

## Praca poglądowa

### Review

MAŁGORZATA RZEWUSKA

## Leczenie farmakologiczne manii, psychoz i zaburzeń zachowania u osób w podeszłym wieku: skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych i normotymicznych

### *Treatment of psychosis and behavioural disturbances in older patients: efficacy and safety of antipsychotic drugs and mood stabilisers*

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

#### STRESZCZENIE

W leczeniu psychoz, manii, a także w zaburzeniach zachowania u osób z otępieniem bez psychozy, od wielu lat stosuje się najczęściej klasyczne neuroleptyki.

Chociaż są dobrze poznane, to cechuje je mierna skuteczność, a ich działaniu towarzyszą potencjalnie groźne objawy uboczne, co ogranicza ich przydatność. Atypowe leki przeciwpsychotyczne i leki normotymiczne są skuteczne w manii i coraz częściej stosowane w leczeniu pobudzenia i agresywności (bez psychozy) u osób w podeszłym wieku. Niektóre badania kontrolowane i metaanalizy leków przeciwpsychotycznych, normotymicznych i inhibitorów cholinesterazy wskazują na statystycznie istotną ich przewagę nad placebo, ale jest ona niewielka. Jeśli leczenie farmakologiczne jest niezbędne, konieczne jest uwzględnienie potencjalnych poważnych działań niepożądanych leków włącznie z ryzykiem udaru, zwiększonej śmiertelności i trombocytopenii oraz interakcji stosowanych leków.

#### SUMMARY

For many years typical antipsychotic drugs were the most common treatment in management of the behavioural symptoms of dementia, in psychosis and mania in older people. Although there has been extensive experience with their use, these drugs are only modestly effective and have potentially serious adverse effects that, limit their usefulness in older adults. Atypical antipsychotics and mood stabilizers are efficacious treatment in mania and are increasingly used also to treat aggressiveness and agitation in older patients without psychosis.

Although some placebo-controlled trials and meta-analysis of antipsychotic drugs, mood stabilizers and cholinesterase inhibitors have shown statistically significant differences favoring their use, the magnitude of effect is small.

If pharmacotherapy is considered necessary, it should be tailored to the individual and balanced against the serious potential risk associated with therapy, including cerebrovascular adverse events, increased mortality and thrombocytopenia, and drug interactions.

---

**Słowa kluczowe:** farmakoterapia, podeszły wiek, leki przeciwpsychotyczne i normotymiczne

**Key words:** pharmacotherapy, antipsychotic drugs, mood stabilizers, older age

---

Leki normotymiczne (przeciwmaniakalne) i przeciwpsychotyczne są stosowane u osób w podeszłym wieku w pobudzeniu, w zaburzeniach zachowania i w psychozach. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że agresje i pobudzenie występują u 20% chorych z otępieniem, i u 40-60% pensjonariuszy domów opieki

(Ballard, 2007). Objawy psychotyczne (omamy i urojenia) są obecne u 25% chorych z otępieniem.

U chorych z tymi zaburzeniami, niezależnie od rozpoznania (późny przebieg schizofrenii i choroby dwubiegunowej, otępienia, psychozy organiczne, itp.) dysponujemy nielicznymi danymi z systematycznych

badania efektywności leków. Niedostatek badań dotyczy wszystkich leków psychotropowych stosowanych u ludzi w podeszłym wieku. Toteż do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków niezbędne jest uwzględnianie także wyników badań retrospektywnych i prób otwartych, których także przeprowadzono niewiele.

## LECZENIE MANII U OSÓB W STARSZYM WIEKU

W stanach manii u osób w starszym wieku lekami z wyboru są lit i pochodne kwasu walproinowego (VPA) (Young i wsp., 2004), a w nasilonych maniach kombinacja leku normotymicznego z przeciwpsychotycznym lub monoterapia tym ostatnim (Axepoulos i wsp., 2004). Wobec braku wytycznych, opartych na wynikach badań za minimalny okres leczenia (przed rozstrzygnięciem o nieskuteczności leku), przyjmuje się terapię przez 3-4 tygodnie (Young i wsp., 2004). Farmakoterapię należy prowadzić przez 6-12 miesięcy.

### Sole litu

Badania skuteczności litu u osób w starszym wieku są nieliczne, opublikowano wyniki tylko 4 prób w grupach większych niż 10 badanych (łącznie 137 badanych), w tym trzech retrospektywnych, i tylko jednego prospektywnego (u 14 pacjentów). Wszystkie były badaniami krótkotrwałymi (2-10 tygodni).

Niektórzy autorzy obserwowali gorszy efekt działania litu u osób starszych w porównaniu do młodych pacjentów. Van der Velde i wsp. (1970) odnotowali poprawę u 33% osób starszych i u 81% młodych (n=12). Podobne wnioski wynikały z badań naturalistycznych (Young i wsp., 1989), ale niekiedy nie obserwowano różnicy skuteczności (Stokes i wsp., 1971). Odnotowano częstsze, niż u osób młodych, zmiany fazy w depresję (Broadhead i wsp., 1990). W badaniu naturalistycznym i retrospektywnym (Young i wsp., 1992, 1997) nie stwierdzono różnic skuteczności leczenia litem w zależności od wieku początku choroby. Natomiast stwierdzono zależność między wczesnym wiekiem zachorowania i mniejszą skutecznością litu w zapobieganiu nawrotom (Schurhoff i wsp., 2000).

Gorsze wyniki leczenia stwierdzano u osób z równoczesnymi zaburzeniami neurologicznymi i zaburzeniami funkcji poznawczych, oraz z zaburzeniami krążenia mózgowego (Berrios i wsp., 1991). Przewlekłe manie, pomimo stosowania litu, obserwowano u osób z objawami pozapiramidowymi i otępieniem (Himmelhoch i wsp., 1980). U osób z zaburzeniami funkcji wykonawczych (Bearden i wsp., 2001) i otę-

pieniem (Himmelhoch i wsp., 1980) obserwowano gorszą odpowiedź na lit.

Równoczesne choroby somatyczne mogą osłabiać skuteczność litu (Black i wsp., 1988), obserwowano podobną zależność u osób nadużywających substancji psychoaktywnych (Himmelhoch i wsp., 1980).

U osób w starszym wieku należy zwiększać dawkę litu powoli i stosować mniejsze dawki, powodujące stężenie 0,4 mEq/l. – 0,8mEq/l., chociaż niekiedy niezbędne jest podwyższenie dawek (0,8-1,0 mEq/l. (Young i wsp., 2004).

U osób starszych lit osiąga wolniej stałe stężenie, okres ten jest jeszcze dłuższy przy równoczesnych schorzeniach nerek i krążenia. Spada klirens, okres półtrwania eliminacji litu jest dwukrotnie dłuższy.

