

*Małgorzata Rzewuska*

## **Farmakoterapia chorych z zaburzeniami psychicznymi przejawiających zachowania agresywne**

*Pharmacological treatment for aggressive patients with psychiatric disorders*

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

Zachowania impulsywne i agresje często towarzyszą zaburzeniom psychicznym. Jednak niewiele jest danych z badań kontrolowanych dotyczących leczenia chorych z zachowaniami agresywnymi. Wielu z opublikowanych badań u chorych agresywnych nie przeprowadzono poprawnie metodologicznie. W pracy krytycznie podsumowano wyniki badań leczenia w stanach agresji w schizofrenii, zaburzeniach afektywnych, otępiennych, zaburzeniach osobowości i wynikające z nich wnioski dotyczące optymalnego leczenia.

### **Summary**

Impulsive, aggressive behavior is common in psychiatric disorders. However, little systematic treatment data exists from controlled trials for this symptom domain. Many of the studies in aggression had methodological limitations.

In this article the author comprehensively, critically review the available data on treatment for psychiatric condition with aggressive behaviors including bipolar, psychotic disorders, agitation associated with dementia and personality disorder. The author conclude with a brief summary of optimal treatment approach.

---

**Słowa kluczowe:** dysforie, zachowania agresywne, zasady farmakoterapii

**Key words:** dysphoria, aggressive behavior, pharmacotherapy guidelines

---

W klasycznej psychopatologii daremnie można szukać opisu czy definicji agresji. Obecnie coraz częściej pojawiają się prace poświęcone agresji jako stanu, który wymaga diagnostyki i uwzględnienia w planowanej terapii (3, 31, 57, 63, 117). Dziś coraz częściej złość, wrogość i impulsywność są wyodrębniane jako objawy o istotnym znaczeniu psychopatologicznym (m.in. w skalach służących do oceny stanu psychicznego u chorych na schizofrenię). U podłoża zachowań agresywnych u osób z zaburzeniami psychicznymi najczęściej leży dysforia. Dysforię cechuje nadmierna drażliwość, skłonność do irytacji, łatwość uzewnętrzniania gniewu, bezpodstawne rozsierdzenie, zachowania impulsywne i gwałtowne. Dysforia przejawia się zachowaniami agresywnymi, obejmującymi autoagresję (próby samobójcze, samouszkodzenia), jak i atakowanie otoczenia (wymyślanie,

bójki, niszczenie przedmiotów). Stany dysforii dawniej były przypisywane jedynie organicznemu uszkodzeniu o.u.n. lub były wspomniane przy omawianiu zaburzeń osobowości. Obecnie coraz częściej zwraca się uwagę na stany dysforii i wynikające z nich zachowania agresywne wymagające modyfikacji leczenia w różnych zaburzeniach psychicznych (osobowości, afektywnych, organicznych, w schizofrenii), przysparzające problemów nie tylko systemowi opieki zdrowotnej, ale i penitencjarnemu.

### **Przyczyny zachowań agresywnych**

Wśród przyczyn zachowań agresywnych można wyróżnić czynniki chorobowe (biologiczne), psychologiczne i socjoekonomiczne (Kasper, 1999).

Do zaburzeń psychicznych, w których najczęściej chorzy przejawiają agresję należą:

- padaczka
- zaburzenia organiczne o.u.n. (np. pourazowe)
- zespoły odstawienia i zatrucia (alkoholem, amfetaminą, kokainą)
- psychozy, manie.

Do istotnych czynników psychologicznych, które wpływają na reagowanie agresją zalicza się takie czynniki, jak: osierocenie, przemoc domowa, molestowanie seksualne w dzieciństwie, ekspozycja na przemoc przedstawianą przez środki przekazu. Stany agresji wyzwalają mogą także takie sytuacje zewnętrzne jak upał, przebywanie w tłoku.

Istotne znaczenie ułatwiające przejawianie zachowań agresywnych mają także czynniki socjoekonomiczne: subkulturowe (religijne), rasowe, skrajne ubóstwo, rozpad rodziny (małżeństwa).

Podjęmowano wiele badań w poszukiwaniu specyficznego defektu genetycznego, który miałby się wiązać z agresywnością. W kilku badaniach wśród więźniów płci męskiej stwierdzono większy odsetek osób z anomalią chromosomów. Jednak nie potwierdzono związku agresywności z patologią genetyczną chromosomów płciowych (XYY i XXY). Wyniki badań genetycznych wskazują raczej na znaczenie dziedziczenia wśród przestępców dokonujących kradzieży i oszustw, niż agresywnych (118).

Wyniki badań na związku między istnieniem zaburzeń psychicznych i przejawianiem zachowań agresywnych są niejednoznaczne. Hodgins (1993) prześledził dane dotyczące osób urodzonych w latach trzydziestych w Szwecji i stwierdził zależność pomiędzy istnieniem zaburzeń psychicznych i przestępczością. Osoby z upośledzeniem umysłowym 2,5 razy częściej były inkryminowane, a 4 razy częściej sprawcami przemocy byli chorzy psychicznie lub upośledzeni umysłowo (52) niż zdrowi. Badanie epidemiologiczne przeprowadzone w Niemczech nie potwierdziło częstszej agresywności osób chorych psychicznie (13).

Rabkin (112) stwierdził że osoby chore psychicznie częściej dokonują czynów agresywnych, ale ich wzrost wiązał z polityką ograniczenia liczby łóżek szpital-

nych i wypisywaniem ze szpitali przewlekłe chorych psychicznie, którym nie zapewniało odpowiedniej opieki.

Okolo 10% osób przewlekłe chorych psychicznie przed przyjęciem do szpitala przejawia zachowania agresywne (134).

Ustalono, że chorzy na schizofrenię, psychotyczni, z omamami imperatywnymi częściej dokonują bardzo ciężkich czynów gwałtownych (40, 104, 141). Ponadto szczególnie często sprawcy tych czynów w okresie przed ich popełnieniem nie byli leczeni (60).

Pomimo, że przeprowadzono wiele badań retrospektywnych, w których oceniano rodzaj przeżyć psychotycznych i cechy chorych będących sprawcami poważnych zachowań gwałtownych nie udało się ustalić zbyt wielu pewnych zależności.

Link i Stueve (77) wyodrębnili grupy objawów psychotycznych, które uznali za upośledzające zdolność do samokontroli w sytuacji zagrożenia ("threat/control-override" – TCO), częściej obecne u sprawców czynów gwałtownych. Objęła ona urojenia wpływu i kontroli, ugroźnienie myśli i urojenia prześladowcze. Appelbaum i in. (6) w rocznym badaniu prospektywnym u ponad 1000 chorych nie potwierdzili słuszności tej obserwacji, ale stwierdzili częstsze występowanie u chorych agresywnych urojeń wpływu na umysł i ciało.

Stompe i in. (127) w badaniu 119 niepoczytalnych z powodu schizofrenii sprawców czynów gwałtownych i 105 chorych na schizofrenię, nieprzejawiających agresji nie stwierdzili różnic częstości poszczególnych objawów wytwórczych. W grupie osób nieprzejawiających agresji było więcej chorych z rozpoznaniem schizofrenii rezydualnej i zdeorganizowanej. Istotnie różniło obie badane grupy częste u osób agresywnych uzależnienie (od alkoholu i mieszane) oraz pochodzenie z rodziny z niższej warstwy społecznej. Natomiast obecność objawów prześladowczych i urojeń wpływu nie była istotnie związana z częstością agresji, ale korelowała z ciężkością czynów.

W kilku badaniach potwierdzono jako czynnik ryzyka zachowań gwałtownych nadużywanie substancji psychoaktywnych (37), a także brak współpracy w leczeniu i związane z nią rehospitalizacje, niekorzystny przebieg choroby, częste nawroty i bezdomność (98, 99, 129, 132).

Zachowania agresywne częściej, niż chorzy psychotyczni, przejawiają chorzy z organicznym uszkodzeniem o.u.n. Dotyczy to zarówno ostrych stanów z zaburzeniami świadomości (majaczenia o różnej etiologii, przymglenia, zamroczenia) jak i stanów dysforii bez zaburzeń świadomości w przewlekłych schorzeniach neurologicznych (jak np. w chorobie Huntingtona, Wilsona, Parkinsona, w stwardnieniu rozsianym, w toczniu guzowatym), metabolicznych (zaburzenia funkcji tarczycy, porfiria), w ośpieniach.

