

*Iwona Makowska, Radosław Magierski
Iwona Kłoszewska*

Trazodon w leczeniu zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych towarzyszących otępieniu

Trazodone in the treatment of BPSD

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Objawy psychotyczne i zaburzenia zachowania występują ze znaczną częstością u pacjentów z rozpoznanyim zespołem otępiennym. Pobudzenie czy zachowania agresywne odnotowuje się u 30% do 60% pacjentów z otępieniem i często są one powodem zgonów, zwłaszcza w domach pomocy społecznej. Zaburzenia zachowania często skutkują urazami fizycznymi u pacjentów, stanowią duże obciążenie dla opiekunów, są nierzadką przyczyną instytucjonalizacji pacjentów i zwiększają koszty opieki zdrowotnej. Zapobieganie i leczenie zaburzeń zachowania u pacjentów z otępieniem jest jednym z podstawowych celów terapeutycznych w tej grupie chorych. Jednak wybór leku, w praktyce lekarskiej, częściej wiąże się z lokalnym trendem farmakoterapeutycznym niż z empirycznie ustalonymi standardami leczenia. Poszukiwania skutecznego i bezpiecznego leku nadal trwają. Jednym z leków badanych pod tym kątem jest trazodon. W kilkunastu przeprowadzonych dotąd badaniach dowiedziono jego skuteczność w opanowywaniu pobudzenia i zmniejszaniu agresji, drażliwości, niepokoju, zaburzeń nastroju i snu. Potwierdzono również dobrą tolerancję w trakcie leczenia osób w wieku podeszłym.

Summary

Psychiatric symptoms and behavioral disturbances are common in patients with dementia. Agitated or aggressive behaviors occur in approximately 30% to 60% of patients with dementia and are a major source of mortality, particularly in nursing homes. Such behaviors often reflect patient distress and can contribute to physical injury, caregiver distress, need for institutionalization, and healthcare costs. Preventing and treating agitated behavior in patients with dementia are critical clinical goals. However, the choice of medication in clinical practice continues to be directed largely by local pharmacotherapy culture rather than empirical treatment guidelines. We're still looking for an effective and safe drug. One of the investigated drugs is trazodone. Several studies have reported its anti-agitation efficacy. It has been associated with improvements in agitation, aggression, irritability, anxiety, affective disturbance and sleep problems among patients with dementia and was also well tolerated.

Słowa kluczowe: trazodon, zaburzenia zachowania, otępienie
Key words: trazodone, BPSD, dementia

Wstęp

Starzenie się populacji powoduje wzrost częstości występowania jednostek chorobowych typowych dla wieku podeszłego. Jednym z najistotniejszych problemów w opiece nad osobami w wieku podeszłym są zespoły otępienne. Najczęstszą jednostką powodującą upośledzenie funkcji poznawczych i zaburzenia funkcjonowania jest otępienie w chorobie Alzheimera (Alzheimer's disease, AD), które dotyczy około 5–10% populacji w wieku powyżej 65 roku życia i prawie połowy osób powyżej 80 roku życia (Bachman i in. 1992). Oprócz właściwego leczenia deficytu poznawczego typowego dla AD (Magierski i in. 2004), niezwykle ważnym jest odpowiednie postępowanie mające na celu usunięcie, bądź przynajmniej redukcję nasilenia objawów zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych towarzyszących otępieniu (ZZOP, behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD).

Zaburzenia zachowania i objawy psychotyczne towarzyszące otępieniu

Do ZZOP zalicza się wszystkie objawy występujące w otępieniu nie będące zaburzeniami funkcji poznawczych. W sposób najbardziej pełny, chociaż zupełnie różny, zaburzenia zachowania u osób w wieku podeszłym, w tym również otępiąłych, przedstawili Cohen-Mansfield i Biling (Cohen-Mansfield i in. 1986) oraz Reisberg i wsp. (Reisberg i in. 1987). Według Cohen-Mansfield i Billinga zaburzenia zachowania to niedostosowana aktywność słowna, głosowa bądź ruchowa oceniana przez obserwatora z zewnątrz za nie wynikającą bezpośrednio z potrzeb i nie spowodowana zaburzeniami świadomości pobudzonej osoby.

