

Hubert Kowalczyk, Szymon Niemcewicz, Jacek Drojewski, Wojciech Androsiuk

Wstępne wyniki stosowania dużych dawek piracetamu podawanych dożylnie u pacjentów z zespołem otępiennym

I Klinika Psychiatryczna AM w Warszawie

Streszczenie

W pracy przedstawiono wstępne wyniki stosowania piracetamu dożylnie w dużych dawkach u pacjentów z zespołem otępiennym oraz ocenę aktywności ruchowej. Podczas leczenia nie obserwowano objawów ubocznych. Zaobserwowano poprawę w skalach klinicznych (Teście Informacji-Pamięci-Koncentracji oraz Krótkiej Skali Oceny Otępienia). Dodatkowo do oceny aktywności ruchowej pacjentów zastosowano aktografię jako metodę obiektywną, pozwalającą dokładnie ocenić aktywność pacjenta w czasie leczenia. Analiza danych aktograficznych wykazała wzrost aktywności ruchowej pacjentów po leczeniu zarówno w czasie dnia, jak i w nocy.

Summary

In this paper preliminary results of high doses intravenous Piracetam in the treatment of dementia and actigraphic monitoring are discussed. During course of i.v. Piracetam (12 g daily) and following period of 4,8 g Piracetam p.o. no side effects were observed. Patients showed improvement in clinical scales (Information-Memory-Concentration Test, Mini-Mental State Examination). Actigraphic results showed increased motor activity after treatment, equally distributed for both day and night.

Wstęp

Piracetam, czyli amid kwasu 2-oksy-1-pirolidynooctowego, cykliczna pochodna kwasu gamma-aminomasłowego, był pierwszym szeroko stosowanym lekiem z grupy nootropowych (10). Do dziś jest jednym z najczęściej stosowanych preparatów z tej grupy. Piracetam ma usprawniać bioenergetyczny metabolizm komórki nerwowej, bez względu na pierwotną przyczynę upośledzenia jej funkcji, zwiększać zużycie glukozy, wzmacniać obrót ATP i podtrzymywać zdolność do syntezy RNA (10). Preparat uznano za bezpieczny, nietoksyczny i bez znaczniejszych działań ubocznych (7, 10).

W badaniach na zwierzętach obserwowano poprawę procesu uczenia, poprawę funkcji pamięciowych u starych zwierząt, częściowe zapobieganie skutkom niedotlenienia, przyspieszenie normalizacji EEG po anoksji oraz poprawę wykonywania zadań w warunkach hipoksji. Opisywano także zwiększoną transmisję międzypółkulową i zwiększoną amplitudę przespoidłowych potencjałów wywołanych (7, 10, 11). Badania kliniczne po początkowym entuzjazmie lat 70-tych nie dostarczyły przekonujących dowodów na potwierdzenie

tezy o poprawie funkcji poznawczych u osób z cechami otępienia. Niektóre z nich potwierdzają skuteczność piracetamu (6), inne nie wskazują na pozytywne jego działanie (4). Zwłaszcza w otępieniu typu Alzheimerera skuteczność piracetamu wywołuje wiele kontrowersji, większą skuteczność obserwowano po łącznym podawaniu piracetamu i choliny (3, 8). Nowsze prace wskazują na skuteczność leku zarówno w otępieniu o typie Alzheimerera, jak i w otępieniu o etiologii naczyniowej przy zastosowaniu dużych dawek (6), bądź sugerują jeśli nie poprawę, to spowolnienie procesu narastania zaburzeń poznawczych przy długotrwałym stosowaniu wysokich dawek piracetamu (2). Stosowanie zbyt małych dawek leku może być spowodowane obawą przed nadmiernym pobudzeniem chorego czy też wywołaniem zaburzeń świadomości.