Ale spośród wszystkich osób z zaburzeniami psychicznymi najczęściej czynny agresywne popełniają osoby z nieprawidłową osobowością i uzależnione od alkoholu i środków psychoaktywnych (amfetamina, kokaina, halucynogeny) (7). Istotnymi czynnikami powodującymi zachowania agresywne są równoczesne obciążenie ubóstwem, brakiem środków do życia, pracy oraz kryzysową sytuacją rodzinną (77, 78).

Akty agresji u osób z uszkodzeniem organicznym cechuje:

- reaktywność – występowanie po trywialnym bodźcu, stereotypowość,
- brak refleksyjności – skierowane na przypadkowe obiekty, zwykle nie planowane,
- bezcelowość – nie wiążą się z oczekiwaniami,
- krótkotrwałość,
- a także to, że po wybuchu agresji chory jest zażenowany, czuje się winny lub usprawiedliwia swoje zachowanie (151).

Agresywność może wiązać się ze stosowaniem wielu leków i używek. Mogą wystąpić w stanach intoksykacji i zespołach abstynencyjnych związanych z odstawieniem:

- alkoholu
- leków nasennych i anksjolitycznych (benzodiazepin, barbituranów)
- leków przeciwbólowych narkotycznych
- steroidów (prednizon, kortizon, steroidy anaboliczne)
- amfetaminy, kokainy – na początku nadużywania i wtórnie do treści urojeniowych w późnym okresie uzależnienia.

Także stosowane u osób z zaburzeniami psychicznymi leki psychotropowe, mogą powodować agresywność:

- leki przeciwpsychotyczne

W przypadku wystąpienia akatyzji może wystąpić lęk i agresywność (wówczas zwiększenie dawki neuroleptyku powoduje nasilenie zaburzeń).

- leki antycholinergiczne – w stanach majaczenia (ośrodkowego zespołu cholinolitycznego)
- leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

## Leczenie

Przed podjęciem leczenia chorych agresywnych niezbędne jest przeprowadzenie postępowania diagnostycznego w celu rozpoznania zaburzeń psychicznych leżących u ich podłoża. Istotne jest uwzględnienie czynników zarówno psychologicznych, jak i organicznych. Leczenie powinno obejmować zarówno farmakoterapię, jak i oddziaływania psychologiczne, których wybór zależy od potrzeby (terapia zajęciowa, psychoterapia behawioralna, dynamiczna, rodzinna, itd.).

Tematem opracowania jest terapia farmakologiczna, należy jednak wspomnieć, że prowadzenie terapii psychologicznej ma duże znaczenie w prowadzeniu chorych z nawracającymi zachowaniami agresywnymi (omówienie metod i technik p. Corrigan i in. 1993) (31).

Leczenie chorych agresywnych może ułatwić notowanie częstości, nasilenia i rodzaju zachowań. Niektórzy autorzy (152) proponują dokładną ocenę agresywności przy użyciu skali w której określa się rodzaj zaburzeń (agresje słowne, niszczenie przedmiotów, atak na personel, innych ludzi) i ich szczegółowe cechy, czas trwania i rodzaj podjętych działań. Dokumentacja taka nie tylko ułatwia

właściwy wybór interwencji, ale pozwala na ocenę skuteczności długotrwałej terapii (przykłady skal zamieszczono w aneksie).

### **Doraźne opanowywanie agresji**

Do doraźnego uspokojenia najczęściej używa się neuroleptyków. Badania epidemiologiczne wykazały, że celem 63% zleceń neuroleptyków było, służące do zniesienia agresywności uspokojenie, a nie działanie przeciwpsychotyczne (92).

U chorych psychotycznych w stanach znacznego napięcia emocjonalnego najbardziej przydatne są neuroleptyki o silnym działaniu  $\alpha$ -adrenergicznym (należą do nich haloperidol, klopentiksol, lewomepromazyna, tiorydazyna, kłozapina, risperidon, zyprazydon). Leki te mogą jednak powodować hipotonię ortostatyczną, a u osób w starszym wieku nasilać zaburzenia krążenia mózgowego. Ze względu na małe ryzyko wystąpienia objawów autonomicznych parenteralnie najczęściej stosuje się haloperidol.

U chorych w stanach nasilonej agresji (także w psychozach) często łączy się neuroleptyki z benzodiazepinami, co pozwala na stosowanie mniejszych dawek leku przeciwpsychotycznego.

W stanach nasilonej wrogości i pobudzenia u chorych psychotycznych wybór pomiędzy monoterapią lekiem przeciwpsychotycznym lub benzodiazepiną a łącznym stosowaniem leków z obu tych grup zależy od skuteczności wcześniej podejmowanego leczenia, a także od aktualnego stanu somatycznego. U chorych z intoksykacją lekami anksjolitycznymi, z organicznym uszkodzeniem o.u.n., lub w podeszłym wieku bezpieczniejsze jest rozpoczynanie leczenia od neuroleptyku, zwłaszcza atypowego (np. risperidonu, zyprazydonu). U pozostałych chorych korzystniejsze jest rozpoczynanie leczenia od benzodiazepiny (np. podanie 1–2 mg lorazepamu, i ew. powtórzenie dawki po 45–60') (32). Leczenie kombinowane (z benzodiazepiną) nie powinno trwać dłużej niż 4 tygodnie (151).

Aczkolwiek wykazano podobną skuteczność zastosowania domięśniowego 5 mg haloperidolu i 2 mg lorazepamu oraz doustnie przyjętych 2 mg risperidonu z 2 mg lorazepamu oraz lepsze niż po haloperidolu wyniki stosowania nowych leków przeciwpsychotycznych u chorych agresywnych, to w ośrodkach pomocy doraźnej nadal stosuje się rutynowo u osób podnieconych i agresywnych (niezależnie od rodzaju zaburzeń psychicznych) domięśniowo mieszkankę haloperidolu, benzodiazepiny i leku antycholinergicznego (32).

Tylko w trzech badaniach oceniano skuteczność stosowania wielokrotnych podań leków u chorych pobudzonych. We wszystkich oceniano haloperidol i wykazano najlepsze wyniki podczas leczenia dawkami dobowymi mieszczącymi się w granicach 15–20 mg (4).

Spotykane w niektórych opracowaniach (12) propozycje stosowania w stanach agresji w psychozach i u chorych pod wpływem narkotyków bardzo dużych dawek neuroleptyków (np. 40 mg haloperidolu jednorazowo i w dawce dobowej 80 mg, lub 200 mg zuklopentiksolu) jest niesłuszne, zwykle wystarcza znacznie

mniejsza dawka, natomiast takie postępowanie wiąże się z dużym ryzykiem nasilonych działań niepożądanych.

U chorych z organicznym uszkodzeniem mózgu zwykle stosuje się mniejsze dawki neuroleptyków, niż w psychozach schizofrenicznych i w maniach.

Yudofsky i wsp. (152) w doraźnym leczeniu agresji u osób w podeszłym wieku zalecają haloperidol od podania parenteralnie dawki 0,5–1 mg. W razie utrzymywania się agresywności zalecają podanie po godzinie kolejnego miligramu. Następnie iniekcje 1–2 mg można stosować co 8 godzin. Jeśli chory nie jest pobudzony, ani agresywny w ciągu 48 godzin należy zredukować dawkę o 25%. Jeśli agresja wystąpi ponownie przy zmniejszaniu dawki, należy rozważyć dołączenie leku przeciwpadaczkowego. U chorych niepsychotycznych nie zaleca się stosowania neuroleptyków trwającego dłużej niż 6 tygodni.

Pośród benzodiazepin do opanowywania agresji najczęściej zaleca się lorazepam (11), chociaż efekt działania innych benzodiazepin jest podobny. Lorazepam cechuje stosunkowo krótki okres działania, toteż rzadziej, niż inne benzodiazepiny (diazepam, chlordiazepoksyd) powoduje długotrwałą, nadmierną sedację. Yudofsky i in. (151) zalecają rozpoczynanie stosowania lorazepamu od dawki doustnej lub domięśniowej 1–2 mg, którą można powtarzać co godzinę. W przypadku iniekcji dożylnych należy je podawać wolno, nie szybciej niż 2 mg (1 ml) na minutę, aby nie spowodować zaburzeń oddychania. Kolejne iniekcje leku można podawać co pół godziny. Nie należy stosować dawki większej niż 2 mg co 4 godz. Brak zachowań agresywnych przez 48 godz. jest wskazaniem do redukcji dawki dotychczas podawanej o 10% w ciągu następnej doby. Nawrót agresji po zredukowaniu dawki wskazuje na potrzebę prowadzenia leczenia długotrwałego.