Natomiast Reisberg i wsp., skupiając się nad zaburzeniami zachowania w AD, przedstawili własną propozycję klasyfikacji ZZOP, obejmującą również określone zaburzenia myślenia i spostrzegania oraz zaburzenia nastroju i emocji. Do zaburzeń zachowania autorzy zaliczyli wszystkie objawy nie będące zaburzeniami czynności poznawczych. Wyróżnili w ten sposób 25 objawów, które pogrupowali w 7 kategorii: myślenie paranoidalne i urojeniowe, omamy, agresja, zaburzenia aktywności, zaburzenia rytmu dobowego (zaburzenia snu), zaburzenia nastroju, lęki i fobie.

Najczęściej ZZOP ujmuje się w kilka grup: zaburzenia psychotyczne (omamy, urojenia), zaburzenia emocjonalne (depresja, mania, dysforia, zaburzenia lękowe), pobudzenie i agresja, nieprawidłowe zachowania ruchowe (wędrowanie), zaburzenia snu i popędów, zmiany osobowości (apatia, odhamowanie). Zaburzenia sprawności intelektualnej w AD charakteryzują się u większości pacjentów określoną i najczęściej przewidywalną dynamiką, natomiast objawy ZZOP cechuje znacznie większa zmienność i nieprzewidywalność. Niemniej ZZOP stanowią istotny problem kliniczny, gdyż poszczególne grupy zaburzeń występują u osób otępiąłych ze znaczną częstością: urojenia od 10 do 73%, agresja 18–65%, omamy 3–49%, depresja 30–40% (Lanctôt i in. 2001).

Patogeneza ZZOP

Choroba Alzheimera stanowi jednostkę chorobową, w której występuje rozległy zanik neuronów korowych i podkorowych, co prowadzi do postępującej degradacji funkcji poznawczych i zaburzeń zachowania.

Zanik neuronów dotyczy również jąder podkorowych, w tym jądra podstawnego Meynerta (*nucleus basalis Meynerti*), miejsca sinawego (*locus coeruleus*), jądra szwu (*nucleus raphe dorsalis*). Z powyżej wymienionych struktur biorą początek neurony szeroko rozprzestrzeniające się do kory mózgu i innych jąder podstawy. Liczne połączenia dendrytyczne i projekcja neuronów do rozległych obszarów kory powoduje, iż niewielka grupa komórek nerwowych integruje bodźce z licznych źródeł i umożliwia szybką odpowiedź i modulację sygnału. Stąd jądra podstawy odgrywają istotną rolę w licznych procesach fizjologicznych, a zmiany patologiczne w ich obrębie implikują istotne konsekwencje kliniczne.

Od lat 60. poszukiwano zmian biochemicznych w mózgach chorych na AD z nadzieją, że wraz z określeniem profilu zmian neurochemicznych i po zastosowaniu substytucji odpowiedniego neuroprzekaźnika znacząco uda się zmienić przebieg kliniczny choroby. Już w połowie lat siedemdziesiątych stwierdzono w mózgach chorych z AD deficyty w korze nowej enzymu odpowiedzialnego za syntezę acetylocholiny – acetylotransferazy cholinowej (ang. *choline acetyltransferase*, *ChaT*). Ponadto odkryto redukcję wychwytu cholinę, spadek uwalniania acetylocholiny oraz zanik neuronów cholinergiczných jądra Meynerta (*nucleus basalis Meynerti*), co łącznie składa się na deficyt przekazywania cholinergicznego. Powyższe odkrycia wraz z wynikami badań nad rolą acetylocholiny w procesach uczenia i pamięci posłużyły badaczom do sformułowania tzw. teorii cholinergiczných choroby Alzheimera (Francis i in. 1999). W myśl powyższej teorii zarówno zaburzenia poznawcze, jak i zaburzenia zachowania występujące w otępieniu alzheimerowskim są nieodłącznie związane z zaburzeniami w przekazywaniu cholinergiczným. Stąd też z leczeniem objawowym w AD powinna wiązać się poprawa tegoż przekazywania. W chwili obecnej jedynie w przypadku inhibitorów cholinesteraz (ICH_E) udowodniono w badaniach klinicznych skuteczne działanie objawowe przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa (Magierski i in. 2004; Sobów i in. 2003). Inne, teoretycznie uzasadnione, sposoby modyfikacji przekazywania cholinergicznego jak dotąd nie znalazły zastosowania praktycznego.