U osób w starszym wieku częściej stosuje się diuretyki tiazydowe, niesterydowe leki przeciwzapalne i inhibitory konwertazy angiotenzyny, co może zwiększać stężenie litu; teofilina zmniejsza stężenie litu.

Objawy toksyczne litu u osób w starszym wieku pojawiają się przy niższych (0,5-0,8 mEq/l.) stężeniach niż u osób młodych (Schaffer i wsp., 1984). Obserwowane u osób starszych zwiększone stężenie w mózgu względem obwodowego może przyczyniać się do częstszego występowania zaburzeń funkcji poznawczych (Moore i wsp., 2002). Stwierdzono gorszą tolerancję litu u osób w starszym wieku z otępieniem lub z parkinsonizmem (Himmelhoch i wsp., 1980).

Toksyczność litu oceniono w 9 badaniach (uwzględniając te, w których uczestniczyło ponad 10 badanych) łącznie u 434 osób w starszym wieku (5 retrospektywnych, 4 prospektywne) (Chacko i wsp., 1987; Head i wsp., 1998; Himmelhoch i wsp., 1980; Murray i wsp., 1983; Roose i wsp., 1970; Schaffer i wsp., 1984; Smith i wsp., 1982; Tariot i wsp., 1998). W badaniach 172 pacjentów u 31% badanych stwierdzono, związane ze stosowaniem litu, zaburzenia motoryczne i funkcji poznawczych.

Opisano przedłużające się majaczenia po licie u osób w starszym wieku (Nambudiri i wsp., 1991).

### Zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego

U 58% chorych w starszym wieku leczonych litem stwierdzono (Roose i wsp., 1979) zespół węzła zatokowego, arytmie i inne zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym.

### Inne działania niepożądane

U 32% leczonych litem chorych w starszym wieku stwierdzono zaburzenia funkcji tarczycy (Head i wsp., 1998), u 30-40% leczonych poliurię i polidypsję (Chewick i wsp., 1977), podobnie często przyrost masy ciała

i obrzęki. W innych badaniach (Murray i wsp., 1983) nie obserwowano częstszej poliurii, ale bardziej nasilone, niż u osób w młodszym wieku, drżenia.

### **Leki przeciwpadaczkowe**

Pochodne kwasu walproinowego (VPA) są uważane za leki alternatywne do litu, z wyboru, u chorych w podeszłym wieku w manii (Young i wsp., 2004). Ostatnio coraz częściej zaleca się walproinianę. Nie ma porównań skuteczności obu leków w próbach randomizowanych u chorych w starszym wieku.

Badania retrospektywne i otwarte potwierdzają działania przeciwmaniakalne VPA u osób w starszym wieku. W opublikowanych 5 badaniach (łącznie 137 pacjentów), poprawę stwierdzono u 59% (bez względu na stężenie, które mieściło się w zakresie 25-120 mcg/ml).

Wraz z wiekiem wzrasta okres półtrwania eliminacji, i rośnie wolna frakcja VPA (zwiększa ją także aspiryna). Stężenie ulega zmniejszeniu przy równoczesnym stosowaniu karbamazepiny lub fenytoiny. VPA hamuje metabolizm lamotryginy.

Objawy niepożądane walproinianów oceniono u 108 pacjentów (w 4 badaniach retrospektywnych (Kando i wsp., 1996; Niedermier i wsp., 1998; Noaghiul i wsp., 1998; Puryear i wsp., 1995).

VPA jest lekiem dobrze tolerowanym przez osoby w starszym wieku (McFarland i wsp., 1990). Nie stwierdzono, aby pogarszał wyniki testów neuropsychologicznych (Craig i wsp., 1994). W badaniach u 108 pacjentów stwierdzono zaburzenia neuropoznawcze łącznie z sedacją, drżeniami i zaburzeniami chodu u 13% chorych.

W badaniu kontrolowanym leczenie VPA przerywano z powodu działań niepożądanych u 22% pacjentów; głównie z powodu sedacji, która występowała zwłaszcza na początku leczenia, przy stosowaniu dawek dobowych leku większych niż 15 mg/kg masy ciała (Tariot i wsp., 2001). Poza sedacją i zaburzeniami chodu VPA może u osób w starszym wieku powodować trombocytopenię (Tohen i wsp., 1995; Trannel i wsp., 2001).

### **Karbamazepina**

Karbamazepina jest lekiem drugiego rzutu u chorych w podeszłym wieku w manii (Young i wsp., 2004). Przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną należy ocenić morfologię i próby wątrobowe.

Nie przeprowadzono badań karbamazepiny w większych grupach chorych w podeszłym wieku. Okuma i wsp. (1990) w ślepej próbie u 15 chorych porównywali lit i karbamazepinę – obydwa leki były równie skuteczne.

Karbamazepina zwiększa aktywność enzymów wątrobowych, zmniejsza stężenie VPA i lamotryginy.

Działanie chinidynopodobne karbamazepiny przejawia się bradykardią i wydłużeniem przewodnictwa w m. sercowym, zwłaszcza u kobiet (Kasarskis i wsp., 1992). W dużym badaniu porównawczym (2.228 leczonych) opisano częstsze leukopenie po karbamazepinie niż po VPA (Tohen i wsp., 1995).

Najczęstszymi objawami prowadzącymi do przerwania stosowania karbamazepiny są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, uszkodzenie wątroby, hiponatremia i wypryski skórne (Cullen i wsp., 1991). U 23% chorych w starszym wieku z otępieniem karbamazepina powodowała podwójne widzenie lub ataksję (Smith i wsp., 1997).

### **Inne leki przeciwpadaczkowe**

Dane o okskarbazepinie, lamotryginie i topiramacie w maniach u osób starszych ograniczają się do opisów przypadków. Tolerancja lamotryginy stosowanej u osób z drgawkami po udarze była dobra (Young i wsp., 2004).

## **LECZENIE PODTRZYMUJĄCE**

Dysponujemy tylko danymi z badań naturalistycznych leczonych litem chorych w starszym wieku, łącznie u 101 pacjentów (Hewick i wsp., 1977; Murray i wsp., 1983; Stone, 1989; van der Velde, 1970). Przemawiają one za gorszą skutecznością litu niż u chorych młodszych, w jednym z badań chorych maniakalnych w wieku ponad 65 lat (Stone, 1989) nie stwierdzono różnic w liczbie rehospitalizacji osób leczonych litem lub placebo w ciągu ponad 3 lat od wypisu ze szpitala.. Natomiast więcej nawrotów obserwowano u chorych z przebytymi uprzednio epizodami, z wcześniejszym początkiem choroby (Schurhoff i wsp., 2000), ze współistniejącymi schorzeniami neurologicznymi (Young i wsp., 2004).