## **Leczenie długotrwałe**

Leczenie długotrwałe, obejmuje różne leki, które wpływają na zaburzenia psychiczne, którym towarzyszy agresywność (32).

Wybór leku stosowanego długotrwałe zależy od rodzaju zaburzeń psychicznych. Stosuje się leki normotymiczne: (lit, leki przeciwpadaczkowe), neuroleptyki, selektywne inhibitory wychwyty serotoniny, buspiron, leki noradrenergiczne (agonistów receptorów  $\alpha$ , np. klonidynę, antagonistów receptorów betaadrenergicznych).

Najbardziej specyficzne działanie antyagresywne wykazują leki normotymiczne: (lit i leki przeciwpadaczkowe).

## **Sole litu**

Lit stosuje się u chorych w maniach i w schizofrenii obecnie rzadziej, niż przed wprowadzeniem leków przeciwpadaczkowych (24, 41). Wykazano, że lit zmniejsza autoagresję, agresywność w stosunku do innych osób u chorych upośledzonych umysłowo (81) i u pacjentów ze zmianami organicznymi pourazowymi (49). Donoszono także o skuteczności litu u agresywnych dzieci i młodocianych (139).

Należy jednak pamiętać, że chorzy z organicznym uszkodzeniem o.u.n. wykazują większą wrażliwość na działanie neurotoksyczne litu (56, 91).

### **Leki przeciwpadaczkowe**

Leki przeciwpadaczkowe stosuje się bardzo często u chorych agresywnych, niezależnie od podstawowej choroby. Są także coraz częściej dołączane w celu zwiększenia efektu terapeutycznego do neuroleptyków w psychozach, do leków przeciwdepresyjnych w depresjach w chorobie dwubiegunowej, oraz zalecane w zaburzeniach zachowania. Ten sposób leczenia nie opiera się na zaleceniach, które wynikałyby z rezultatów badań kontrolowanych, których wciąż jest mało, a ich wyniki nie są jednoznaczne, lecz z powstałego w oparciu o pojedyncze opisy kazuistyczne, zwyczaju.

Zasady leczenia schizofrenii Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (43) zalecają dołączanie leków normotymicznych u chorych na schizofrenię z przewlekłym pobudzeniem, chociaż skuteczność tego działania nie jest w pełni potwierdzona wynikami badań kontrolowanych. Dotychczas udokumentowano w pełni jedynie przeciwmaniakalny i stabilizujący wpływ na nastrój karbamazepiny i kwasu walproinowego oraz przeciwdepresyjne i stabilizujące nastrój działanie lamotryginy. W przypadku innych wskazań i pozostałych leków jest za mało danych, a wyniki niektórych (poprawnych metodologicznie) badań wskazują na brak skuteczności leków, którą sugerowały wcześniejsze doniesienia (np. gabapentyny w lekoopornych maniach) (100).

Każdy z leków przeciwpadaczkowych wykazuje korzystne i ujemne działania psychotropowe. Ponadto w przypadku stosowania tych leków jako dodatkowych często pojawia się ryzyko interakcji.

Mechanizm wpływu leków przeciwpadaczkowych na zachowanie jest niedostatecznie wyjaśniony i wiąże się zarówno z ich bezpośrednim wpływem na procesy wewnątrzkomórkowe, jak i z pośrednim działaniem tłumiącym aktywność bioelektryczną mózgu. Nie zawsze podobne działanie wewnątrzkomórkowe powoduje podobny wpływ na zachowanie. Na przykład felbamat i lamotrygina hamują neuroprzebieżność pobudzającą, ale mogą działać stymulująco na zachowanie, co może przejawiać się działaniem przeciwdepresyjnym i poprawiać uwagę, ale także może być przyczyną lęku, bezsenności i pobudzenia.

Topiramát, lewetiracetam i zonisamid mogą powodować depresję, upośledzać pamięć i uwagę, wywoływać lęk, drażliwość, senność i psychozy.

Leki przeciwpadaczkowe, które przez hamowanie GABA działają przeciwlękowo, przeciwmaniakalnie i nasennie (benzodiazepiny, barbiturany, kwas walproinowy, gabapentyna, tiagabina, wigabatryna) mogą powodować znużenie, pogorszenie uwagi i nastroju.

Nie można lekceważyć ryzyka wystąpienia po lekach przeciwpadaczkowych reakcji idiosynkratycznych (wysypki, zespół Stevens-Johnsona, rumień wielopostaciowy, uszkodzenie wątroby i układu krwiotwórczego), ale i często występujących działań ubocznych (np. nudności, wymioty, senność, nadwrażliwość na

światło, zaburzenia poznawcze, drżenia, zaburzenia widzenia). Dlatego też zawsze leki te należy stosować ostrożnie, z uwzględnieniem stosunku ryzyka ich stosowania i oczekiwanej korzyści.

Dotychczas uzyskane dane wskazują na celowość stosowania w niektórych stanach karbamazepiny i pochodnych kwasu walproinowego.

### **Karbamazepina**

Badania otwarte przemawiają za korzystnym wpływem karbamazepiny w zaburzeniach kontroli impulsywności, takich jak osobowość borderline z agresywnością, zespół epizodycznego braku kontroli oraz w okresach odstawienia alkoholu i benzodiazepin (67, 124).

Badania kontrolowane nie wykazały skuteczności karbamazepiny w uzależnieniu od kokainy (74), ani jako leku dodatkowego w schizofrenii (17, 73), a także zaprzeczyły skuteczności w zaburzeniach lękowych (w lęku napadowym i w natręctwach) (69). U pacjentów upośledzonych umysłowo karbamazepina może nasilać zaburzenia zachowania (46).

### **Pochodne kwasu walproinowego**

Pochodne kwasu walproinowego (VPA) zostały wprowadzone do leczenia padaczki w 1967 r. Właściwości stabilizujące nastrój VPA wykazał Lambert w 1966 roku, ale jako lek normotymiczny kwas walproinowy został wprowadzony w latach 80. (110). Są stosowane w stanach manii o różnym nasileniu i obrazie (w maniach klasycznych i z dysforią), a także w maniach i w zespołach mieszanych w przebiegu choroby dwubiegunowej *rapid cycling* (14). Wykazano korzystny wpływ walproinianów na zaburzenia nastroju u chorych w nawracających depresjach, w padaczce, w zaburzeniach schizoafektywnych (34, 126), w lęku napadowym (8), i w zaburzeniach zachowania w osobowości borderline (123).

Od 1988 r. pojawiają się doniesienia o przydatności leku u chorych bez zaburzeń afektywnych, przejawiających zachowania agresywne i zagrażające otoczeniu.

### **Stany manii**

W stanach manii do niedawna stosowano zazwyczaj neuroleptyki. Nowe wytyczne leczenia preferują w manii leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (klozapinę, olanzapinę, risperidon), które nie ustępują skutecznością lekom klasycznym, lecz są lepiej tolerowane i nie powodują depresji. Badania, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych i normotymicznych dowiodły, że w stanach manii stosowanie jednego lub dwóch leków normotymicznych jest równie skuteczne, ale bezpieczniejsze i lepiej tolerowane niż klasyczne neuroleptyki (2, 14). Leki normotymiczne zdaniem wielu autorów (89) stanowią alternatywę wobec leków przeciwpsychotycznych II generacji (olanzapina, klozapina, risperidon). Pochodne kwasu walproinowego są



zalecane szczególnie u chorych w zaburzeniach dwubiegunowych z częstymi fazami (16).

W maniach psychotycznych z dysforią, w stanach mieszanych i w przebiegu *rapid cycling* zalecane jest jako terapia z wyboru (43) stosowanie łączne kwasu walproinowego i neuroleptyku.

W maniach euforycznych, z objawami psychotycznymi za leczenie z wyboru eksperci amerykańscy uważają terapię łączoną neuroleptykiem i karbamazepiną.

W maniach w psychozach schizoafektywnych, jak wynika z podsumowania wyników niestety nielicznych i zwykle otwartych badań (68), skuteczniejsze niż monoterapia neuroleptykami jest leczenie kombinowane (neuroleptyk + lek normotymiczny).

Feen i in. (41) porównywali częstość stosowania w maniach i psychozach schizoafektywnych leków normotymicznych i neuroleptyków w szpitalu w Palo Alto w 1989 i 1994 roku. Wykazało ono wzrost stosowania pochodnych VPA w monoterapii od 0% do 25% w psychozach schizoafektywnych i od 0% do 38% w maniach. W tym samym czasie odsetek leczonych karbamazepiną lub karbamazepiną łączoną z litem zmalał z 24 do 18%. O ile w 1989 r. monoterapię litem stosowano w zaburzeniach dwubiegunowych (CHAD) u 84% chorych, a w schizoafektywnych u 100%, to w roku 1994 stosowano je u 43% chorych z CHAD i u 53% chorych schizoafektywnych.