Z całą pewnością przypisywanie odpowiedzialności za całokształt objawów wyłącznie układowi cholinergicznému jest nadmiernym uproszczeniem, ponieważ w trakcie ponad 20 lat równoległe prowadzonych badań nad innymi układami neuroprzekaźników stwierdzono również zmiany neuropatologiczne i neurochemiczne innych obszarów mózgowia, wykazując zmiany dotyczące zarówno noradrenaliny jak i dopaminy (Lyness i in. 2003). Wyniki badań podstawowych znalazły potwierdzenie w praktyce klinicznej, gdyż zastosowanie leków o noradrenergicznym (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – TLPD, inhibitory monoaminooksydazy – IMAO) czy dopaminergiczným (neuroleptyki) mechanizmie działania ma swe stałe miejsce w terapii objawów pozapoznawczych występujących w AD (Sobów i in. 2001).

W trakcie badań nad zmianami neuroprzebieżności w chorobie Alzheimera wielokrotnie wykazano patologię dotyczącą układu serotonergicznego (Lyness i in. 2003), który ze względu na rozległość i stopień skomplikowania połączeń stanowi istotny układ modulatorowy organizmu. Kontrolując między innymi agresję, nastrój, odżywianie, sen, temperaturę, aktywność seksualną i pobudliwość ruchową wpływa na podstawowe funkcje życiowe organizmu. Zaburzenia przebieżności serotoninowego mogą więc powodować rozliczne nieprawidłowości w różnych aspektach funkcjonowania, w tym też objawy zaburzeń zachowania u osoby otepiącej. Badania nad układem serotoninowym są niezwykle trudne ze względu na liczne połączenia neuronalne i wzajemny wpływ neuromodulujący innych układów neuroprzebieżniczych. Analiza funkcji jednego z układów i zaburzeń jego funkcjonowania jest niemożliwa w oderwaniu od innych systemów neuroprzebieżniczych. Niemniej istnieją liczne dowody z badań podstawowych potwierdzających tezę o zaburzeniach transmisji serotoninowej w otepieniu, łączących nawet poszczególne objawy psychopatologiczne z nieprawidłowościami w przebieżności na poziomie receptorowym. Uważa się, iż receptory serotoninowe 5-HT_{1A} mogą wpływać na agresję, lęk, nastrój oraz zachowania seksualne. W związku z powyższym spadek ich gęstości w okolicach czołowych, skroniowych, hipokampie i ciałach migdałowatych u chorych z otepieniem alzheimerowskim może mieć związek z obserwowanymi objawami klinicznymi. Fizjologiczna rola receptorów 5-HT_{1D,1E,1F} pozostaje nieznana, więc również trudno jest określić ich znaczenie w AD. Receptory 5-HT_{2A} związane z kontrolą lęku podlegają w AD podobnym zmianom i w tych samych lokalizacjach jak wyżej wspomniane receptory 5-HT_{1A}. Agresja, nastrój, sen, omamy, lęk, uczenie się, objawy psychotyczne związane są z transmisją poprzez receptory 5-HT_{2B,2C,3,4}, jednak zmiany w AD dotyczące wspomnianych receptorów pozostają nieznane. Podobnie jest w przypadku receptorów 5-HT_{5,6,7}, których fizjologiczna rola również oczekuje wyjaśnienia. Ponadto zaburzenia funkcji układu serotoninowego u chorych z otepieniem wykazywano w wielu badaniach *in vivo* oraz *post mortem*, co mogło tłumaczyć obserwowane zmiany w zachowaniu (Lanctôt i in. 2001). Wyniki badań neurochemicznych i neurofizjologicznych zostały potwierdzone w licznych badaniach farmakologicznych z użyciem leków wpływających na transmisję serotoninową (SSRI, buspiron, SNRI). Wykazywano pozytywny wpływ leków z grupy SSRI (fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, citalopram) na nasilenie objawów zaburzeń zachowania u osób otepiących zarówno w badaniach otwartych, jak i randomizowanych, kontrolowanych placebo. Zwłaszcza citalopram posiada korzystne wyniki badań w objawach związanych z AD. W przypadku tego leku, charakteryzującego się najwyższą selektywnością działania serotoninowego, wykazywano skuteczność w usuwaniu objawów z kręgu ZZOP zarówno w porównaniu do punktu początkowego badania, jak i w stosunku do placebo (Nyth i in. 1990).