### **Leki przeciwpowrotkowe**

Leki przeciwpowrotkowe (LPP) są lekami drugiego rzutu w maniach u osób starszych. Stosuje się je zazwyczaj w maniach psychotycznych oraz w przypadku braku poprawy po monoterapii litem lub lekiem przeciwpadaczkowym.

U chorych w podeszłym wieku LPP są stosowane także w otępieniach z nasilonymi zaburzeniami zachowania (pobudzeniem) oraz w leczeniu psychoz urojeniowych i majaczeń.

Pomimo szerokiego stosowania tej grupy leków w praktyce, ich rzeczywista przydatność w leczeniu

pobudzenia i agresywności jest często kwestionowana. Klasyczne neuroleptyki, jak wynika z metaanalizy, przynoszą poprawę w zaburzeniach zachowania w otępieniu tylko u 18% chorych (Schneider i wsp., 1990). Przeprowadzone badania chorych po odstawieniu leków (haloperidolu, tiorydazyny, kwetiapiny, risperidonu) i placebo nie wykazały różnicy w stanie psychicznym badanych (Ballard i wsp., 2004; Bridges-Parlet i wsp., 1997; Cohen-Mansfield i wsp., 1999).

Ze względu na istniejące u chorych w starszym wieku większe ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych oraz na podstawie wyników prac wskazujących na lepszą skuteczność w tej grupie chorych, preferowane są leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (LPP II). Dla oceny skuteczności przeprowadzono osiem badań randomizowanych w podwójnie ślepej próbie (RDB) klasycznych neuroleptyków i 18 prób z LPP II. Większość przeprowadzonych badań to próby krótkotrwałe. Opublikowano wyniki tylko dwóch prób kontrolowanych trwających dłużej (6 miesięcy). W badaniach porównujących haloperidol z olanzapiną (Verhey i wsp., 2006) oraz kwetiapiną (tariot i wsp., 2006; Zhong i wsp., 2007) nie stwierdzono różnic skuteczności haloperidolu i LPP II.

Najwięcej danych wskazuje na lepszą skuteczność risperidonu (w dawce dobowej 1-2 mg) (Ballard i wsp., 2006; Brodaty i wsp., 2003; De Deyn i wsp., 2005) i aripiprazolu (w dawce dobowej 10 mg) (Mintzer i wsp., 2007). W pobudzeniu i agresywności w psychozach u osób z otępieniem wykazano jednakową istotną poprawę u 77-80% pacjentów (ocenianą w skali NPI i CGI-5) podczas stosowania risperidonu (0,5-2 mg/dz) i amisulpridu (85 ± 53 mg/dz). Poprawa dotyczyła urojeń, omamów, pobudzenia, drażliwości, odhamowania i zaburzeń zachowania w nocy. Obydwa leki nie wpływały na poziom lęku, apatię, euforię, zaburzenia ruchowe, łaknienie i zaburzenia odżywiania. W grupie amisulpridu stwierdzono także istotną poprawę w MMSE (Lim i wsp., 2006).

W ocenie poprawy stanu psychicznego w badaniu CATIE-AD (Schneider i wsp., 2006) działanie risperidonu, olanzapiny i kwetiapiny było mniejsze od oczekiwanego. Ocena objęła 421 pacjentów ambulatoryjnych z chorobą Alzheimera i psychozą, agresją lub pobudzeniem. Leki (olanzapina 5,5 mg/dz, kwetiapina 56,5 mg/dz, risperidon 1 mg/dz) lub placebo stosowano przez 36 tygodni. Po 12 tygodniach odsetek chorych z poprawą na placebo wyniósł 21%, poprawę u biorących leki obserwowano u 26-32% pacjentów. Badanie przerwano przedwcześnie u 82% chorych (w 5-8 tygodniu), przy czym nie było istotnej różnicy pomiędzy grupami leczonych pod względem czasu zakończenia leczenia. Leczenie zakończono w okre-

sie 12 tygodni u 63% badanych. Wcześniej z powodu braku skuteczności zakończono badanie w grupie placebo w porównaniu do leczonych risperidonem i olanzapiną. Nie stwierdzono pod tym względem różnicy między placebo i kwetiapiną. U osób zażywających leki działania niepożądane notowano częściej (u 16-24%) niż po placebo (5%).

U osób w starszym wieku LPP powodują częściej, niż u osób młodych działania uboczne (Tune i wsp., 1991). Należą do nich:

- Objawy pozapiramidowe (częste dystonie, aktyzja i późne dyskinezy)
- Sedacja
- Związane z antagonizmem w stosunku do receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych – ortostatyczne spadki ciśnienia krwi, upadki
- Objawy antycholinergiczne (tachykardia, zaparcia, zatrzymanie moczu, majaczenia, zaburzenia funkcji poznawczych) częstsze podczas stosowania klasycznych „słabych” neuroleptyków
- Zaburzenia metaboliczne, przyrost masy ciała (olanzapina, klopazyna)
- Wydłużenie QT – droperidol, tiorydazyna, ziprazidon, sertindol (Glassman i wsp., 2001; Rilly I wsp., 2000).

W badaniu CATIE-AD (Schneider i wsp., 2006) nie stwierdzono różnic w częstości występowania działań niepożądanych badanych leków, za wyjątkiem rzadszych objawów pozapiramidowych u nieleczonych (u 1%) i leczonych kwetiapiną (u 2%), w porównaniu do risperidonu i olanzapiny (po 12% badanych). Sedację częściej powodowały leki (u 24%) niż placebo (5%), zaburzenia świadomości występowały częściej niż w grupie placebo (5%) u leczonych risperidonem (u 11%) i olanzapiną (u 18%). Najczęściej u leczonych olanzapiną stwierdzano (u 5 i 7%) zaburzenia funkcji poznawczych i objawy psychotyczne.

Stosowanie wszystkich LPP u osób z otępieniem wiąże się z ryzykiem powikłań naczyniowych (Herrman i wsp., 2004). Ryzyko to dotyczy w równym stopniu klasycznych neuroleptyków, jak i leków drugiej generacji (Gill i wsp., 2007, 2005). W badaniach kontrolowanych wykazano, związaną z powikłaniami naczyniowymi zwiększoną (w porównaniu do nieleczonych) śmiertelność osób leczonych przy użyciu LPP (Committee for the Safety of Medicines). Na tej podstawie w 2005 r. FDA ostrzegła o wzroście ryzyka zgonu (OR 1,7) u chorych z otępieniem alzheimerskim podczas leczenia LPP II.

Schneider i wsp. (2005) przeprowadzili metaanalizę danych, potwierdzając większe ryzyko zgonu (OR=1,54) i brak różnic pomiędzy lekami. Podobne

ryzyko ustalili Wang i wsp. (2005) w przypadku klasycznych neuroleptyków.