### **Farmakoterapia u osób chorych na schizofrenię z zachowaniami agresywnymi**

Chorzy na schizofrenię, którzy przejawiali w zaostrzeniu agresję lub autoagresję powinni brać leki przez całe życie. Należy szczególnie zadbać o to, aby chorzy ci nie odstawiali leków, dlatego ważne jest także zwracanie uwagi na działania uboczne, które mogą zniechęcić chorych do leku. Niektórzy (63) uważają, że chorzy na schizofrenię, którzy w zaostrzeniu psychozy przejawiają agresję, powinni być leczeni neuroleptykami w iniekcjach depot.

Swanson i in. (129) wykazali w dwuletnim badaniu obserwacyjnym 229 chorych na schizofrenię, że leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (olanzapina, kłozapina, risperidon) wraz z wydłużeniem okresu leczenia powodowały nie tylko poprawę w zakresie objawów wytwórczych i ustępowanie objawów pozapiramidowych, ale skutkowały spadkiem nadużywania substancji psychotropowych i redukcją zachowań agresywnych. Działanie nowych leków było w tych obszarach istotnie lepsze niż klasycznych neuroleptyków. Niezależne od przeciwpsychotycznego działanie przeciwaagresywne leków atypowych u chorych na schizofrenię wykazano w kilku innych pracach (kłozapiny, risperidonu, olanzapiny, kwetiapi-ny i zyprazydonu (15, 25, 32)

Leczenie kombinowane przy użyciu leku przeciwpsychotycznego i normotymicznego chorych na schizofrenię jest coraz bardziej powszechne (24). Citrome i wsp. wykazali, że w 1994 r. w szpitalach stanu Nowy York leki normotymiczne dołączano do neuroleptyku u 26,2% hospitalizowanych chorych na schizofrenię,

przy czym nieco częściej stosowano sole litu (u 13,2%) niż pochodne VPA (u 12,3%). W 1998 roku leczenie kombinowane otrzymywało aż 43,4% chorych na schizofrenię, przy czym lit dołączono u 11,3%, a pochodne VPA u 35% chorych (24).

### **Sole litu**

Nie przeprowadzono dotąd badań kontrolowanych, które potwierdziłyby skuteczność dołączenia litu do leków przeciwpsychotycznych. Co więcej, wykazano brak skuteczności po dołączeniu litu w schizofrenii, u chorych agresywnych (120), i u chorych lekoopornych (29, 73, 147).

### **Pochodne kwasu walproinowego**

W patofizjologii schizofrenii, a także w powstawaniu późnych dyskinez istotną rolę przypisuje się układowi GABAergicznemu (142). GABA może hamować przekąźnictwo dopaminergiczne i zmniejszać (poprzez wpływ na szlak mezo-kortykalny) hipofunkcję kory przedczołowej, która uważana jest za przyczynę niewrażliwości na leki przeciwpsychotyczne. Stało się to powodem do przeprowadzenia kilku ocen skuteczności działających GABAergicznie pochodnych VPA w schizofrenii.

Chociaż wykazano, że dołączenie pochodnych VPA przyspiesza działanie przeciwpsychotyczne olanzapiny i risperidonu (18), to najczęstszym wskazaniem do dołączenia pochodnych VPA do neuroleptyku w schizofrenii jest pobudzenie i zachowania agresywne (24).

W próbie naprzemiennej, podwójnie ślepej Linnoila i wsp. (79) oceniali efekt dołączenia VPA u 32 chorych z przewlekłą schizofrenią. U 14 pacjentów uzyskano poprawę, odnotowaną w skali BPRS. Niezależnie od poprawy u 17 chorych obserwowano istotne zmniejszenie się dyskinez mięśni twarzy.

Na szanse uzyskania poprawy objawowej po dołączeniu pochodnych VPA u chorych na schizofrenię wskazuje szereg prac o charakterze kazuistycznym. Wykazano w nich redukcję nasilenia objawów ocenianych przy użyciu skali BPRS (5, 90, 93), redukcję nasilenia objawów wytwórczych (48), wycofania emocjonalnego (93), objawów lekoopornych (23). Autorzy kilku badań otwartych nie obserwowali redukcji objawów wytwórczych (38, 42, 65, 71, 72, 86).

W trzech badaniach przeprowadzonych w ślepej próbie, z losowym doбором badanych (42, 52, 152) pominięto wprowadzić ocenę agresywności chorych ale nie wykazano większej skuteczności leczenia kombinowanego z użyciem kwasu walproinowego niż monoterapii lekiem przeciwpsychotycznym (z dodatkiem placebo).

Autorzy tylko jednego badania kontrolowanego (u 92 chorych) oceniali agresywność i wykazali jej zmniejszenie u osób u których dołączono kwas walproinowy (38).

W badaniu retrospektywnym Kando i wsp. (62) wykazali dobrą tolerancję terapii łączonej kłozapiną i pochodnymi VPA u 55 chorych. Przyczyną dołączenia

pochodnych VPA była potrzeba stabilizacji nastroju (u 45,5% chorych), drgawki (u 5 chorych), ryzyko wystąpienia drgawek u leczonych kłozapiną w dużej dawce (u 12 chorych), nieprawidłowy zapis eeg (u 2 chorych), agresywność (u 2 chorych). Uzyskano nieznaczną poprawę u 4, średnią u 16 i znaczną u 16 chorych.

Casey i in. przeprowadzili badanie trwające 6 tygodni u 249 chorych na schizofrenię, u których stosowano w czterech grupach chorych placebo z olanzapiną lub risperidonem oraz VPA z olanzapiną lub risperidonem (19). Badanie to wykazało że VPA zwiększa efekt terapeutyczny leków przeciwpsychotycznych, odnotowano wcześniejszą redukcję nasilenia omamów, zaburzeń myślenia, woli, oraz łącznej oceny w podskali objawów pozytywnych i całej skali PANSS (różnice w porównaniu do monoterapii lekiem przeciwpsychotycznym były istotne od 3–5 dnia leczenia), przy czym poprawa dotycząca zaburzeń myślenia i omamów była istotnie większa w całym okresie obserwacji.

W pracy Volavki i wsp. (140) jawnie przejawiało zachowania agresywne 22 pacjentów (14% badanych) chorych na schizofrenię lekooporną. Autorzy pracy zaobserwowali po 3 tyg. leczenia większą korelację z działaniem antyagresywnym skuteczności kłozapiny niż olanzapiny, risperidonu i haloperidolu. Jednak ze względu na małe grupy badanych liczące po kilku chorych (5 w grupie kłozapiny, 6 leczonych olanzapiną, 4 risperidonem i 7 haloperidolem) wyniki te są mało przekonujące zwłaszcza, że kłozapina w tej specyficznej populacji chorych (schizofrenia lekooporna) zazwyczaj powoduje częściej poprawę, niż inne leki przeciwpsychotyczne.

W badaniach wpływu VPA na późne dyskiinezje nie stwierdzono wpływu lub odnotowano poprawę, ale badania prowadzono bez grupy kontrolnej (20, 42, 79, 93, 94).

W podwójnie ślepej próbie naprzemiennej Friis i wsp. stosowali biperiden, placebo i VPA u 15 chorych z akatyzią, parkinsonizmem i hiperkinezami (47). Nie stwierdzono wpływu VPA na akatyzię, ani na zaburzenia dyskinetyczne, niekiedy nawet zaobserwowano nasilenie parkinsonizmu.

Wyniki cytowanych badań są więc niejednoznaczne i nasuwają wątpliwości, co do skuteczności pochodnych VPA w stosunku do objawów schizofrenii i pozapiramidowych (9). Pomimo to, VPA jest w praktyce coraz częściej stosowany u chorych na schizofrenię.

### **Zaburzenia afektywne i zachowania agresywne u osób chorych somatycznie**

W przebiegu zaburzeń hormonalnych, w infekcjach, w zatruciach (np. rtęcią), u osób leczonych steroidami (u ponad 25% osób przyjmujących steroidy anaboliczne) mogą wystąpić manie lub hipomanie, którym często towarzyszy duża drażliwość i agresywność (113). Jedyne informacje o wynikach stosowania w tych stanach leków pochodzą z kazuistyk.