Ważnym elementem oceny skuteczności preparatu są obiektywne wskaźniki, takie jak metody biochemiczne, pozytronowa tomografia emisyjna (5), czy też metody neurofizjologiczne: badania elektroencefalograficzne, poligraficzne (13). Wiadomo, że jedną z funkcji zaburzonych w zespołach otępiennych są rytmy biologiczne. Metodą pozwalającą na długotrwałą ocenę rytmów okołodobowych jest aktografia (1, 9, 12), czyli badanie polegające na zastosowaniu piezoelektrycznych mierników aktywności ruchowej.

Cel pracy

Celem pracy była wstępna ocena skuteczności terapii zespołów otępiennych za pomocą dożylnych wlewów piracetamu oraz obiektywna ocena aktywności pacjentów za pomocą aktografii.

Materiał

Badania przeprowadzono u 8 pacjentów (6 mężczyzn i 2 kobiet), u których w obrazie klinicznym dominowały cechy zespołu otępiennego o różnej etiologii. Objawy otępienne obserwowano przynajmniej od 1 roku. Do grupy badanej nie byli kwalifikowani pacjenci z wyjściowym wynikiem w skali Hachinskiego poniżej 4 punktów, nie kwalifikowano także do grupy badanej pacjentów z wynikiem w skali Hamiltona powyżej 17 punktów (żaden z zakwalifikowanych pacjentów nie przekroczył sumy 11 punktów). Siedmiu pacjentów było hospitalizowanych w okresie badania w I i II Klinice Psychiatrycznej AM w Warszawie, jeden pacjent był leczony ambulatoryjnie.

Pacjent R.W., lat 40, przyjęty do kliniki z powodu masywnych zaburzeń pamięci o typie zespołu Korsakowa, u osoby z obwodową polineuropatią alkoholową. W skalach: Hachinskiego 4 pkt., Hamiltona 7 pkt.

Pacjent S.O., lat 75, przyjęty do kliniki z powodu zespołu urojenowego u osoby z encefalopatią miażdżycową. Stan somatyczny średni, okresowo pogarszający się z powodu infekcji dróg moczowych (niewydolności nerek i współlistniejącej niewydolności krążeniowo-oddechowej). W skalach:

Hachinskiego 11 pkt., Hamiltona 9 pkt. Podawanie piracetamu rozpoczęto po częściowym wyrównaniu stanu psychicznego i somatycznego.

Pacjentka J.N., lat 73, przyjęta z powodu epizodów majaczeniowych u osoby z zespołem otępiennym. W dobrym stanie ogólnym. W oddziale nie obserwowano zaburzeń świadomości. W skalach: Hachinskiego 4 pkt., Hamiltona 9 pkt.

Pacjent F.K., lat 79, przyjęty z powodu epizodów majaczeniowych i zachowań agresywnych u osoby z zespołem otępiennym. Pacjent wcześniej miał rozpoznawaną schizofrenię paranoidalną. W skalach: Hachinskiego 6 pkt., Hamiltona 8 pkt.

Pacjent T.J., lat 65, z zespołem otępiennym, wcześniej leczony z powodu psychozy schizoafektywnej. Klinicznie dominował zespół apatyczno-abuliczny. W skalach: Hachinskiego 5 pkt., Hamiltona 7 pkt.

Pacjent S.R., lat 80, przyjęty z powodu przewlekłego zespołu psychoorganicznego u osoby z encefalopatią miażdżycową i chorobą afektywną dwubiegunową w wywiadzie. W skalach: Hachinskiego 8 pkt., Hamiltona 9 pkt.

Pacjent B.M., lat 55, leczony ambulatoryjnie z rozpoznaniem choroby Alzheimerera. Czynny zawodowo. W skalach: Hachinskiego 4 pkt., Hamiltona 11 pkt.

Pacjentka H.P., lat 79, pierwsza hospitalizacja z powodu zespołu otępiennego. W skalach: Hachinskiego 5 pkt., Hamiltona 9 pkt.

Metoda

Okres badania obejmował 20 dni, który podzielono na trzy etapy.