Trazodon

Trazodon, początkowo stosowany jako neuroleptyk, nie przynosił oczekiwanych efektów, natomiast wkrótce okazało się, iż działa przeciwdepresyjnie. Od-

krycia działania trazodonu na objawy afektywne dokonano w latach siedemdziesiątych ubiegłego stulecia, kiedy w psychiatrii dominowały dwie grupy leków przeciwdepresyjnych: trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) i nieodwracalne inhibitory monoaminooksydazy (IMAO). Trazodon jest pochodną triazolopirydyny, substancją o podwójnym mechanizmie działania: antagonistą receptorów serotoninowych 5-HT₂ i inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (serotonin antagonist and reuptake inhibitor; SARI) (Haria i in. 1994).

Od czasu wprowadzenia leku do chwili obecnej przeprowadzono liczne badania z jego zastosowaniem, również u chorych w wieku podeszłym. Wykazywano korzyści płynące z zastosowania trazodonu w psychogeriatric, zarówno w zaburzeniach afektywnych, zaburzeniach snu jak i innych wskazaniach (Grotthus i wsp. 2004). Opisywano jego skuteczność w leczeniu zespołów depresyjnych, drżeń i dyskinez polekowych, w przewlekłych zespołach bólowych oraz w opanowywaniu niepokoju i pobudzenia u chorych z zespołami otępiennymi. W prowadzonych badaniach uwzględniano też możliwy wpływ na układ krążenia, oddziaływanie na funkcje poznawcze, próg drgawkowy, układ cholinergiczny, a także ryzyko przedawkowania, oceniając w ten sposób bezpieczeństwo stosowania trazodonu. Jest to niezmiernie istotne w leczeniu osób starszych, nierzadko obarczonych dodatkowymi schorzeniami i przyjmującymi liczne leki ogólne.

Zaburzenia zachowania u osób z otępieniem

Zaburzenia zachowania, w szerokim rozumieniu tego pojęcia, występują niemal u wszystkich chorych z otępieniem (Barcikowska i in. 2004). Zależnie od rodzaju zespołu otępiennego mogą stanowić swego rodzaju zwiastun choroby (jak w otępieniu czołowo-skroniowym) lub też występować w późniejszych okresach schorzenia (jak w chorobie Alzheimera). Mimo, wspomnianych wcześniej, rozbieżności w definiowaniu ZZOP, istnieje duża zgodność w ocenie skutków ich występowania. Zaburzenia zachowania często stanowią najtrudniejszy problem w opiece nad chorym otępiałym, gdyż powodują największe obciążenie dla opiekunów, są powodem zastosowania dodatkowych leków psychotropowych, a często również przyczyną instytucjonalizacji chorego. Wiadomo również, że wystąpienie ZZOP oraz ich leczenie z użyciem neuroleptyków wyraźnie skraca czas życia chorych. Dlatego też, skuteczne leczenie zaburzeń zachowania może odsunąć w czasie umieszczenie chorego w instytucji i zmniejszyć obciążenie opiekunów.

Postępowanie w ZZOP w chorobie Alzheimera i innych zespołach otępiennych składa się z interwencji nefarmakologicznych (nie będących przedmiotem tej pracy) i farmakologicznych. Ze względu na różnorodność objawów wchodzących w skład ZZOP, podejmowano próby stosowania wielu klas leków. Część opublikowanych badań obejmuje swą analizą wpływ trazodonu na różnego rodzaju formy zaburzeń zachowania u chorych z zespołami otępiennymi. Najczęściej lek ten powodował zmniejszenie częstości i nasilenia niepokoju psychoruchowego, agresji, drażliwości, niestosownej wokalizy oraz wędrowania (Rojas-Fernandez i in. 2003; Herrmann i in. 2001; Lebert i in. 1994; Salzman 2001; Pierre i in.

1996). Najlepsze wyniki w trakcie terapii trazodonem, uzyskiwano w grupie chorych, u których wraz z deficytem poznawczym współwystępowały stany pobudzenia, labilności emocjonalnej, zaburzenia nastroju i snu (Sobów i in. 2001).