Ukazało się wiele raportów o zastosowaniu VPA w zaburzeniach zachowania uwarunkowanych organicznie, u osób po urazach głowy, z upośledzeniem

umysłowym lub otępieniem (96). Kahn i wsp. (61) opisali skuteczność VPA u trzech chorych z zaburzeniami afektywnymi w przebiegu stwardnienia rozsianego i toczenia rumienowatego. Pope i wsp. opisali dwóch chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi po zranieniu mózgu, w których poprawę przyniosło stosowanie VPA. Autorzy ci cytują dane o poprawie po VPA u ośmiu innych chorych (106).

Abbas i Styra donieśli o działaniu profilaktycznym VPA w nawracających zaburzeniach dwubiegunowych u pacjenta z psychozą posterydową (1).

Stip i Daoust opisali dwóch chorych ze stwardnieniem rozsianym i zaburzeniami dwubiegunowymi, które ustąpiły po stosowaniu VPA (125).

McFarland i wsp. leczyli 7 chorych w podeszłym wieku, wśród których u 5 uzyskano wyraźną poprawę po leczeniu VPA; wśród chorych jeden cierpiał na otępienie, dwóch na niedoczynność tarczycy (87).

Pojedyncze przypadki kazuistyczne dotyczyły skuteczności walproinianów u chorych po urazie mózgu i z padaczką skroniową (51, 61).

### **Zaburzenia zachowania i pobudzenie w przebiegu otępienia**

Lyketsos (82) wykazał, że u osób w podeszłym wieku agresje i podniecenie występują znacznie częściej u chorych z otępieniem (u 23,5%), niż w grupie kontrolnej (u 2,8%). Istotnie częściej występowała drażliwość, lęk, dziwaczne zachowania, odhamowanie. Właściwe leczenie chorych z otępieniem powinno zmierzać do poprawy funkcji poznawczych, kontroli otoczenia oraz wyrównania deficytów neurobiologicznych.

Reisberg i wsp. (114) wśród pacjentów ambulatoryjnych z chorobą Alzheimera stwierdził znaczne pobudzenie u 68%, działania agresywne u 30%, a wybuchy gniewu u 28%. Rabins i wsp. (111) w badaniu opiekunów 55 chorych otępiąłych wykazał, że powtarzające się agresje zgłaszała ponad połowa rodzin. W większości rodzin zachowania agresywne stanowiły najpoważniejszy problem związany z opieką nad chorymi.

Chandler i Chandler (21) wykazali, że najczęstszymi problemami w domach opieki są agitacja i agresje, zdarzające się u 48% pensjonariuszy.

W leczeniu farmakologicznym u chorych otępiąłych z zachowaniami agresywnymi stosuje się leki przeciwpyschotyczne, leki serotoninericzne (SSRI), cholinergiczne (prokognitywne) i przeciwpadaczkowe.

Leki przeciwpyschotyczne skuteczniej niż placebo wpływają na objawy psychotyczne i zaburzenia zachowania, ale działają słabiej niż u młodych chorych na schizofrenię (119). Z metaanalizy siedmiu badań przeprowadzonych w grupach równoległych i z doбором losowym u 252 chorych z otępieniem i psychozą wynika, że leczenie trwające 3–8 tygodni przy użyciu klasycznych neuroleptyków przyniosło poprawę zachowań i objawów u 59% chorych, a placebo u 41%. Nie stwierdzono różnic skuteczności różnych klasycznych neuroleptyków (120).

Przegląd badań przeprowadzonych do lutego 2002 r. (80) wykazał, że w przeprowadzonych pięciu badaniach, w których rygorystycznie przestrzegano kryteriów klinicznych wykazano niedostateczną skuteczność haloperidolu w stosunku

do pobudzenia. Dlatego niektórzy autorzy uważają, że haloperidol nie powinien być stosowany jako lek z wyboru u pobudzonych chorych z otępieniem.

Neuroleptyki są zbyt często zalecane osobom w podeszłym wieku, zwłaszcza pensjonariuszom domów opieki. W USA doprowadziło to do wprowadzenia aktu prawnego dotyczącego poprawy opieki nad chorymi geriatrycznie, który spowodował ograniczenia stosowania neuroleptyków i ich dawek (121).

Obecnie preferuje się stosowanie u osób z otępieniem leków przeciwpsychotycznych II generacji. Wykazano, że znoszą one nie tylko objawy wytwórcze, pobudzenie i lęk, ale także agresję i wrogość (4, 18, 26, 103, 138). Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji są szczególnie przydatne u chorych wymagających dłuższego leczenia, a także u chorych, u których klasyczny neuroleptyk nie spowodował dostatecznej poprawy. Za lek z wyboru, ze względu na dostateczną dokumentację w badaniach, uważa się risperidon (4), zalecany w dawce od 0,5 mg – 1 mg (maksymalna dawka nie powinna przekraczać 2 mg) (30). W sytuacji niepowodzenia stosuje się olanzapinę (5–10 mg) lub dołącza lek przeciwpadaczkowy (pochodne kwasu walproinowego, karbamazepinę).

Risperidon jest nie tylko lepiej tolerowany niż klasyczne neuroleptyki (mniejsze ryzyko objawów ubocznych, szczególnie pozapiramidowych), ale prawdopodobnie skuteczniejszy u tych chorych. Wskazują na to wyniki badania Frenchmana i Prince (45) oraz de Deyna i wsp. (36) w których wykazano ustąpienie objawów psychotycznych i zaburzeń zachowania (agresji, niedostosowania, krzyków) u 93% osób leczonych risperidonom, u 66% biorących haloperidol i u 65% leczonych tiorydazyną. Objawy pozapiramidowe częściej notowano podczas leczenia haloperidolem (u 22% chorych) i tiorydazyną (u 18%), niż risperidonom (u 7% leczonych).

Jednak, jak wynika z badań (119), podczas stosowania risperidonu częściej niż po placebo występują incydenty naczyniowe (w grupie 1230 badanych u 1,5% po placebo, i u 3,8% po risperidonie). Toteż zaleca się ostrożność w stosowaniu risperidonu u chorych z otępieniem (144).

Skuteczność innych leków przeciwpsychotycznych II generacji jest u tych chorych porównywalna, jednak ze stosowaniem olanzapiny także wiąże się znaczne ryzyko wystąpienia incydentów naczyniowych (wśród 1184 leczonych olanzapiną śmiertelność wyniosła 3,5%, a zaburzenia krążenia mózgowego wystąpiły u 1,3%). Notowano je istotnie częściej niż po placebo, przy którym odsetki wyniosły 1,5% i 0,4 (119). Ponadto leki przeciwpsychotyczne działające na wiele systemów neuroprzekąźnictwa (jak np. olanzapina, czy kłozapina) mogą powodować majaczenie, objawy cholinolityczne, drgawki, spadki ciśnienia tętniczego krwi.

Chociaż dotychczas zebrane dane wskazują na skuteczność leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji u chorych z otępieniem i agresjami, to niezbędna jest dalsza dokładna analiza bezpieczeństwa ich stosowania (119, 137).

Leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, VPA) są bardziej skuteczne od neuroleptyków w stosunku do takich zaburzeń zachowania u chorych z otępieniem, jak błądzenie, zbieractwo, obniżenie aktywności społecznej, zaniedbanie, stereotypowe zaburzenia behawioralne (krzyki) (102). Leki te powodują zmniejszenie niepokoju i zachowań agresywnych, wrogości, zaburzeń rytmu dobowego (59).

## Karbamazepina

W podwójnie ślepej kontrolowanej placebo próbie Tariot i in. (135) wykazali, że w okresie 6 tygodni leczenia, u 79% chorych stosowanie placebo nie wpłynęło na zmianę stanu psychicznego lub obserwowano pogorszenie, podczas gdy stosowanie karbamazepiny przyniosło znaczną poprawę u 50% leczonych (w porównaniu do 17% po placebo), oraz nie wpłynęło na stan psychiczny u 24%. Wśród opublikowanych 94 badań, w 75 z nich potwierdzono korzystne działanie karbamazepiny u ponad połowy leczonych.

Wskazaniem do stosowania karbamazepiny jest nasilony lęk i zachowania agresywne. Lek stosuje się zazwyczaj w dawce dobowej 300 mg, która powoduje stężenie leku we krwi w granicach 4–8 µg/ml.

## Kwas walproinowy

Kwas walproinowy wpływa korzystnie na drażliwość i impulsywność, słabiej działa na nadmierną aktywność werbalną (66, 75, 109). W przeprowadzonych dotychczas próbach był stosowany najczęściej w dawkach dobowych 750–2500 mg, ale dane z trzymiesięcznego badania otwartego wskazują na korzystny wpływ na zachowania agresywne mniejszych dawek (od 480 mg/dz) walproinianów (122).