Hollis i wsp. (2006) badali ryzyko zgonów w grupie 16 tysięcy pacjentów w starszym wieku leczonych LPP, karbamazepiną i walproinianami. Chociaż nie uwzględniono rozpoznań, wykazano, że różnica nie przebiega pomiędzy KN i LPP II. Mimo że wśród leczonych haloperidolem było istotnie więcej zgonów, niż w grupie olanzapiny (którą autorzy obrali za lek referencyjny), to jeszcze więcej zgonów stwierdzono wśród leczonych risperidonem. Trifluoperazynę cechowała niska śmiertelność. Więcej zgonów notowano przy leczeniu kombinowanym innymi neuroleptykami z olanzapiną.

Chociaż w badaniu aripiprazolu Mintzera i wsp. (2007) liczba zgonów była mała, to przewyższała liczbę zgonów u chorych z grupy placebo, (OR 2,7).

Bezwzględna liczba zgonów wśród leczonych przez 10-12 tyg. przy użyciu LPP była mała. Nie znamy ryzyka zgonów u osób długotrwale leczonych. Klasyczne neuroleptyki i niektóre LPP II (klozapina, olanzapina, kwetiapina) powodują sedację, senność i upośledzenie czujności. Redukcja poziomu aktywności spowodowana sennością może się przyczynić do większego ryzyka infekcji w drogach oddechowych i zwiększać potrzebę stosowania leków diuretycznych, co może prowadzić do znacznego pogorszenia stanu somatycznego. Prawdziwość hipotezy związku większej śmiertelności z długością terapii przy użyciu LPP powinno wyjaśnić właśnie zakończone badanie katamnesticzne DARTAD (wyników jeszcze nie opublikowano).

Hollis i in. (2006) wykazali, że w porównaniu do olanzapiny śmiertelność u leczonych karbamazepiną lub walproinianami jest niższa. W badanej grupie nie analizowano rozpoznań, co utrudnia ocenę tego ustalenia.

### **Inne leki o działaniu uspokajającym stosowane w agresji i pobudzeniu u chorych z otępieniem**

Stosowanie benzodiazepin w niepokoju i agresywności u osób w podeszłym wieku jest ograniczone znacznym ryzykiem nasilenia zaburzeń świadomości, upadków i złamań (Kahn i wsp., 1998; Wang i wsp., 2001).

W znoszeniu pobudzenia i agresywności u osób w wieku podeszłym skuteczność leków o słabym działaniu antydopaminergicznym (słabych neuroleptyków i leków nie będących neuroleptykami) jest niedostatecznie udokumentowana. W praktyce klinicznej stosuje się pochodne fenotiazyny (alifatyczne: alimemazynę, cyjamemazynę; z grupą piperydową – pery-

cyjazyne); benzamidu (tiaprid), buspiron. Leki te są bezpieczniejsze od popularnych neuroleptyków pod względem działań niepożądanych, zwłaszcza pozapiramidowych, działają uspokajająco i antyagresywnie. Nie znamy żadnych danych o ewentualnym wpływie tych leków na układ sercowo-naczyniowy.

Allain i wsp. (2000) w badaniu randomizowanym, podwójnie ślepych u 306 chorych z otępieniem wykazali, że tiaprid (w dawce dobowej 100-300 mg) i haloperidol (2-6 mg/dz) równie silnie i istotnie lepiej niż placebo redukowały agresywność i pobudzenie (ocenianą w skali MOSES). Tiaprid nie różnił się częstością działań niepożądanych od placebo (w tym pozapiramidowych), które w obu tych grupach występowały znacznie rzadziej, niż po haloperidolu.

Porównanie działania citalopramu i risperidonu u 103 chorych z otępieniem, psychozą i pobudzeniem (Pollock i wsp., 2007) wykazało, że wpływ obu leków był porównywalny, ale risperidon silniej wpływał na objawy psychotyczne, a citalopram na pobudzenie. Jednak odsetek chorych w tym badaniu, u których przerwano leczenie, był duży.

Nie potwierdzono wpływu innych leków przeciwdepresyjnych na pobudzenie (niezwiązane z depresją) (Franco i wsp., 2006).

Tylko w trzech badaniach oceniono działanie inhibitorów cholinesterazy (ICH) na pobudzenie, jedno sugeruje korzystny wpływ (Holmes i wsp., 2004), w dwóch nie stwierdzono poprawy przewyższającej skuteczność placebo (Ballard i wsp., 2005; Howard i wsp., 2007). Nie rozstrzygnięto, czy ICH opóźniają wystąpienie pobudzenia lub psychozy (Tinklenberg i wsp., 2007).

Coraz więcej danych z badań randomizowanych wskazuje na efektywność interwencji psychologicznych oraz aromaterapii olejkami z lawendy czy melisy (Ballard i wsp., 2007, 2002).

## **LEKI PRZECIWPADACZKOWE U CHORYCH Z OTĘPIENIEM**

### **Pochodne kwasu walproinowego**

Z badań otwartych w małych grupach i z opisów kazuistycznych (Horne i wsp., 1995; Kunik i wsp., 1998; Lott i wsp., 1995; Mazure i wsp., 1992; Mel-low i wsp., 1993; Puryear i wsp., 1995; Sovner i wsp., 1989) wynikały sugestie o dużym bezpieczeństwie stosowania walproinianów oraz o ich przydatności w zaburzeniach zachowania, pobudzeniu i agresywności u chorych z otępieniem lub z innymi organicznymi zmianami w o.u.n. Wyniki badań niekontrolowanych placebo sugerowały, że pochodne kwasu

walproinowego w dawce dobowej 20-30 mg/kg u osób z organicznymi zaburzeniami osobowości po kilku tygodniach leczenia przynoszą istotne zmniejszenie nasilenia agresji, niepokoju, drażliwości, odhamowania, zaburzeń snu, jedzenia i apetytu.

Na podstawie tych doniesień, pomimo braku dowodów na działanie pochodnych kwasu walproinowego w agresjach i pobudzeniu u chorych, powstało przeświadczenie o ich skuteczności.

Wykazanie, że walproiniany działają neuroprotekcyjnie zwiększyło oczekiwania, że lek ten może spowodować poprawę dysfunkcji poznawczych. Toteż dzięki równoczesnemu korzystnemu wpływowi na zaburzenia nastroju, agresywność, apatię i utratę zainteresowania otoczeniem (Borkowska i wsp., 2006) walproiniany wydawały się być niezastąpionym lekiem u chorych z otępieniem.

Dopiero w ostatnich latach przeprowadzono badania (w grupach chorych dobieranych losowo, w warunkach podwójnie ślepej próby) służące rzetelnej ocenie działania walproinianów.

Zespół Cochrane do spraw otępień i funkcji poznawczych poddał analizie publikacje dotyczące stosowania VPA u chorych z otępieniem (Loneragan i wsp., 2004).