Wraz z wiekiem zmienia się wzorzec snu. Fizjologicznie dochodzi do skrócenia czasu poświęcanego na odpoczynek nocny. Rośnie też częstość zaburzeń snu – nawet u 40–60% osób powyżej 65 roku życia. Jest to również jedna z najczęściej zgłaszanych skarg przez starszych depresyjnych pacjentów, którzy najczęściej cierpią z powodu zmniejszonego odsetka snu głębokiego, skrócenia latencji i skracania porannej fazy REM (Mongomery i in. 1983; Mouret i in. 1988; Van Bommel i in. 1992). Występujące u pacjentów z zespołami otępiennymi zaburzenia snu, skutkują ponadto zwiększoną sennością w ciągu dnia, wędrowaniem w nocy i nierzadko wychodzeniem z domu w środku nocy. Zachowania takie mogą prowadzić do sytuacji bezpośredniego zagrożenia zdrowia czy życia pacjentów, jak również są bardzo kłopotliwe dla opiekunów. U większości chorych z różnymi typami zespołów otępiennych trazodon skutecznie korygował problemy z zasypianiem i utrzymaniem ciągłości snu. Pamiętać należy jednak, aby zawsze rozpoczynać leczenie od małych dawek – 25 mg/dobę (Boeve i in. 2002). Skuteczność niskiej dawki trazodonu opisali Lebert i wsp. u 13 pacjentów z AD (Lebert i in. 1994). W trakcie 10 tygodniowej terapii stosując 75 mg/d trazodonu uzyskano redukcję w zakresie drażliwości, niepokoju psychoruchowego i zaburzeń depresyjnych. W większości publikowanych badań stosowano jednak wyższe dawki, rzędu 150 do 400 mg/dobę. Zazwyczaj, analizowano niewielkie grupy chorych, liczące od kilku do kilkunastu badanych (Rojas-Fernandez i in. 2003; Sultzer i in. 1997). Wyjątek stanowią badania obejmujące grupy ponad 100-osobowe (Teri i in. 2000).

Skuteczność trazodonu w kontroli ZZOP porównywano ze skutecznością innych leków, m.in. haloperidolu. Uzyskiwano podobne rezultaty z pewnym wskazaniem na większą efektywność trazodonu w zmniejszaniu agresji słownej, stereotypii ruchowych, negatywizmu i oporu wobec opiekunów i wykonywanych przez nich zabiegów. Sultzer i wsp. zaobserwowali dobry efekt trazodonu zwłaszcza u tych pacjentów, u których współwystępowały zaburzenia depresyjne o umiarkowanym nasileniu (Sultzer i in. 1997). Nie stwierdzili natomiast pozytywnej reakcji na haloperidol pacjentów z współwystępującymi zaburzeniami psychiatrycznymi. Teri i wsp. porównali skuteczność trazodonu, haloperidolu, nefarmakologicznych technik kontroli zaburzeń zachowania i placebo u prawie 150 pacjentów z zespołem otępiennym i zaburzeniami zachowania (Teri i in. 2000). Wszystkie zastosowane metody okazały się równie skuteczne, a zarazem efektywniejsze od placebo. Opisywane są również skuteczne próby zastosowania trazodonu w leczeniu zaburzeń zachowania u pacjentów z zespołem Downa z objawami otępienia typu Alzheimerera (Gedye 1991). Trudnym terapeutycznie problemem jest leczenie otępienia czołowo-skroniowego (Frontotemporal Dementia; FTD) i występujących w nim ZZOP. W FTD zaburzenia neurotransmisji dotyczą przede wszystkim układu serotonergicznego. Brak jest więc teoretycznych podstaw do stosowania inhibitorów esterazy acetylocholinowej. Występują jednak pewne możliwości interwencji farmakologicznej w występujących w FTD zaburzeniach zachowania.

Uważa się, że takie objawy jak: impulsywność, agresja, odhamowanie, kompulsje, objawy depresyjne i niepohamowane jedzenie są związane z obniżeniem transmisji serotonergicznej. Obok leków z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, atypowych neuroleptyków i leków przeciwpadaczkowych, podejmowano też próby stosowania trazodonu. Lebert i wsp. badali jego skuteczność u 26 chorych z ZZOP w przebiegu otępienia czołowo-skroniowego (Lebert i in. 2004). Uznali go za lek skuteczny, zwłaszcza w zmniejszaniu nasilenia pobudzenia, niepokoju, objawów depresyjnych i zaburzeń jedzenia o charakterze bulimicznym. Efekt pozytywny, oceniany na podstawie analizy Inwentarza Neuropsychiatrycznego (Neuropsychiatry Inventory; NPI), był nawet większy niż u chorych z AD.

Na podstawie analizy wyników wielu publikacji, dotyczących leczenia zespołów otępiennych, Cummings i wsp. opublikowali w 2002 roku zalecenia dotyczące farmakoterapii chorych z otępieniem (Cummings i in. 2002). Trazodon znalazł się tam jako lek pierwszego rzutu w leczeniu u tych pacjentów bezsenności, tzw. zespołu zachodu słońca (*sundowning*), a także w średnio nasilonej złości i agresji. Przy czym autorzy zalecają ten lek zarówno w ostrych zaburzeniach, jak i w przewlekłej terapii.