Opublikowano 17 prac z otwartych prób stosowania VPA u 164 chorych (w tym u 34 chorych z rozpoznaniem zaburzeń organicznych, otępienia i upośledzenia umysłowego). Wykazano korzystny wpływ pochodnych VPA na zaburzenia emocjonalne u osób z przebytym urazem głowy, w otępieniach, w stanach agresywności z samouszkodzeniami (75).

W otwartym badaniu prospektywnym z powodu agresywności i impulsywności u 77,1% leczonych wykazano redukcję zachowań agresywnych o połowę (75).

W podwójnie ślepej 6 tygodniowej próbie u 56 pacjentów z otępieniem Porsteinsson i in. nie wykazali istotnej statystycznie przewagi kwasu walproinowego nad placebo (107). U 46 chorych badanie przedłużono o 6 tygodniową próbę otwartą (108) i w tej grupie chorych wykazano istotną redukcję pobudzenia u 86% osób.

W badaniu wieloośrodowym Tariot i in. oceniali skuteczność VPA u 172 chorych z zaburzeniami otępiennymi (pensjonariuszy domów opieki). VPA stosowano przez 6 tygodni w dawce 20 mg/kg/dobę. Autorzy wykazali poprawę w skali podniecenia (Cohen-Mansfield Agitation Inventory) istotnie różniącą się od placebo od 14 dnia leczenia (136).

W kolejnym badaniu kontrolowanym placebo u 42 osób z otępieniem i agresją Sival i in. stosowali VPA przez 8 tygodni. Nie stwierdzili różnic w globalnej ocenie aktywności i placebo, ale odnotowali istotną redukcję po VPA niepokoju, zachowań lękowych i depresyjnych (122).

W 2003 r. rozpoczęto duże (300 chorych) dwuletnie badanie mające na celu ocenę skuteczności VPA w stanach niepokoju i psychoz w chorobie Alzheimerera.

Wróblewski i wsp. wykazał także szansę na uzyskanie poprawy w leczeniu VPA u chorych, u których karbamazepina była nieskuteczna (150).

Podsumowanie wyników tych badań sugeruje, że u większości chorych z otępieniem VPA zmniejsza agresywność i pobudzenie, niezależnie od dawki równocześnie stosowanych innych leków psychotropowych. Jest także lekiem bezpiecznym, wchodzi w nieliczne interakcje, głównie z innymi lekami psychotropowymi (klozapiną, lamotryginą, diazepamem), których można uniknąć redukując dawkę (35).

Jeśli monoterapia lekami przeciwpadaczkowymi nie przynosi poprawy można dołączyć lek przeciwpsychotyczny. Pomimo zastrzeżeń dotyczących ryzyka wystąpienia incydentów naczyniowych i nagłych zgonów u osób z chorobą Alzheimera risperidon oraz haloperidol (pomimo jego mniejszej skuteczności w stanach wzmożonej agresywności) są uważane na równi z pochodnymi kwasu walproinowego za leki z wyboru w długotrwałej terapii.

Jako drugi wybór proponuje się olanzapinę (5–7,5 mg/dz), kwetiapinę (50–150 mg/dz) (4). Niektórzy za przydatne uważają też buspiron i  $\beta$ -blokery, ale te ostatnie są rzadko stosowane ze względu na objawy niepożądane i ryzyko interakcji (116).

Inhibitory wychwyty serotoniny zwiększając aktywność serotonergiczną powinny zmniejszać agresywność (130). Dotychczas przeprowadzono niewiele badań nad wpływem SSRI na zaburzenia zachowania u osób z otępieniem. Nyth i Gottfris wykazali większą skuteczność citalopramu nad placebo w stosunku do zaburzeń zachowania u osób z chorobą Alzheimera, ale nie stwierdzili różnic działania leku i placebo u osób z otępieniem naczyniopochodnym (95). Olafsson i in. nie stwierdzili istotnej różnicy wpływu na zaburzenia zachowania fluwoksaminy i placebo (97).

Należy pamiętać, że duże dawki SSRI mogą nasilać podniecenie (116).

Autorzy zasad leczenia osób z chorobą Alzheimera i pobudzeniem oprócz SSRI spośród leków przeciwdepresyjnych zalecają także trazodon (59) w dawce 50–75 mg/dz.

## **Leki prokognitywne**

W otępieniach, szczególnie na podłożu zwyrodnieniowym, poprawę w zakresie objawów psychotycznych (omamów, urojeń, lęku) oraz zaburzeń zachowania (ruchowych, apatii, pobudzenia, drażliwości, dziwacznych zachowań, odhamowania) przynoszą inhibitory acetylocholinesterazy (AChE) i receptorów NMDA. Leki te zmniejszają zaburzenia koncentracji, poprawiają funkcje wykonawcze (148). Wtórnie poprawie ulega pamięć, sprawność ruchowa i wysławiania się, orientacja wzrokowo-przestrzenna. Inhibitory cholinesterazy mogą zmniejszać nienasilony niepokój, ale niekiedy mogą niekorzystnie wpływać na zachowanie (143) i nasilać poneuroleptyczne objawy pozapiramidowe (83).

## **Stany agresji u chorych z upośledzeniem umysłowym**

W kilku badaniach otwartych wykazano skuteczność pochodnych VPA w zaburzeniach dwubiegunowych u osób z upośledzeniem umysłowym. Kastner i wsp.

wykazali, że 14 spośród 18 osób upośledzonych umysłowo z zachowaniami agresywnymi ukończyło dwuletnie leczenie VPA z dobrym wynikiem (64).

Stosowano także pochodne VPA u osób upośledzonych umysłowo z zaburzeniami zachowania, niezwiązanymi z chorobą afektywną. Pojedyncze opisy dotyczyły zmniejszenia agresywności (84, 85).

W badaniu otwartym w którym stosowano VPA u 28 osób upośledzonych umysłowo, wykazano znaczną poprawę w skali CGI u 71% pacjentów. U 88% osób odnotowano redukcję agresywności i samouszkodzeń, 46% przestało brać leki, a u 39% możliwa była redukcja uprzednio stosowanych dawek leków (115).

### **Agresje u osób z zaburzeniami osobowości**

Aczkolwiek u osób agresywnych z zaburzeniami osobowości skuteczność farmakoterapii oceniono tylko w nielicznych (zazwyczaj otwartych) badaniach, to wyniki ich sugerują przydatność litu (33, 55, 78), leków przeciwpadaczkowych (karbamazepiny, pochodnych kwasu walproinowego, (44, 53, 54, 123, 145, 146), leków przeciwpyschotycznych drugiej generacji (22, 70, 153), oraz SSRI (27, 124).

Hollander i in. (54) przeprowadzili podwójnie ślepą próbę, z kontrolą placebo trwającą 12 tygodni u osób spełniających kryteria zaburzeń osobowości, stresu pourazowego lub zaburzeń afektywnych, z nasilającą się agresywnością (udokumentowaną w skali Overta). Stosowano VPA (u 122 pacjentów do 30 mg/kg/dzień) i placebo (u 124 pacjentów). Analiza wyników całej grupy badanych nie wykazała różnic stosowania leku i placebo. Z grupy 96 osób z rozpoznaniem zaburzeń osobowości typu B, obejmującej osobowości typu borderline (55%), narcystyczne (13%) aspołeczne (10%), i histrioniczne (1%) oceniono 85 pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z planem. W grupie tej odnotowano istotną różnicę poprawy odnotowaną w CGI po VPA i placebo od 4 tygodnia terapii, a także redukcję agresji czynnej i słownej a także drażliwości.

Kavoussi i Coccaro w niewielkiej grupie (10 osób) z zaburzeniami osobowości, u których nie powiodło się leczenie przy użyciu SSRI obserwowali istotny spadek agresji i drażliwości po zastosowaniu VPA u większości osób (u 6) spośród tych, które ukończyły 8 tygodni leczenia (66).

Frankenburg i Zanarini wykazali w podwójnie ślepej próbie (N = 30) przewagę VPA nad placebo pod względem wpływu na senzytywność, wrogość i agresywność u osób z osobowością borderline i zaburzeniami dwubiegunowymi typu II (44).

Wyniki tych badań sugerują, że VPA może być użyteczny w opanowywaniu agresywności i impulsywności u osób z zaburzeniami osobowości.