Uwzględniono trzy badania poprawne metodologicznie, przeprowadzone z losowym doбором chorych, podwójnie ślepe: Porsteinssona (2001), Sivala (2002) i Tariota (2001).

Badanie Porsteinssona (2001) objęło 56 pacjentów z otępieniem, przebywających w domu opieki. Średni wiek wynosił 85 lat. Przeważały kobiety (70%). Otępienie oceniono przy pomocy DSM IV, Mini-mental State Examination (MMSE) oraz NICDS-ADRDA. Pobudzenie oceniano przy użyciu inwentarza Cohen-Mansfield (CMAI) i skali OAS, stan psychiczny w skali CGI i BPRS.

Stosowano placebo lub walproinian sodu w średniej dawce 826 mg/dz przez 6 tygodni. Doraźnie dołączano w razie potrzeby wodzian chloralu.

Systematyczne oceny nie wykazały różnic w nasileniu zaburzeń w skali MMSE, w nasileniu pobudzenia w inwentarzu CMAI ani w CGI. Nie było także istotnej różnicy w punkcie pobudzenie w skali BPRS, chociaż stwierdzono istotną różnicę pomiędzy grupami przy ocenie zmiennych powiązanych z pobudzeniem.

Nie stwierdzono różnic w nasileniu agresywności w skali OAS i podskali agresywności w CGI. Objawy niepożądane notowano u 68% leczonych i u 33% osób z grupy kontrolnej ( $p=0.03$ ). Dwóch chorych z grupy leczonej wypadło z leczenia (z powodu zaparcia oraz infekcji) i czterech z grupy placebo (infekcja, drgawki, majaczenie).

Badanie wydłużono o fazę otwartą, trwającą kolejne 6 tygodni u 46 pacjentów (Porsteinsson i wsp., 2003). W tym badaniu wykazano istotną redukcję pobudzenia i wrogości ocenianych w skali BPRS (o 3,1 punkty); u 86% pacjentów stwierdzono poprawę w CGI i w skali oceny zachowań agresywnych (OAS).

Badanie Sivala (2002) objęło 42 chorych hospitalizowanych w oddziale geriatrycznym z rozpoznaniem otępienia, średnia wieku wynosiła 80,4 l., przeważały kobiety (59%). Otępienie oceniano przy użyciu DSM IV, MMSE, Clinical Dementia Rating Scale (CDR), NICDS-ADRA. Według CDR nieznaczne zaburzenia zdradzało 2 chorych, średnio nasilone – 24, ciężkie – 16. Agresywność oceniano według kryteriów Patela (ponad 2 punkty w skali dysfunkcji społecznej) i skali agresji (SDAS-9), w CGI, w skali obserwacji przez pielęgniarki. Przy użyciu skali GIP oceniano zaburzenia zachowania.

W podwójnie ślepej próbie z doбором losowym zalecano placebo lub walproinian sodu przez 3 tygodnie, w dwóch dawkach w ciągu doby po 240 mg. Po tygodniu przerwy przeprowadzono próbę krzyżową.

Nie udało się wykonać MMSE z powodu ciężkiego otępienia u 14 chorych. Nie stwierdzono istotnej różnicy nasilenia zaburzeń zachowania i agresywności (GIP), istotna różnica dotyczyła zachowań świadczących o niepokoju, lęku i depresji ( $p=0.02$ ). Objawy niepożądane w obu grupach stwierdzano rzadko i nie korelowały z poziomem leku. Średnie stężenie VPA wynosiło  $40,9 \pm 11 \mu\text{g/ml}$ . Czterech chorych wypadło z badania (temperatura, udar, złamanie kości udowej w okresie placebo lub okresie nieleczenia – *washout*). Jeden chory został wykluczony z powodu naruszenia protokołu badania.

Wydłużone o 12 tygodni badanie otwarte, które autorzy próby przeprowadzili u 39 badanych (Sival i wsp., 2004), wykazało redukcję zachowań aspołecznych i apatii ocenianych w skali GIP oraz zmniejszenie nasilenia objawów w skali dysfunkcji społecznych i agresji (SADS-9 i CGI). W skali GIP odnotowano zwiększenie reakcji buntowniczych. W okresie badania zmarło 7 chorych.

Autorzy badania wysunęli wniosek, że dłużej trwające (co najmniej przez miesiąc) stosowanie małych dawek walproinianu może skutecznie zmniejszyć zaburzenia zachowania u agresywnych chorych cierpiących na otępienie.

Badanie Tariota (2001) objęło 172 pensjonariuszy z domu opieki z rozpoznaniem otępienia naczyniowego lub typu alzheimerowskiego, z towarzyszącą manią. Średnia wieku wynosiła 83,3 l., przeważały ko-

biety (64%). Otepienie oceniano przy pomocy DSM-IV, MMSE (nasilenie wyniosło przed badaniem  $7,2 \pm 0,75$  w grupie VPA i  $7,7 \pm 0,77$  w grupie placebo). Objawy manii oceniano przy użyciu skali Rafaelsona (BRMS > 14), skali BPRS i jej podskali obejmującej napięcie, wrogość, wielkościowość, podejrzliwość, brak współpracy i pobudzenie. Pobudzenie oceniano również inwentarzem Cohen-Mansfield (CMAI).

Badanie zaplanowano na 6 tygodni. Walproinian sodu przyjmowało 87 pacjentów, a placebo 85. Dawkę VPA zwiększano od 125 mg/dz do dawki docelowej, wynoszącej 20-30 mg/kg/dz. Średnia dawka dobową (mediana) wyniosła 1000 mg/dz.

Przed randomizacją okres wyplukiwania trwał tydzień. W razie potrzeby stosowano doraźnie benzodiazepiny lub wodzian chloralu.

Co tydzień wypełniano BRMS i BPRS. Nie stwierdzono różnic nasilenia manii. Obserwowano istotną różnicę w skali CMAI w nasileniu pobudzenia ( $p=0,035$ ), ale nie było różnicy w nasileniu agresywności. Nasilenie objawów w globalnej ocenie stanu psychicznego uległo istotnej redukcji w grupie leczonej. Różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna ( $p=0,035$ ), 54% chorych leczonych oraz 29% osób z grupy placebo wypadło z badania.

Wypadnięcia z próby, związane z działaniami ubocznymi leku, zdarzały się istotnie częściej w grupie walproinianu (22% vs 4%,  $p=0,001$ ).

Najczęstszym objawem ubocznym była senność (spowodowała przerwanie leczenia 10 pacjentów); tylko w grupie leczonej (u 7 chorych) wystąpiła trombocytopenia.

Badanie zakończono przedwcześnie ze względu na dużą liczbę chorych przerywających leczenie walproinianami.