Bezpieczeństwo stosowania trazodonu

W grupie pacjentów geriatrycznych, w tym również pacjentów z zespołami otępiennymi, niezmiernie ważny jest profil bezpieczeństwa stosowanych leków, zarówno ze względu na dodatkowe obciążenia somatyczne u tych pacjentów, jak i częstą w tej grupie polipragmazję. Najważniejsze aspekty to wpływ danego leku na układ sercowo-naczyniowy, funkcje kognitywne, układ cholinergiczny i skutki ewentualnego przedawkowania (przypadkowego czy samobójczego). Wybór leku przeciwdepresyjnego dla osoby starszej zależy właśnie w głównej mierze od ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych (Jonghe i in. 1992). Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, wpływając na blokadę przewodnictwa cholinergicznego w hipokampie, mogą na tej drodze powodować zaburzenia pamięci i uczenia się, czego nie obserwowano u chorych leczonych trazodonem (Fudge i in. 1990; Rush i in. 1997; Sakulsripong i in. 1991). Wpływ trazodonu na układ cholinergiczny w większości badań porównywany jest do efektu placebo, a występującą u niektórych pacjentów suchość w ustach tłumaczy się blokowaniem receptorów α_1 (Gershon i in. 1980; Gerner i in. 1980; Newton 1981). Szczególnie intensywnie badanym obszarem jest jego wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Himmelhoch i wsp. na podstawie przeglądu piśmiennictwa na ten temat stwierdzili, że trazodon ma niewielki wpływ na sprawność skurczową mięśnia sercowego, nie pogarsza przebiegu arytmii nadkomorowych oraz powoduje znacznie rzadziej ortostatyczne spadki ciśnienia w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi (Himmelhoch i in. 1984). Badania wielu autorów potwierdzają dobrą tolerancję trazodonu i możliwość stosowania go nawet u osób z zaburzeniami rytmu i przewodnictwa.

Kolejnym ważnym problemem jest wpływ farmakoterapii na próg drgawkowy. Leki psychotropowe, zwłaszcza neuroleptyki i przeciwdepresyjne, mogą obniżać próg drgawkowy i w konsekwencji powodować wystąpienie u pacjenta napadu drgawkowego. U 0,1 do 1,5% pacjentów leczonych terapeutycznymi dawkami większości popularnych leków przeciwdepresyjnych lub przeciwpsychotycznych występują incydenty drgawkowe. Natomiast u pacjentów, którzy przekroczyli dawkę terapeutyczną, obserwowano je nawet u 30% leczonych. Wśród leków przeciwdepresyjnych za względnie bezpieczne, bo o najniższym potencjale drgawkorodnym, uważa się: fluoksetynę, paroksetynę, sertralinę wenlafaksynę oraz trazodon (Jonghe i in. 1992; Pisani i in. 2002).

Niewiele jest badań oceniających bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z rozpoznaną padaczką. Curran i wsp. badając ten problem, stwierdzili, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych nowej generacji (w tym trazodonu) w zakresie terapeutycznych dawek, nie powoduje zwiększenia częstości napadów padaczkowych (Curran i in. 1998). Mniej istotnym, ale wartym zaznaczenia jest też fakt braku wpływu trazodonu na przyrost masy ciała u starszych pacjentów i nadmiernej ich ochoty na słodycze. Co więcej, może on pozytywnie korygować napady bulimiczne u pacjentów z FTD.

Trazodon jest uważany przez większość badaczy za lek bezpieczny nawet w przypadkach jego przedawkowania, celowego lub przypadkowego. Najważniejszymi, mogącymi wtedy wystąpić objawami są: zwiększona senność, nudności, wymioty, utrata przytomności, zaburzenia oddychania i drgawki. Jednak do zejść śmiertelnych dochodzi bardzo rzadko i są one najczęściej związane z przedawkowaniem wielu leków (Haria i in. 1994; Jonghe i in. 1992; Gerner 1987; Hassan i in. 1985). Henry i wsp. opisali 17 osób w wieku podeszłym, u których doszło do ostrego zatrucia samym trazodonem (Henry i in. 1984). Połowa z nich zgłaszała jedynie zawroty głowy, u około 23% wystąpiła ataksja, 18% miała nudności i wymioty, 8% skarżyło się na suchość w ustach, a tylko 8% straciło przytomność. Stan wszystkich chorych w krótkim czasie uległ istotnej poprawie. W znacznej większości opisywanych przypadków przedawkowania trazodonu dochodzi do całkowitego wyzdrowienia, bez znaczących następstw zdrowotnych. Opisywane najwyższe dawki przyjętego trazodonu sięgają nawet 9000 mg (Ayd 1984).