Wyniki kilku doniesień wskazują na skuteczność leków przeciwdepresyjnych u osób w depresji z drażliwością, ale także w stanach pourazowych i w zaburzeniach osobowości z agresywnością: amitryptyliny (58, 132), trazodonu (105) oraz SSRI: fluoksetyny i sertraliny (9, 10, 28). SSRI stosowano często w dawkach znacznie wyższych, niż w depresjach (151).



## Podsumowanie

Pomimo, że ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się odpowiedniemu postępowaniu farmakologicznemu u osób z różnymi zaburzeniami psychicznymi i z zachowaniami agresywnymi, nie ustalono dotąd jednoznacznych zaleceń. Pomimo że, szczególnie w psychozach, najczęściej stosuje się klasyczne neuroleptyki, to coraz więcej danych przemawia za celowością zalecania leków przeciwpsychotycznych II generacji (choć należy uwzględnić ryzyko wpływu na układ krążenia, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku).

Istnieje rozbieżność pomiędzy powszechnym stosowaniem u chorych agresywnych leków normotymicznych, a wskazaniem, w których są zarejestrowane i dowodami klinicznymi na ich skuteczność. Najwięcej danych przemawia za celowością stosowania lub dołączania pochodnych kwasu walproinowego, które redukują wrogość, impulsywność i agresywność nie mniej niż u połowy leczonych.

Obecny stan wiedzy pozwala zatem na zaproponowanie następujących zasad farmakoterapii u chorych przejawiających dysforyę i zachowania agresywne:

- U chorych niepsychotycznych i bez cech organicznego uszkodzenia o.u.n. doraźne leczenie należy prowadzić przy użyciu benzodiazepin.
- U chorych wymagających leczenia neuroleptykiem (psychotycznych i maniakalnych) należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę neuroleptyku. W nasilonych agresjach dołączenie do leku przeciwpsychotycznego benzodiazepiny pozwala na stosowanie mniejszej dawki leku przeciwpsychotycznego. Wybierać należy leki o znacznym potencjale adrenolitycznym (np. klopentisol, lewomepromazynę), w miarę możliwości i jeśli nie uzyskano poprawy stosować leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (olanzapinę, risperidon, kwetiapinę, zyprazydon).
- W nawracających i przewlekłe utrzymujących się dysforyach i agresywności należy rozważyć zastosowanie (u osób bez psychozy) lub ew. dołączenie (u chorych psychotycznych) pochodnych kwasu walproinowego lub karbamazepiny.
- W stanach agresji na podłożu organicznym zwykle stosuje się leki selektywnie działające antydopaminergicznie (haloperidol, risperidon) w najmniejszej skutecznej dawce, w monoterapii lub w połączeniu z lekami przeciwpadaczkowymi (z karbamazepiną, pochodnymi kwasu walproinowego) i z leczeniem objawowym (np. lekami prokognitywnymi w otępieniach).
- W chorobie Alzheimera u chorych agresywnych najbardziej skuteczne spośród leków przeciwpsychotycznych są olanzapina i risperidon, ale ich stosowanie u osób w podeszłym wieku zwiększa ryzyko wystąpienia incydentów naczyniowych i nagłych zgonów.

## ANEKS 1-6

## SKALA AGRESJI OAS

Imię i nazwisko pacjenta:		Imię i nazwisko oceniającego:	
Płeć pacjenta:	1 Mężczyzna      2 Kobieta	Data    /    /    (miesiąc/dzień/rok)	
		Dyżur:    1 noc    2 dzień    3 wieczór	
<input type="checkbox"/> Bez incydentów agresji (słownej lub fizycznej) w stosunku do siebie, innych osób lub przedmiotów podczas tego dyżuru (zaznacz tutaj)			
ZACHOWANIE AGRESYWNE (zaznacz odpowiednio)			
AGRESJA SŁOWNA  <input type="checkbox"/> Mówi podniesionym głosem, krzyczy ze złością <input type="checkbox"/> Wykrzykuje umiarkowanie obraźliwe obelgi (np. „Jesteś głupi!”) <input type="checkbox"/> Przeklina ze złością, używa w złości niecenzuralnych zwrotów, w umiarkowany sposób grozi sobie lub innym <input type="checkbox"/> Formuluje wyraźne groźby dotyczące przemocy w stosunku do innych lub siebie (np. „Zabiję Cię”) lub prosi o pomoc w kontrolowaniu siebie		AGRESJA FIZYCZNA W STOSUNKU DO SIEBIE  <input type="checkbox"/> Wydziera lub drapie skórę, bije siebie, wyrywa włosy (bez obrażeń lub z niewielkimi tylko obrażeniami) <input type="checkbox"/> Uderza głową, wali pięściami w przedmioty, rzuca się na podłogę lub na przedmioty (rani się bez większych obrażeń) <input type="checkbox"/> Małe obrażenia lub siniaki, drobne oparzenia <input type="checkbox"/> Okalecza się, robi głębokie rany, gryzie się do krwi, wewnętrzne obrażenia, złamania, utrata przytomności, utrata zębów	

<p style="text-align: center;"><b>AGRESJA FIZYCZNA W STOSUNKU DO PRZEDMIOTÓW</b></p> <p><input type="checkbox"/> Trzaska drzwiami, rozrzuca ubrania, robi bałagan</p> <p><input type="checkbox"/> Zrzuca przedmioty, kopie meble bez uszkadzania ich, marze po ścianie</p> <p><input type="checkbox"/> Łamie przedmioty, rozbija okna</p> <p><input type="checkbox"/> Rozpala ogień, niebezpiecznie rzuca przedmiotami</p>	<p style="text-align: center;"><b>AGRESJA FIZYCZNA W STOSUNKU DO INNYCH OSÓB</b></p> <p><input type="checkbox"/> Grozi gestami, wymachuje, chwytą za ubrania</p> <p><input type="checkbox"/> Uderza, kopie, popycha, ciągnie za włosy (bez obrażeń w stosunku do innych)</p> <p><input type="checkbox"/> Atakuje innych powodując średnie do umiarkowanych obrażeń (siniaki, skręcenia, pręgi po uderzeniu)</p> <p><input type="checkbox"/> Atakuje innych powodując poważne obrażenia (złamane kości, głębokie rany, wewnętrzne obrażenia)</p>
<p>Czas, w którym wypadek się zdarzył: ____ : ____ (godzina/minuty)</p>	<p>Czas trwania całego zdarzenia: ____ : ____ (godzina/minuty)</p>
<p style="text-align: center;"><b>INTERWENCJA (zaznacz odpowiednio)</b></p>	
<p><input type="checkbox"/> Bez interwencji</p> <p><input type="checkbox"/> Rozmowa z pacjentem</p> <p><input type="checkbox"/> Ścisła obserwacja</p> <p><input type="checkbox"/> Przytrzymanie pacjenta</p>	<p><input type="checkbox"/> Natychmiastowe podanie leku doustnego</p> <p><input type="checkbox"/> Natychmiastowe podanie leku w iniekcji</p> <p><input type="checkbox"/> Krótkotrwałe odosobnienie</p> <p><input type="checkbox"/> Umieszczenie w izolatce</p> <p><input type="checkbox"/> Zastosowanie kaptana bądź pasów</p> <p><input type="checkbox"/> Obrażenia wymagające natychmiastowej interwencji medycznej u pacjenta</p> <p><input type="checkbox"/> Obrażenia wymagające natychmiastowej interwencji medycznej u innych osób</p>
<p style="text-align: center;"><b>KOMENTARZ</b></p>	

## ANEKS 2

# **SKALA AGRESJI CZYNNEJ** **– WERSJA DLA PACJENTÓW AMBULATORYJNYCH (OAS-M)**

Imię i nazwisko: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ Oceniający 1. \_\_\_\_\_  
 Oceniający 2. \_\_\_\_\_

Częstotliwość (ostatni tydzień)

## **AGRESJA**

### **1. Atak słowny:**

Ocena słownych wybuchów lub gróźb ukierunkowanych na współmałżonka, chłopaka/dziewczynę, bliskich znajomych, nieznajomych.

- 0 = brak \_\_\_\_\_
- 1 = burknięcie lub krzyczenie na kogoś \_\_\_\_\_
- 2 = przeklinanie lub osobiste obrażanie kogoś \_\_\_\_\_
- 3 = zaangażowanie w słowną dyskusję z kimś \_\_\_\_\_
- 4 = słowna groźba uderzenia kogoś znajomego \_\_\_\_\_
- 5 = słowna groźba uderzenia nieznajomego \_\_\_\_\_

Suma punktów = \_\_\_\_\_ ×1 = \_\_\_\_\_

### **2. Atak na przedmioty:**

Ocena celowego fizycznego ataku na swoją własność, na mienie innych albo na zwierzęta.