Kolejne badanie Tariota (2005) randomizowane, w warunkach ślepej próby, kontrolowane placebo, objęło 153 rezydentów domu opieki z prawdopodobnym otepieniem typu alzheimerowskiego (MMSE=4-24), z towarzyszącym pobudzeniem. Badanie trwało przez 6 tygodni. Średni wiek wynosił 84 l., przeważały kobiety (70%).

Badanie ukończyło, zgodnie z protokołem, 72% ( $n=110$ ) osób. Stosowano placebo lub walproinian sodu w dawce 800 mg/dz.

Oceniano stan psychiczny przy użyciu skali BPRS i CGI oraz inwentarza pobudzenia CMAI. Nie stwierdzono istotnej różnicy nasilenia objawów psychopatologicznych w BPRS ani zaburzeń zachowania (w skali Cohen-Mansfield).

Nie było także istotnych różnic w tolerancji leku i placebo, u leczonych częściej wystąpiła biegunka i mierny spadek liczby płytek krwi.

W ostatnio opublikowanym randomizowanym badaniu, kontrolowanym placebo, Herrmann i wsp. (2007) ocenili skuteczność VPA w pobudzeniu i agresywności u pacjentów z zaawansowanym i ciężkim otepieniem Alzheimerera. Do oceny użyto Inwentarz Neuropsychiatryczny (NPI) i inwentarz Cohen-Mansfield (CMAI). Badanie przeprowadzono u 14 chorych w wieku 85,6 l. z nasileniem otepienia w MMSE  $4,5 \pm 4,6$  i pobudzeniem w stopniu  $6,4 \pm 3,5$ . Obserwowano u leczonych walproinianami zarówno istotne pogorszenie w porównaniu z placebo, jak też i częste objawy niepożądane.

Podsumowując wyniki wszystkich omówionych badań należy uznać, że bez wątpienia krótkotrwałe stosowanie walproinianów nie wpływa w istotny sposób u chorych z otepieniem na agresywność ani na pobudzenie, niezależnie od wysokości stosowanych dawek. Natomiast korzystnie wpływa na niepokój, zaburzenia nastroju i lęk.

W badaniach otwartych, będących kontynuacją prób RDB, odnotowano lepsze wyniki dłuższego stosowania (przez 12 tygodni) walproinianów. Stwierdzono w nich korzystny efekt walproinianów w stosunku do zaburzeń pamięci, dysfunkcji społecznych, zaburzeń orientacji, apatii i agresywności. Potwierdzono utrzymywanie się u chorych leczonych walproinianami poprawy w zakresie niepokoju, lęku i zaburzeń nastroju (Sival i wsp., 2004).

Być może walproinianami mogą wpływać korzystnie na poprawę sprawności poznawczej, ale sugerujące ten wniosek ustalenia (Borkowska i wsp., 2006) wymagają potwierdzenia w badaniach większej grupy pacjentów, w warunkach podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo.

### **Karbamazepina**

Tariot i wsp. (1998) przeprowadzili 6-tygodniowe randomizowane badanie kontrolowane placebo w warunkach ślepej próby u 51 pensjonariuszy domu pomocy z pobudzeniem i otepieniem (DSM III R). Wiek badanych wynosił  $84,8 \pm 6,5$ , nasilenie otepienia w MMSI 6,0, nasilenie objawów w skali BPRS  $54,2 \pm 9,2$ . Wśród badanych przeważały kobiety (80%), karbamazepinę stosowano w dawce dobowej 300 mg, stężenie leku we krwi wynosiło 5-8  $\mu\text{g/ml}$ . Oceniano nasilenie zaburzeń poznawczych przy użyciu MMSI, stan psychiczny przy pomocy CGI i BPRS, agresję w skali OAS oraz skali zachowań w otepieniu (BRS). Wykazano redukcję zaburzeń psychicznych (BPRS i CGI) u leczonych karbamazepiną istotnie większą niż w grupie placebo. Podobnie karbamazepina w odróżnieniu od placebo istotnie zmniejszyła pobudzenie.

U jednego pacjenta przerwano leczenie z powodu tików, u drugiego z powodu ataksji. Inne objawy (zawroty głowy, ataksja, zaburzenia równowagi) obserwowano równie często u leczonych karbamazepiną, jak w grupie placebo.

Nie stwierdzono obniżenia sprawności poznawczej ani istotnych zmian wyników badań laboratoryjnych. Wyniki badania wskazywały na dobrą skuteczność w leczeniu agresywności i pobudzenia chorych z otępieniem i dobrą tolerancję karbamazepiny.

W kolejnym badaniu (Olin i wsp., 2001) kontrolowanym placebo, z losowym doborem, 6-cio tygodniowym u 21 pacjentów z chorobą Alzheimera, u których nie uzyskano poprawy po neuroleptykach, porównywano wynik stosowania karbamazepiny i placebo. Uzyskano u leczonych karbamazepiną częściową poprawę stanu psychicznego, szczególnie wrogości, ale i nasilenie omamów.

## PODSUMOWANIE

Dotychczasowe dane wskazują na przydatność leków przeciwpadaczkowych w leczeniu osób w podeszłym wieku w maniach. U tych chorych VPA jest – na równi z litem – lekiem pierwszego rzutu, a karbamazepina – drugiego rzutu. Obydwa leki są bezpieczniejsze od LPP pod względem ryzyka powikłań naczyniowych i nie powodują objawów pozapiramidowych.

U osób z otępieniem bez psychozy pochodne kwasu walproinowego, krótkotrwale stosowane, niedostatecznie wpływają na pobudzenie i agresywność. Dłużej stosowane pochodne kwasu walproinowego u chorych z otępieniem mogą redukować pobudzenie i agresywność, ale leczeniu często towarzyszy senność i może wystąpić trombocytopenia.

Małe dawki pochodnych kwasu walproinowego mogą u tych chorych wpływać korzystnie na obszar funkcji poznawczych, ale dotychczasowe dane są niedostateczne do zalecania VPA jako rutynowej praktyki.

Na korzystny wpływ karbamazepiny na agresywność u osób z otępieniem wskazują wyniki przeprowadzonych badań, ale w jednym z nich (Olin i wsp., 2001) obserwowano, w kontroli z placebo, także nasilenie omamów.

Lekami z wyboru u chorych z otępieniem i psychozą są leki przeciwpyschotyczne. Jednak u chorych z otępieniem bez psychozy leki przeciwpyschotyczne uważa za leki z wyboru nieznaczna większość (60%) ekspertów (Alexopoulos i wsp., 2004). Spośród leków przeciwpyschotycznych, ze względu na słabszy wpływ na układ pozapiramidowy, preferowane są leki drugiej generacji. Wykazano, że działają one nieco korzystniej na agresyw-

ność i pobudzenie niż haloperidol, ale są dość często nieskuteczne. Poza tym stosowanie wszystkich leków przeciwpyschotycznych zwiększa ryzyko udaru i zgonu.