Wnioski

Podsumowując, trazodon uważany jest za skuteczny lek o małej toksyczności, przez co bezpieczny w tej grupie wiekowej. Pamiętać należy o mniejszym niż dla osoby młodej zakresie dawek terapeutycznych – maksymalnie 300–400 mg/dobę. Ze względu na występującą u niektórych senność w ciągu dnia, zaleca się stosować go głównie w dawce wieczornej. Występujące u osób z zespołem otępiennym, zaburzenia zachowania mogą mieć zagrażający ich zdrowiu i życiu wpływ. Stanowią też, znacznego stopnia obciążenie dla opiekunów chorych, zarówno w aspekcie emocjonalnym, finansowym, a nierzadko też zdrowotnym. Stąd, tak ważne jest skuteczne

i bezpieczne leczenie ZZOP u chorych oraz zapewnienie edukacji i wsparcia opiekunom. Skuteczne leczenie zaburzeń zachowania u pacjentów z otępieniem może znacznie polepszyć komfort życia chorych i ich opiekunów. Biorąc pod uwagę, rosnący odsetek osób w wieku podeszłym w populacji ogólnej, ZZOP będą stanowiły coraz częstszy problem w ogólnej i specjalistycznej opiece lekarskiej.

Piśmiennictwo

1. Ayd F.J.: Which antidepressant to choose – part II. The overdose factor. *Psychiatr. Ann.* 1984, 14, 212–214.
2. Bachman D.L., Wolf P.A., Linn R., Knoefel J.E., Cobb J., Belanger A., D'Agostino R.B., White L.R.: Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer's type in Framingham Study. *Neurology* 1992, 42, 115–119.
3. Barcikowska M., Bilikiewicz A.: *Choroba Alzheimera w teorii i praktyce klinicznej*. Czelej, Lublin 2004.
4. Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.J.: Current management of sleep disturbances in dementia. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2002, 2, 169–177.
5. Cohen-Mansfield J., Billing N.: Agitated behaviors in the elderly: I. A conceptual review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1986, 34, 711–721.
6. Cummings J.L., Frank J.C., Cherry D., Kohatsu N.D., Kemp B., Hewett L., Mittman B.: Guidelines for managing Alzheimer's disease: part II. Treatment. *Am. Fam. Physician* 2002, 65, 2525–34.
7. Curran S., Pauw K.: Selecting an antidepressant for use in a patient with epilepsy. *Drug Safety* 1998, 18, 2, 125–133.
8. Francis P.T., Palmer A.M., Snape M., Wilcock G.K.: The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999, 66, 137–147.
9. Fudge J.L., Perry P.J., Garvey M.J., Kelly M.W.: A comparison of the effect of fluoxetine and trazodone on the cognitive functioning of depressed outpatients. *J. Affect. Disord.* 1990, 18, 275–80.
10. Gedye A.: Serotonergic treatment for aggression in a Down's syndrome adult showing signs of Alzheimer's disease. *J. Ment. Defic. Res.* 1991, 35, 247–58.
11. Gerner R., Estabrook W., Steuer J., Jarvik L.: Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo: a double-blind study. *J. Clin. Psychiatry* 1980, 41, 216–220.
12. Gerner R.H.: Geriatric Depression and treatment with trazodone. *Psychopathology* 1987, 20, suppl.1, 82–91.
13. Gershon S., Newton R.: Lack of anticholinergic side effect with a new antidepressant – trazodone. *J. Clin. Psychiatry* 1980, 41, 100–104.
14. Grothaus B., Radzik J., Leszek J.: Trazodon w psychogeriatric. *Psychogeriatr. Pol.*, 2004, 1, 51–58
15. Haria M., Fitton A., McTavish D.: Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drug & Aging* 1994, 4, 4, 331–335.
16. Hassan E., Miller D.D.: Toxicity and elimination of trazodon after overdose. *Clin. Pharmacy* 1985, 4, 97–100.
17. Henry J.A., Ali C.J., Caldwell R.: Acute trazodone poisoning: clinical signs in plasma concentrations. *Psychopathology* 1984, 17, 2, 77–81.
18. Herrmann N.: Recommendations for the management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Can. J. Neurol. Sci.* 2001, 28, 1, 96–107.
19. Himmelhoch J.M., Schechtman K., Auchenbach R.: The role of trazodone in the treatment of depressed cardiac patients. *Psychopathology* 1984, 17, 2, 51–63.