Wstępny okres pięciodniowy, w trakcie którego chorzy byli badani klinicznie i oceniani za pomocą skal: depresji Hamiltona, Hachinskiego i zmodyfikowanymi Testami Informacji-Pamięci-Koncentracji IMC (Information-Memory-Concentration Test, Blessed, Tomlins, Roth, 1968) oraz Krótkiej Skali Oceny Otępienia MMSE (Mini-Mental State Examination, Folstein, Folstein, 1975). Przed rozpoczęciem badania wyrównano ogólny stan somatyczny i gospodarkę wodno-elektrolitową.

W drugim etapie, trwającym 10 dni, pacjenci byli leczeni dożylnymi wlewami piracetamu w dawce 12 g dziennie. Pacjentom podawano preparat Nootropil firmy UCB Pharma w roztworze 12 g/60 ml, jeden raz na dobę w godzinach przedpołudniowych, przez około 30-60 minut.

W trzecim, pięciodniowym okresie, kontynuowano podawanie piracetamu doustnie w dawce 4,8 g/dzień w 3 dawkach podzielonych, stosowano zasadę niepodawania ostatniej dawki później niż po 17.30. Etap ten służył ponownej ocenie i badaniom pacjentów, ostateczną ocenę przeprowadzano pod koniec tego okresu.

Przez cały okres obserwacji, t.j. 20 dni, okołodobowy rytm aktywności pacjentów był monitorowany przy użyciu aktografów. Do badania wykorzystano aktografy firmy Gaehwiler Electronic, które były noszone przez pacjentów na nadgarstku ręki niedominującej, przez cały okres badania.

Dane były zapisywane w pamięci aktografu w odstępach jednoninutowych, po zakończeniu badania były one odczytywane i analizowane za pomocą komputera IBM PC. Do analizy danych aktograficznych użyto 3 wskaźników:

1 – średniego okresu aktywności zerowej (MIP) – stanowiącego średnią ilość następujących po sobie jednoninutowych odcinków bez jakiegokolwiek aktywności, wskaźnik ten można rozumieć jako miarę bezruchu,

2 – wskaźnika ruchliwości (MI), czyli wyrażonej w procentach liczby jednoninutowych odcinków czasu z aktywnością większą od zera,

3 – oraz poziomu aktywności (AL) – czyli średniej liczby ruchów liczonych w odcinku czasu (w tym badaniu na 1 minutę) (9,12).

Dane aktograficzne były analizowane osobno dla okresu dnia i nocy, jako porę nocną arbitralnie przyjęto godziny pomiędzy 23.00 a 6.00 dnia następnego.

Analizie danych aktograficznych poddano 7 osób, u 1 osoby dane nie były analizowane z przyczyn technicznych.

Wyniki

W tabeli 1 podano wyniki uzyskane u poszczególnych pacjentów. Na rysunku 1 przedstawiono dwa 48-godzinne fragmenty zapisu aktograficznego pacjenta S.O. przed i po leczeniu.

Tabela 1.

Pacjent	R.W.	S.O.	J.N.	F.K.	T.J.	S.R.	B.M.	H.P.
Wiek	40	75	73	75	65	80	55	79
Skala Hachinskiego	4	11	4	6	5	8	4	5
Skala Hamiltona	7	9	9	8	7	9	11	9
MCT 1 – przed leczeniem	22	21	7	23	1	35	36	19
MCT 2 – po leczeniu	27	27	10	27	2	37	37	24
MMSE 1 – przed leczeniem	13	16	8	16	0	25	31	10
MMSE 2 – po leczeniu	33	24	8	21	0	28	31	12
Ocena wzrokowa aktogramu	++	+	+	+/-	+/-	+	Brak danych	+/-

(+ +) w ocenie wzrokowej aktogramów: wzrost aktywności ruchowej, w tym poprawa jej dobowej dystrybucji