W niewielu badaniach oceniono wyniki stosowania słabych antagonistów antydopaminergicznych, o znikomym działaniu neuroleptycznym (pochodnych fenotiazyny z łańcuchem alifatycznym, tiapridu, buspironu). Leki te (tiaprid, cyjamemazyna, alimemazyna) wykazują silne działanie uspokajające i zazwyczaj nie powodują zespołów pozapiramidowych. Chociaż są wykorzystywane w praktyce, nie dysponujemy wynikami badań, które stanowiły podstawę do ich rutynowego stosowania.

Toteż jeśli zachodzi konieczność farmakologicznego opanowania niepokoju i agresywności u chorych z otępieniem, wyboru leku zawsze należy dokonywać starannie, z uwzględnieniem indywidualnych cech chorego, obecnych zaburzeń, profilu działania leku i związanego z nim ryzyka działań niepożądanych, interakcji z chorobą i innymi stosowanymi lekami.

## PIŚMIENNICTWO

1. Alexopoulos GS, Streim JE, Carpenter D. Expert consensus guidelines for using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(2): 100-120.
2. Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, Schuck S, Bonhomme D, Gerard D. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl.)* 2000; 148(4): 361-6.
3. Ballard C. Agitation and psychosis in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15(11): 913-918.
4. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Everatt A, Sadler S, Maddison C. i in. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *B Med J* 2005; 330(7496): 874.
5. Ballard CG, Thomas A, Fossey J, Lee L, Jacoby R, Lana MM, Bannister C, McShane R, Swann A, Juszcak E, O'Brien JT. A 3-month, randomized, placebo-controlled, neuroleptic discontinuation study in 100 people with dementia: the neuropsychiatric inventory median cutoff is a predictor of clinical outcome. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 114-119.
6. Ballard C, Howard R. Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 492-500.
7. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K. i in. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melisa. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 553-558.
8. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology of neuroanatomy of bipolar affective disorder. *Bipolar Disorder* 2001; 3: 106-150.
9. Berrios GE, Bakshi N. Manic and depressive symptoms in the elderly: their relationships to treatment outcome, cognition, and motor symptoms. *Psychopathology* 1991; 24: 31-38.
10. Black DW, Winokur G, Bell S. i in. Complicated mania. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 232-236.
11. Borkowska A, Tomaszewska M, Wilkość M, Cochosz A, Drózdź W, Rybakowski J. Korzystne efekty dodania walproinianu do leczenia donepezilem w chorobie Alzheimera – doniesienie wstępne. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2006; 1:19-25.



12. Bridges-Parlet S, Knopman D, Steffes S. Withdrawal of neuroleptic medications from institutionalized dementia patients, results of a double-blind baseline-treatment-controlled pilot study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997; 10: 119-126.
13. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarette R, Lee M, Lyons B, Grossman R. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 134-143.
14. Broadhead J, Jacoby R. Mania in old age: a first prospective study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1990; 5: 215-222.
15. Chacko RC, Marsh B, Marmion J i in. Lithium side effects in elderly bipolar outpatients. *J Clin Psychiatry* 1987; 9: 79-88.
16. Cohen-Mansfield J, Lipson S, Werner P i in. Withdrawal of haloperidol, thioridazine, and lorazepam in the nursing home: a controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1733-1740.
17. Committee for the Safety of Medicines: Atypical antipsychotic drugs and stroke. Available at: [www.mhra.gov.uk?home/idcpl?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=rue&ssDocName=CON1004298&ssTargetNodeid=221](http://www.mhra.gov.uk?home/idcpl?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=rue&ssDocName=CON1004298&ssTargetNodeid=221).
18. Craig I, Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. *Epilepsia*. (New York: Raven Press, Ltd), 1994: 381-390.
19. Cullen M, Mitchell P, Brodaty H. i in. Carbamazepine for treatment-resistant melancholia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 472-476.
20. De Deyn PP, Katz IR, Brodaty H, Lyons B, Greenspan A, Burns A. Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia: a pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double-blind trials in nursing home residents treated with risperidone. *Alin Neurol Neurosurg* 2005; 107 (6): 497-508.
21. Franco KN, Messinger-Rapport B. Pharmacological treatment of neuropsychiatric syndromes of dementia: a review of the evidence. *J Am Med Dir Assoc* 2006; 7 (3): 201-2.
22. Gill SS, Seitz DP, Raivio MM, Strandberg TE. i in. Association of antipsychotics with mortality among elderly patients with dementia/response: the association of antipsychotics with mortality among elderly patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15 (11): 983-986.
23. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N. i in. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 330: 445.
24. Glassman AII, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-1782.
25. Head I, Denning T. Lithium in the over-65s: who is taking it and who is monitoring it? A survey of older adults on lithium in the Cambridge Mental Health Services catchment area. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 164-171.
26. Herrmann N, Lanctot KL, Rothenburg LS, Eryavec G. A placebo-controlled trial of valproate for agitation and aggression in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2007; 23: 116-119.
27. Herrmann N, Mamedani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1113-1115.
28. Hewick DS., Newburg P, Hopwood S. i in. Age as a factor affecting lithium therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 201-205.
29. Himmelhoch J, Neil JR, May SJ. i in. Age, dementia, dyskinesias, and lithium response. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 941-945.
30. Hollis J, Grayson D, Forrester L. i in. Antipsychotic medication dispensing and risk of death in veterans and war windows 65 years and older. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 40: 981-986.
31. Holmes C, Wilkinson D, Dean C. i in. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 214-219.
32. Horne M, Lindley SE. Divalproex sodium in the treatment of aggressive behavior and dysphoria in patients with organic brain syndromes. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (9): 430-431.
33. Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, Burms AS. i in. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1382-92.
34. Kahn DA, Alexopoulos CS, Silver JM. i in. Treatment of agitation in elderly persons with dementia: a summary of the expert consensus guidelines. *J Pract Psychiatry Behav Health* 1998; 5: 265-276.
35. Kando JC, Tohen M, Castillo J, Zarate CA Jr. The use of valproate in an elderly population with affective symptoms. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (6): 238-40.
36. Kasarskis EJ, Kuo CS, Berger R. i in. Carbamazepine-induced cardiac dysfunction. *Arch Intern Med* 1992; 152: 186-191.
37. Kunik ME, Puryear L, Orengo CA, Molinari V, Workman RH Jr. The efficacy and tolerability of divalproex sodium in elderly demented patients with behavioral disturbances. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 29-34.
38. Lim H-K, Pae C-U, Lee C, Lee C-U. Amisulpride versus risperidone treatment for behavioral and psychological symptoms in patients with dementia of the Alzheimer type: a randomized, open, prospective study. *Neuropsychobiology* 2006; 54: 247-251.
39. Loneragan ET, Cameron M, Luxemberg J. Valproic acid for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD003945.
40. Lott AD, McElroy SL, Keys MA. Valproate in the treatment of behavioral agitation in elderly patients with dementia. *J Neuropsychiat Clin Neurosci*.1995; 7: 314-319.
41. Mazure CM, Druss BG, Cellar JS. Valproate treatment of older psychotic patients with organic mental syndromes and behavioral dyscontrol. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 914-916.
42. McFarland BH, Miller MR, Strumfjord AA. Valproate use in the older manic patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 479-481.
43. Mellow AM, Solano-Lopez C, Davis S. Sodium valproate in the treatment of behavioral disturbances in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1993; 6: 205-209.
44. Mintzer JE, Tune LE, Breder CD. i in. Aripiprazole for the treatment of psychosis in institutionalized patients with Alzheimer's dementia: a multi-center, randomized, double blind, placebo controlled assessment of 3 fixed doses. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 918-931.
45. Moore CM, Demopoulos CM, Henry ME, i in. Brain-to-serum lithium ratio and age: an in-vivo magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1240-1242.
46. Murray E, Hopwood S, Balfour JK. The influence of age on lithium efficacy and side effects in outpatients. *Psychol Med* 1983; 13: 53-60.
47. Nambudiri DE, Meyers BS, Young RC. Delayed recovery from lithium neurotoxicity. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991; 4: 40-43.
48. Niedermier JA, Nasrallah HA. Clinical correlates of response to valproate in geriatric inpatients. *Ann Clin Psychiatry* 1998; 10: 165-168.
49. Noaghiul S, Narayan M, Nelson C. Divalproex treatment of mania in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: 257-262.
50. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R. i in. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and lithium carbonate by double-blind controlled study. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23: 143-150.
51. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, Taggart NA, Schneider LS. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9 (4): 400-405.
52. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J. i in. A double blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 942-952.