20. Jonghe F., Swinkels J.A.: The safety of antidepressants. *Drugs* 1992, 43, 2, 40–47.
21. Lanctôt K.L., Herrmann N., Mazzotta P.: Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2001, 13, 5–21.
22. Lebert F., Pasquier F., Petit H.: Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychiatry* 1994, 55, 536–538.
23. Lebert F., Stekke W., Hasenbroeck C., Pasquier F.: Frontotemporal dementia: a randomized, controlled trial with trazodone. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004, 17, 355–359.
24. Lyness S.A., Zarow Ch., Chui H.C.: Neuron loss in key cholinergic and aminergic nuclei in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurobiology of Aging* 2003, 24, 1–23.
25. Magierski R., Kłoszewska I., Sobów T.: Farmakoterapia otępienia w chorobie Alzheimera i otępienia mieszanego w chorobie Alzheimera. *Aktualn. Neurol.* 2004, 4, 3, 171–179.
26. Montgomery I., Oswald I., Morgan K., Adam K.: Trazodone enhances sleep in subjective quality but not in objective duration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1983, 16, 139–144.
27. Mouret J., Lemoine P., Minuit M.P., Benkelfat C., Renardet M.: Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects – a polygraphic study. *Psychopharmacology (Berl.)* 1988, 95, Suppl, S37–43.
28. Newton R.: The side effect profile of trazodone in comparison to an active control and placebo. *J. Clin. Psychopharmacology* 1981, 1, 89–93.
29. Nyth A.L., Gottfries C.G.: The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *Br. J. Psychiatry* 1990, 157, 894–901.
30. Pierre N., Tariot M.D.: Treatment strategies for agitation and psychosis in dementia. *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57, 21–29.
31. Pisani F., Oteri G., Costa C., Raimondo G.D., Perri G.D.: Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Safety* 2002, 25, 91–110.
32. Reisberg B., Borenstein J., Salob S.P., Ferris S.H., Franssen E., Georgotas A.: Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *J. Clin. Psychiatr.* 1987, 48, Suppl, 9–15.
33. Rojas-Fernandez C.H., Pharm D., Eng M., Allie N.D.: Pharmacologic management by clinical pharmacists of behavioral and psychological symptoms of dementia in nursing home residents: results from a pilot study. *Pharmacotherapy* 2003, 23, 217–221.
34. Rush C.R., Madakasira S., Hayes C.A., Johnson C.A., Goldman N.H., Pazzaglia P.J.: Trazodone and triazolam: acute subject-rated and performance-impairing effects in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1997, 131, 9–18.
35. Sakulsripong M., Curran H.V., Lader M.: Does tolerance develop to the sedative and amnesic effects of antidepressants? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991, 40, 43–48.
36. Salzman C.: Treatment of the agitation of late-life psychosis and Alzheimer's disease. *Eur. Psychiatry* 2001, 16, 25–28.
37. Sobów T., Kłoszewska I.: Risperidon w ambulatoryjnym leczeniu zaburzeń zachowania u chorych z otępieniem typu Alzheimera: analiza retrospektywna. *Psychiatria Polska* 2001, 35, 1033–1045.
38. Sobów T., Nagata K., Sikorska B., Magierski R., Bratosiewicz-Wąsik J., Jaskólski M., Liberski P.P.: Choroba Alzheimera. *Aktualn. Neurol.* 2003, 3, 89–120.
39. Sultzer D.L., Gray K.F., Gunay I., Berisford M.A., Mahler M.E.: A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am. J. Geriatr. Psych.* 1997, 5, 60–69.
40. Teri L., Logsdon R.G., Peskind E., Raskind M., Weiner M.F., Tractenberg R.E., Foster N.L., Schneider L.S., Sano M., Whitehouse P., Tariot P., Mellow A.M., Auchus A.P., Grundman M., Thomas R.G., Schafer K., Thal L.J.: Treatment of agitation in AD. *Neurology* 2000, 55, 1271–1278.
41. Van Bommel A.L., Havermans R.G., van Diest R.: Effects of trazodone on EEC sleep and clinical state in major depression. *Psychopharmacology* 1992, 107, 569–574.