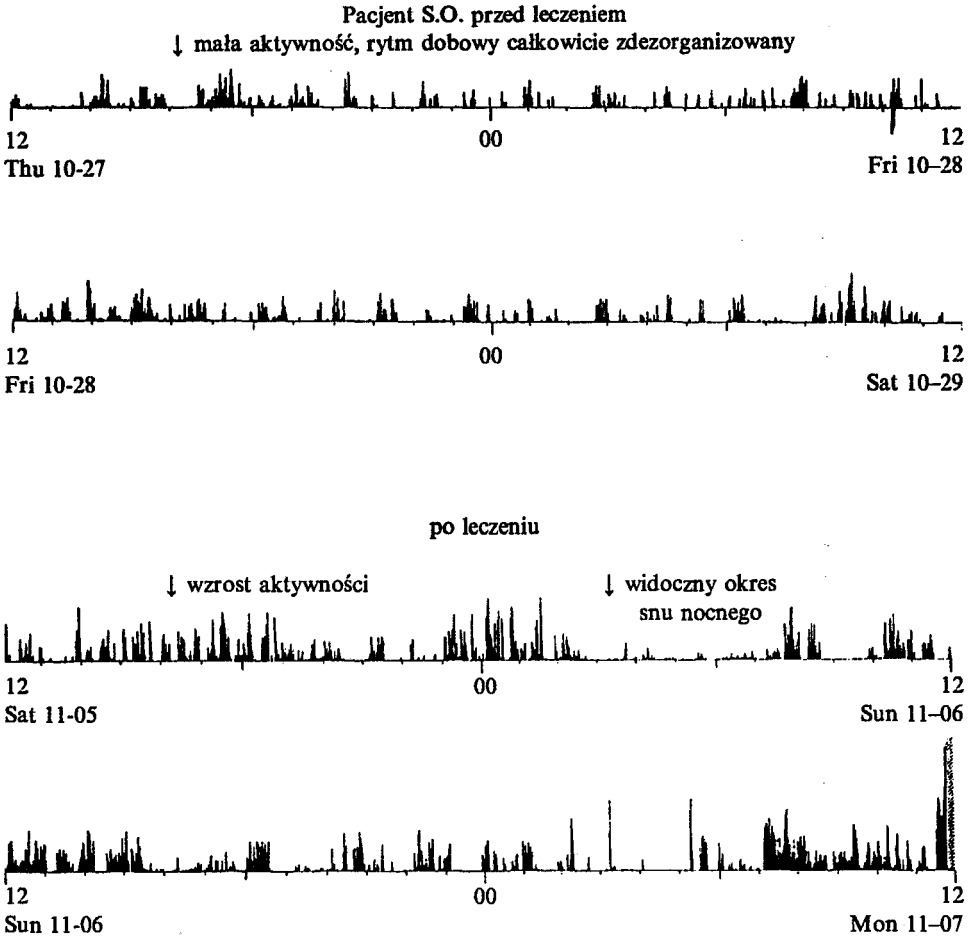
(+) niewielka poprawa

(+/-) poprawa minimalna lub brak poprawy

1) W trakcie podawania piracetamu w testach Informacji–Pamięci–Koncentracji MCT i Krótkiej Skali Oceny Ośpienia MMSE uzyskano:

- u dwóch pacjentów poprawę, w tym u jednego znaczną
- u dwóch pacjentów minimalną poprawę
- u pozostałych czterech nie odnotowano poprawy.

2) Zaobserwowano wzrost aktywności ruchowej pacjentów: u jednego pacjenta w stopniu znacznym, u trzech – w niewielkim i u pozostałych trzech – w stopniu minimalnym.



Ryc. 1.

3) W czasie prowadzenia badania i po jego zakończeniu nie zaobserwowano u pacjentów działań ubocznych.

Dyskusja

Analiza wyników w skalach klinicznych: Informacji-Pamięci-Koncentracji oraz Krótkiej Skali Oceny Ośpienia wskazuje na niewielką poprawę w trakcie podawania piracetamu. Spośród wszystkich pacjentów najlepsze wyniki skal, zgodne z danymi aktograficznymi uzyskano u względnie młodego pacjenta z alkoholowym zespołem Korsakowa, co może świadczyć o przydatności wysokich dawek piracetamu we wlewach dożylnych u pacjentów z intoksykacyjnymi zespołami ośpiennymi. Wyniki te wymagają dalszego potwierdzenia z zastosowaniem podwójnie ślepej próby oraz liczniejszej grupy badanej.

