Korelacje pomiędzy stopniem poprawy w skalach Depresji Cornell (CDS) i skali Zaburzeń Zachowania (DBDS), a wynikami testów neuropsychologicznych po 3 miesiącach leczenia w grupie walproinianu z donepezilem

R-Spearmana	Donepezil+ walproinian N=20	
	Skala CDS	Skala DBDS
MMSE	0,14	0,46*
ADAS-cog	0,34	0,49*
Test Fluencji Słownej	0,11	0,63*
Test Zegara	0,07	0,17
Test Powtarzania cyfr	0,00	0,25

* korelacja istotna, $p < 0.05$

Jak wynika z tabeli 3. poprawa w zakresie objawów depresji nie korelowała z wykonaniem testów neuropsychologicznych u badanych chorych. Natomiast osoby leczone donepezilem z walproinianem, u których stwierdzono większą poprawę w skali zaburzeń zachowania DBDS uzyskały istotnie lepsze wyniki w skali MMSE, ADAS-cog i w teście fluencji słownej.

OMÓWIENIE

Wyniki niniejszej pracy wskazują, że dodanie małych dawek walproinianu do leczenia donepezilem u pacjentów z chorobą Alzheimera może przynieść istotne korzyści terapeutyczne. Potwierdza to wcześniejsze obserwacje, że małe dawki walproinianu, nie przekraczające 1000 mg na dobę, mogą wywierać pozytywne działanie szczególnie u tych chorych, u których występowały objawy pobudzenia lub objawy psychotyczne (23).

W niniejszej pracy wykazaliśmy, że dodanie walproinianu do leczenia donepezilem spowodowało istotną poprawę w zakresie objawów depresji mierzonej skalą Cornell. Objawy depresyjne stanowią istotny składnik obrazu klinicznego w chorobie Alzheimera i związane są z gorszym rokowaniem w tej chorobie (40, 28). Wyniki nasze korespondują zatem z wcześniejszymi rezultatami badań, które wykazały, że zastosowanie leków normotymicznych, szczególnie walproinianów może działać korzystnie w leczeniu zarówno objawów depresyjnych, jak i zapobiegać nasilaniu się dysfunkcji poznawczych oraz zaburzeń zachowania w chorobie Alzheimera (36).

W niniejszym badaniu wykazano korzystny wpływ walproinianu w odniesieniu do różnorodnych zaburzeń zachowania mierzonych skalą DBDS.

Pozwala ona na ocenę w szczególności wypowiedzi i zachowań perseweracyjnych, zaburzeń napędu (apatii, utraty zainteresowania otoczeniem, zmian w aktywności dziennej, błądzenia w nocy), nieadekwatnych zachowań emocjonalnych (niekontrolowany płacz, czy śmiech), drażliwości i pobudzenia ruchowego oraz agresji.

Pacjenci przyjmujący donepezil z walproinianem uzyskali istotnie większą poprawę w skali DBDS oceniającej zaburzenia zachowania, w porównaniu z osobami pozostającymi w monoterapii donepezilem. Stanowi to potwierdzenie wcześniejszych danych wskazujących na korzystne działanie nawet niewielkich dawek walproinianów w leczeniu zaburzeń zachowania u chorych z otępieniem (38, 30, 31). Porsteinsson i wsp. (2003) (22) w badaniu metodą podwójnie ślepej próby wykazali pozytywny efekt walproinianów w leczeniu stanów pobudzenia u chorych z otępieniem.

Z kolei Salman i wsp. (2001) wykazali korzystne działanie walproinianów u osób z chorobą Alzheimera prezentujących zaburzenia psychotyczne i behawioralne, chociaż wcześniejsze wyniki badań (10) wskazywały na większą przydatność walproinianów w leczeniu zaburzeń behawioralnych u pacjentów z otępieniem bez objawów psychotycznych. Lindenmayer i Kostaftis (2000) stwierdzili istotną poprawę w zakresie zachowań impulsywnych i agresywnych u 50% pacjentów z chorobą Alzheimera prezentujących takie zaburzenia.

Pomimo że nie wszystkie badania jednoznacznie potwierdziły korzystny wpływ walproinianów na objawy zaburzeń behawioralnych u osób z chorobą Alzheimera (30, 37), to ich wpływ na niektóre obszary zaburzeń zachowania wydaje się w tej chorobie niewątpliwy. Szczególnie interesujące są obserwacje wskazujące, że środki te są bezpieczniejsze w leczeniu takich stanów, w porównaniu z neuroleptykami, gdyż nie zwiększają ryzyka wystąpienia udaru mózgu (29).

W pracy wykazano także, że w osoby korzystające z leczenia skojarzonego donepezilu z walproinianem uzyskały podobne wyniki w testach neuropsychologicznych, jak osoby leczone wyłącznie donepezilem, co może świadczyć, że u tych chorych walproinian nie wywiera niekorzystnego wpływu na funkcje poznawcze. W grupie osób leczonych donepezilem z walproinianem wykazano związek pomiędzy poprawą w zakresie zaburzeń zachowania, a lepszym wykonaniem testów neuropsychologicznych: MMSE, ADAS-cog oraz testu fluencji słownej. Świadczy to, że poprawa w zakresie zaburzeń zachowania pod wpływem walproinianów może być

związana z uzyskaniem lepszego funkcjonowania poznawczego u takich chorych.