53. Porsteinsson AP, Tariot PN, Jakimovich LJ, Kowalski N, Holt C, Erb R, Cox C. Valproate therapy for agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 434-440.
54. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R. i in. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 58-66.
55. Puryear LJ, Kumik ME, Workman R Jr. Tolerability of divalproex sodium in elderly psychiatric patients with mixed diagnoses. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8 (4): 234-7.
56. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN i in. QTc-interval abnormalities and psychotropic drugs therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355: 1048-1052.
57. Roose SP, Bone S, Haidorfer C. i in. Lithium treatment in older patients. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 843-844.
58. Roose SP, Nurmberger J, Dunner D. i in. Cardiac sinus mode dysfunction during lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 804-806.
59. Schaffer CG, Gafvey MJ. Use of lithium in acutely manic elderly patients. *Clin Gerontol* 1984; 127: 58-60.
60. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *Soc* 1990; 38: 553-563.
61. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294: 1934-1943.
62. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG. I in. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *New Eng J Med* 2006; 15 (vol 355): 1525-1538.
63. Schurhoff F, Bellivier F, Jouvent R. i in. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord* 2000; 58: 215-221.
64. Sival RC, Haffmans PMJ, Jansen PAF, Duursma SA, Eikelenboom P. Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia – randomized placebo controlled clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 579-585.
65. Sival RC, Duivenvoorden HJ, Jansen PAF, Haffmans PMJ, Duursma SA, Eikelenboom P. Sodium valproate in aggressive behaviour in dementia: a twelve-week open label follow-up study. *Intern J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 305-312.
66. Smith DA, Perry PJ. Nonneuroleptic treatment of disruptive behavior in organic mental syndromes. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1400-1408.
67. Smith RE, Helms PM. Adverse effects of lithium therapy in the acutely ill elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 94-99.
68. Sovner R. The uses of valproate in the treatment of mentally retarded persons with typical and atypical bipolar disorders. *J Clin Psychiatr*. 1989; 50 (suppl.3): 40-43.
69. Stokes PE, Stoll PM, Shamoian CA i in. Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. *Lancet* 1971; 1: 1319-1325.
70. Stone K. Mania in the elderly. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 220-224.
71. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, Irvine C. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 54-61.
72. Tariot PN, Schneider LS, Mintzer JE i in. Safety and tolerability of divalproex sodium in the treatment of signs and symptoms of mania in elderly patients with dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapy Research* 2001; 62: 51-67.
73. Tariot PN, Raman R, Jakimovich L, Schneider L, Porsteinsson A, Thomas R, Mintzer J, Brenner R, Schafer K, Thal L. Divalproex sodium in nursing home residents with possible or probable Alzheimer disease complicated by agitation. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 942-949.
74. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, Williams-Hughes C. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14 (9): 767-76.
75. Tinklenberg JR, Kraemer HC, Yaffe K. i in. Donepezil treatment and Alzheimer disease: can we apply the results of randomized clinical trials in AD patients to clinical practice? *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 953-960.
76. Tohen M, Castillo-Ruiz J, Baldessarini RJ. i in. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2,228 cases at risk. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 413-418.
77. Trannel TJ, Ahmed I, Goebert D. Occurrence of thrombocytopenia in psychiatric patients taking valproate. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 128-130.
78. Tune LE, Steele C, Cooper T. Neuroleptic drugs in the management of behavioral symptoms of Alzheimer's disease. *Psychiatr Clin North Am* 1991; 14: 353-373.
79. U.S. Food and Drug Administration, FDA Public Health Advisory: Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. Location, Centre for Drug Evaluation and Research 13, 2005. [www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdoes/printer.cfm?id=330](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdoes/printer.cfm?id=330)
80. van der Velde CD. Effectiveness of lithium carbonate in the treatment of manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1970; 123: 345-351.
81. Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R. Olanzapine-Haloperidol in Dementia Study Group/ Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21 (1): 1-8.
82. Wang PS, Schneeweiß S, Avorn J. i in. Risk of death in elderly users of conventional vs atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353: 2335-2341.
83. Wang PS, Bohn RL, Glynn RF. i in. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (6): 892-898.
84. Young RC, Falk JR. Age, manic psychopathology, and treatment response. *Int J Geriatr Psychiatry* 1989; 4: 73-78.
85. Young RC, Klerman GL. Mania in late life: focus on age at onset. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 867-876.
86. Young RC, Moline M, Kleyman F. Hormone-replacement therapy and late-life mania. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5: 179-181.
87. Young RC, Gyulai L, Mulsant BH, Flint A, Beyer JL, Shulman KI, Reynolds CF. Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age. Review and recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 342-357.
88. Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, Minkowitz MC, Devine NA. Quetiapine to treated agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4 (1): 8.

*Adres korespondencyjny:*

*Małgorzata Rzewuska*

*Samodzielna Pracownia Farmakoterapii*

*Instytut Psychiatrii i Neurologii*

*ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa*

*tel. 022 651 93 12, e-mail: rzewuska@ipin.edu.pl*