Badanie aktograficzne okazało się niezwykle istotne dla obiektywnej oceny zmiany aktywności. W wyniku podawania piracetamu wzrosła aktywność

ruchowa badanych. Niestety, wzrost aktywności obejmował także okres nocy. Mimo że nie obserwowano klinicznych cech pobudzenia i niepokoju, spadek wskaźnika aktywności niezerowej, czyli wzrost aktywności, świadczy o pogorszeniu snu nocnego. Nie obserwowano natomiast zmiany struktury rytmów okołodobowych.

Istotny z punktu widzenia klinicznego jest brak w obserwowanym okresie działań ubocznych czy powikłań leczenia. Lek stosowano również u pacjentów leczonych z powodu zaburzeń świadomości, u których też obserwowano bardzo dobrą tolerancję leku.

Piśmiennictwo

1. Aharon-Peretz J., Masiah A., Pillar T., Epstein R., Tzischinsky O., Lavie P.: Sleep-wake cycles in multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, 1991, 41, 1616–1619
2. Croisile B., Trillet M., Fondarai J., Laurent B., Manguiere F., Billardon M.: Long-term and high-doses piracetam treatment of Alzheimer disease. *Neurology*, 1993, 43, 301–305
3. Friedman E., Sherman K. A.: Clinical response to choline plus piracetam in senile dementia: relation to red-cell choline levels. *New Engl. J. Med.*, 1981, 304, 1490–1491.
4. Gustafson L., Risberg J. Johanson M., Fransson M., Maximilian V.: Effects of piracetam on regional cerebral blood flow and mental functions in patients with organic dementia. *Psychopharmacology*, 1978, 56, 115–117.
5. Heiss W. D., Szelies B., Kessler J., Herholz K.: Abnormalities of energy metabolism in Alzheimer's disease study with PET. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1991, 640, 65–71.
6. Herrmann W. M., Stephan K.: Moving from the question of efficacy to question of therapeutic relevance: an exploratory reanalysis of a controlled clinical study of 130 inpatients with dementia syndrome taking piracetam. *Int. Psychogeriatr.*, 1992, 4, 25–44.
7. Lishman W. A.: *Organic Psychiatry*. Blackwell Scientific Publ., London 1990, s. 425–426
8. Middelkoop H. A. M., Van Hilten B. J., Kramer C. G., Kamphuisen H. A. C.: Actigraphically recorded motor activity and immobility across sleep cycles and stages in healthy male subjects. *J. Sleep Res.* 1993, 2, 28–33.
9. Nootropil-Basic scientific and clinical data. Scientific Publication UCB-Pharmaceutical Division, Brussels 1980.
10. Reisenberg B., Ferris S., Gershon S.: An overview of pharmacologic treatment of cognitive decline in the aged. *Am. J. Psychiatry*, 1981, 138, 593–600.
11. Smilde-Van Den Doel D. A., Middelkoop H. A. M, Conrads L. A., Schorno R., Kamphuisen H. A. C.: Long-term recording of sleep/wakefulness with wrist-activity monitors and sleep logs in two male subjects visiting the south pole. *Sleep-Wake Research in The Netherlands*, 1994, 5, 141–148.
12. Vallardes-Neto D. C., Buchsbaum M. S., Evans W. J., Nguyen D., Nguyen P., i wsp.: EEG delta, positron emission tomography, and memory deficit in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology*, 1995, 31, 173–181.
13. Welbel L.: Inne leki psychotropowe stosowane w lecznictwie psychiatrycznym. W: Kostowski W., Pużyński S.(red.): *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, Warszawa 1986, 404–407.