Wcześniejsze, nieliczne jak dotychczas prace, również wskazywały na możliwość poprawy funkcji poznawczych u chorych leczonych walproinianami. U chorych z zaburzeniami afektywnymi działanie długotrwałego stosowania walproinianu na funkcje poznawcze jest pozytywne (35). Badania autorów amerykańskich wykazały możliwość spowalniania progresji dysfunkcji neurokognitywnych w chorobie Alzheimera przez walproiniany, co interpretowano w kontekście neuroprotekcijnego działania tych leków (36).

Mechanizmy neuroprotekcijnego działania walproinianów mogą być wielorakie. Badacze norwescy uważają, że efekt ten ma związek z oddziaływaniem walproinianów na układ glutaminergiczny w mózgu (21). Niektórzy autorzy wskazują, że działanie takie wiąże się z poprawą mechanizmów sygnalizacji wewnątrzkomórkowej oraz up-regulacją białka bcl-2 (36). Jeszcze inni zwracają uwagę, że mechanizm neuroprotekcijnego działania walproinianów wiąże się prawdopodobnie z zahamowaniem mechanizmów wyzwalających apoptozę neuronów poprzez bezpośrednie oddziaływanie na syntazę kinazy glikogenu GSK-3 (17). Mechanizmy te prawdopodobnie są odpowiedzialne za kliniczny normotymiczny efekt walproinianu w chorobie afektywnej dwubiegunowej, a u pacjentów z chorobą Alzheimera za działanie łagodzące zaburzenia nastroju i objawy zaburzeń zachowania.

Jak dotychczas nie wykonano badań mających na celu ocenę efektu dodania walproinianów do leczenia inhibitorami acetylocholinoesterazy u osób z chorobą Alzheimera. Nasze wcześniejsze badania wykazały korzystny wpływ leczenia inhibitorami acetylocholinoesterazy na wiele obszarów funkcji poznawczych, poza funkcjami czołowymi, lecz efekt ten najbardziej był widoczny w pierwszych miesiącach terapii (4).

Najważniejszym wynikiem niniejszej pracy było wykazanie, że dodanie soli kwasu walproinowego do kuracji donepezilem może istotnie zwiększać spektrum terapeutyczne donepezilu i korzystnie działać w odniesieniu do zaburzeń nastroju i zaburzeń behawioralnych, szczególnie związanych z pobudzeniem i agresją oraz apatią i utratą zainteresowań otoczeniem. Procedura ta nie wpływała również negatywnie na funkcje poznawcze, a nawet wiązała się z lepszą sprawnością w zakresie niektórych funkcji kognitywnych mierzonych testem MMSE, ADAS-cog oraz testem fluencji słownej u pacjentów, u których uzyskano poprawę zaburzeń zachowania.

Wskazuje to, że dodanie walproinianów do kuracji donepezilem może być korzystną opcją dla potencjalizacji jego korzystnych działań terapeutycznych u pacjentów z chorobą Alzheimera.

Praca była finansowana z grantu badawczego Sanofi-Aventis, producenta preparatu Depakine-chrono. Dr hab. Alina Borkowska wygłaszała referaty na konferencjach naukowych wspomaganym przez Sanofi-Aventis. Prof. Janusz Rybakowski uczestniczył w Komitecie Doradczym Sanofi-Aventis oraz wygłaszał referaty na konferencjach naukowych wspomaganym przez tę firmę.

PIŚMIENNICTWO

- AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's Disease (AD2000): randomized double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105-2115.
- Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in dementia. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 271-284.
- Baumgarten M, Becker R, Gauthier S. Validity and reliability of the Dementia Behavior Disturbance Scale. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 221-226.
- Borkowska A, Ziolkowska-Kochan M, Rybakowski J. One-year treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors: improvement on ADAS-cog and TMT-A, no change or worsening on other tests. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 20: 409-414.
- Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* 1967; 5: 135-140.
- Bowden CL, Singh V. Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 426: 13-20.
- Bowden CL, Collins MA, Mc Elroy SL, Calabrese JR, Swann AC, Weisler RH i wsp. Relationship of mania symptomatology to maintenance treatment response with divalproex, lithium, or placebo. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1932-1939.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F i wsp. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The depakote study group. *JAMA* 1994; 272: 1005-1006.
- Brodsky H., Moore CM. The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: a comparison of the scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 619-627.
- Devenand DP. Behavioral complications and their treatment in Alzheimer's disease. *Geriatrics* 1997; 52: 37-39.
- Finkel SI, Costa e Silva E, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement of current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996; 8: 497-500.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental State": A practical method for grading the clinician. *J Psychiatric Res* 1975; 12: 189-198.
- Hall KA, O'Connor DW. Correlates of aggressive behavior in dementia. *Int Psychogeriatr* 2004; 16: 141-158.
- Lindermayer JP, Kostafitis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:123-128.

15. Loy R, Tariot PN. Neuroprotective properties of valproate: potential benefit for AD and tauopathies. *J Mol Neurosci* 2002; 19: 303-307.
16. Kavoussi RJ, Coccaro EF. Divaproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 676-680.
17. Kim A, Yuanyuan S, Austin R, Werstuck R. Valproate protects cells from ER stress-induced lipid accumulation and apoptosis by inhibiting glycogen synthase kinase-3. *J Cell Science* 2005; 118: 89-99.
18. Lambert PA, Carraz C, Borselli S, Carbel S. Neuropsychotropic action of a new anti-epileptic agent: depamide. *Ann Med Psychol* 1966; 124:707-710.
19. Lambert PA, Borselli S, Marcou G, Bouchardy M, Carbol G. Long-term thymoregulative action of depamide in manic-depressive psychoses. *Ann Med Psychol* 1971; 2: 442-448.
20. Mellow AM, Solano-Lopez C, Davis S. Sodium valproate in the treatment of behavioral disturbance in dementia. *Geriatr Psychiatry Neurol* 1993; 4: 205-209.
21. Morland C, Boldingh KA, Iversen EG, Hassel B. Valproate is neuroprotective against malonate toxicity in rat striatum: an association with augmentation of high-affinity glutamate uptake. *J Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2004; 24: 1226-1234.
22. Porsteinsson AP, Tariot PN, Jakimovich LJ, Kowalski N, Holt C, Erb R i wsp. Valproate therapy for agitation in dementia: open-label extension of a double-blind trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 434-4340.
23. Profeno LA, Jakimovich L, Holt CJ, Porsteinsson A, Tariot PN. A randomized, double blind, placebo controlled pilot trial of safety and tolerability of two doses of divalproex sodium in outpatients with probable Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2: 495-496.
24. Pużyński S, Klosiewicz Ł. Valproic acid amide in the treatment of affective and schizoaffective disorders. *J Affect Disord* 1984; 6: 115-121.
25. Pużyński S. Pochodne kwasu walproinowego w terapii zaburzeń psychicznych, zwłaszcza chorób afektywnych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2001; 10: 25-34.
26. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-1364.
27. Rybakowski J. Leki normotymiczne. W: *Psychiatria*. Red: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J. Urban i Partner, Wrocław 2003: 103-118.
28. Shim YS, Yang DW. Depression as prognostic factor: 6 months follow-up in a geriatric institution. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 17 (epub ahead of print).
29. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293: 596-
30. 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.
31. Sival RC, Duivenvoorden HJ, Jansen PA, Haffmans PM, Duursma SA, Eikelenboom P. Sodium valproate in aggressive behavior in dementia: a twelve-week open label follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 305-312.
32. Sheikh K, Smith DS, Meade TW, Goldenberg E, Brennan PJ, Kinsella G. Repetability and validity of a modified Activities of Daily Living (ADL) Index in studies of chronic disability 1979.
33. Spreen O, Benton AL. Neurosensory Center Comprehensive examination for aphasia (NCCEA). Victoria: University of Victoria Neuropsychological Laboratory 1969.
34. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, Grafman JH. Clock Drawing in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 725-729.
35. Suwalska A, Łojko D, Rybakowski J. Wpływ środków normotymicznych na funkcje poznawcze. *Psychiatria polska* 2001; 35: 245-256.
36. Tariot PN, Loy R, Ryan JM, Porsteinsson A, Ismail S. Mood stabilizers in Alzheimer's disease: symptomatic and neuroprotective rationales. *Adv Drug Deliver Reviews* 2002; 54: 1567-1577.
37. Tariot PN, Raman R, Jakimovich L, Shneider L, Porsteinsson AP, Thomas R i wsp. Alzheimer's Disease Cooperative Study; Valproate Nursing Home Study Group. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 942-949.
38. Vance H, Kauffman C, Miler B, Mansour T. Treatment of agitation using depakote: a patient with dementia. *Psychiatry* 2003; 66:358-359.
39. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio TX 1987: the Psychological Corporation
40. Wilkosz PA, Miyahara S, Lopez OL, Dekosky ST, Sweet RA. Prediction psychosis onset in Alzheimer disease: the role of cognitive impairment, depressive symptoms, and further evidence for psychosis subtypes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 352-360.

*Praca wykonana w ramach grantu badawczego Sanofi-Aventis nr SPSK BL 2004/11/ZNK
Ponadto: dr hab. n. med. Alina Borkowska wygłaszała wykłady na konferencjach organizowanych
przez firmę Sanofi-Aventis na temat funkcji poznawczych w padaczkę,
prof. Janusz Rybakowski jest ekspertem (advisory board) oraz wykładowcą na temat choroby afektywnej dwubiegunowej
i leczenia lekami normotymicznymi na konferencjach organizowanych przez firmę Sanofi-Aventis.*

Adres korespondencyjny:

*dr hab. n. med. Alina Borkowska, Zakład Neuropsychologii Klinicznej,
Uniwersytet im Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy,
ul Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. 52,5853702; fax. 52,5853703;
e-mail: alab@cm.umk.pl*