- 0 = brak \_\_\_\_\_
- 1 = trzaskanie drzwiami, kopanie krzesła, rzucanie ubrań w złości \_\_\_\_\_
- 2 = złamanie czegoś w złości \_\_\_\_\_
- 3 = złamanie paru rzeczy w złości \_\_\_\_\_
- 4 = podłożenie ognia, wandalizm, uszkodzenie czyjejś własności \_\_\_\_\_
- 5 = znęcanie się nad lub torturowanie zwierzęcia domowego albo innego stworzenia \_\_\_\_\_

Suma punktów = \_\_\_\_\_ ×2 = \_\_\_\_\_

### **3. Atak na inne osoby:**

Ocena celowego fizycznego ataku na innych ludzi.

- 0 = brak \_\_\_\_\_
- 1 = przybiera zagrażającą postawę \_\_\_\_\_
- 2 = atak, w wyniku którego nie stwierdzono obrażeń u drugiej osoby \_\_\_\_\_
- 3 = atak, w wyniku którego stwierdzono fizyczne obrażenia drugiej osoby \_\_\_\_\_
- 4 = atak, w wyniku którego dokonano poważnych fizycznych obrażeń drugiej osoby \_\_\_\_\_
- 5 = atak wymagający medycznej interwencji \_\_\_\_\_

Suma punktów = \_\_\_\_\_ ×3 = \_\_\_\_\_

## ANEKS 3

## 4. Atak wobec własnej osoby:

Ocena świadomych, fizycznych ataków wobec własnej osoby, niezależnie od tego czy celem tych ataków jest samobójstwo.

- 0 = brak \_\_\_\_\_
- 1 = bije się, gryzie, drapie \_\_\_\_\_
- 2 = uderza głową lub uderza pięściami o ścianę \_\_\_\_\_
- 3 = kaleczy się, robi siniaki, podpała, ale tylko powierzchownie \_\_\_\_\_
- 4 = kaleczy się, robi siniaki, podpała, głęboko lub poważnie \_\_\_\_\_
- 5 = łamie zęby, kości, czaszkę \_\_\_\_\_

Suma punktów = \_\_\_\_\_ × 3 = \_\_\_\_\_

**DRAŻLIWOŚĆ**

## 5. Subiektywne poczucie rozdrażnienia:

Intensywność i czas trwania uczucia rozdrażnienia/złości/irytacji okazywanych jawnie lub nie.

- 0 = brak, bez znaczenia klinicznego \_\_\_\_\_
- 1 = nieznaczne: wątpliwe znaczenie kliniczne \_\_\_\_\_
- 2 = łagodne: większe niż by się oczekiwało, ale tylko sporadycznie i nigdy intensywnie \_\_\_\_\_
- 3 = umiarkowane: często zdaje sobie sprawę z odczuwania złości lub sporadycznie dużej złości \_\_\_\_\_
- 4 = wyraźne: zdaje sobie sprawę z odczuwania złości przez większą część czasu lub często dużej złości \_\_\_\_\_
- 5 = ekstremalne: prawie ciągle świadomy poczucia dużej złości \_\_\_\_\_

## 6. Rozdrażnienie otwarcie wyrażane:

Otwarcie wyrażana złość lub rozdrażnienie, nie obejmuje manii ani psychozy.

- 0 = brak – uczucie tylko subiektywne \_\_\_\_\_
- 1 = nieznaczne: okazjonalna zgryźliwość o wątpliwym znaczeniu klinicznym \_\_\_\_\_
- 2 = łagodne: kłótniowość/szybko okazuje irytację \_\_\_\_\_
- 3 = umiarkowane: często krzyczy i traci panowanie nad sobą \_\_\_\_\_
- 4 = poważne: rzuca/łamie przedmioty, często atakuje fizycznie \_\_\_\_\_
- 5 = ekstremalne: powtarzająca się przemoc w stosunku do przedmiotów i ludzi \_\_\_\_\_

**SAMOBÓJSTWO****7. Tendencje samobójcze:**

Myśli o śmierci lub samobójstwie.

0 = brak

1 = nieznaczne: sporadycznie myśli o swojej śmierci  
(bez myśli samobójczych)

2 = łagodne: często myśli, że lepiej byłoby umrzeć/okazjonalne myśli  
samobójcze (bez planu samobójstwa)

3 = umiarkowane: często myśli o samobójstwie albo ma myśli  
dotyczące określonej metody

4 = poważne: często myśli o samobójstwie, w myśli wprowadza plan  
w życie, dokonał już próby samobójczej

5 = ciężkie: dokonuje przygotowań do poważnej próby samobójczej

6 = ekstremalne: próba samobójcza z ostateczną intencją śmierci lub  
potencjalną śmiercią/ poważne konsekwencje medyczne

\*\*\* Jeżeli pytanie 7 = 4 lub 5 lub 6 (np. ciężkie, ekstremalne),  
przejdź do pytania 7A i 7B poniżej. \*\*\*

**7A. Samobójstwo: intencja dokonania próby:**

Ryzyko dokonania samobójstwa oceniane na podstawie takich czynników jak:  
prawdopodobieństwo odratowania, zabezpieczanie się przed odkryciem planu  
samobójczego, czynności prowadzące do uzyskania pomocy podczas lub po próbie,  
stopień planowania i oczywisty cel próby.

0 = brak intencji, postawa czystej manifestacji

1 = brak pewności lub minimalna intencja

2 = definitywne, ale bardzo niejednoznaczne

3 = poważne

4 = bardzo poważne

5 = ekstremalne (oczekiwanie śmierci)

**7B. Samobójstwo: Ryzyko zejścia śmiertelnego:**

Aktualne zagrożenie dla życia lub skutki fizyczne poważnej próby.

0 = brak zagrożenia: nie ma efektu – trzymał tabletki w ręku

1 = minimalne: nacięcie na nadgarstku

2 = łagodne: 10 aspiryn, łagodny niezbyt żołądka

3 = umiarkowane: 10 ....., krótko nieprzytomny

4 = poważne: podcięcie gardła

5 = ekstremalne: respirator lub przedłużająca się śpiączka

**OAS-M SUMA PUNKTÓW**

Agresja (pytania 1–4)

Drażliwość (pytania 5–6)

Samobójstwo (pytania 7–7B)

## ANEKS 5

**WYNIKI OAS-M**

Podlicz punkty dla każdej pozycji przyszeręgowanej do punktu. Dodaj wyniki każdej pozycji. Suma wyników pytania powinna być pomnożona przez sumę końcową odpowiedniego pytania np.  $\times 1$  dla pytania 1,  $\times 2$  dla pytania 2,  $\times 3$  dla pytania 3 i 4.

Dodaj wszystkie sumy dla Pytania 1, 2, 3 i 4. To jest wynik „Agresji”. Wpisz go w odpowiednią linijkę na ostatniej stronie formularza. Dodaj wyniki dla Pytania 5 i 6. To jest wynik dla punktu „Drażliwość”. Wpisz go w odpowiedniej linijce na ostatniej stronie formularza.

Pytanie 7 dotyczy „Samobójstwa”. Upewnij się, że osoba odpowiedziała na pytanie 7A i 7B tylko wtedy, kiedy uzyskała wynik 4 lub wyższy dla Pytania 7. Dodaj wyniki dla 7, 7A i 7B. Wpisz ten wynik do odpowiedniej linijki na ostatniej stronie formularza.

Dalsze informacje o OAS-M są dostępne u autorów.

## ANEKS 6

## SKALA NASILENIA POBUDZENIA (Overt Agitation Severity Scale – OASS)

Intensywność (w punktach)	ZACHOWANIE	Częstotliwość				
		nieobecne	rzadkie	czasem obecne	często obecne	zawsze obecne
<b>A.</b>	<i>Wypowiedzi i ruchy ust i twarzy</i> Kwilenie (skomlenie), jęczenie, chrząkanie, płacz Młaskanie lub obлизywanie ust, żucie, zaciskanie szczęk, lizanie, robienie grymasów, płucie Kołysanie, skręcanie, walenie głową Ustne uporczywe nagabywanie, krzyczenie, przeklinanie, grożenie, zawodzenie	0	1	2	3	4
						=
		0	1	2	3	4
		0	1	2	3	4
		0	1	2	3	4
<b>B.</b>	<i>Ruchy tułowia i kończyn górnych</i> Stukanie palcami, wiercenie się, załamywanie rąk, wznoszenie lub opuszczanie ramion Powtarzanie czynności (np. otwieranie i zamykanie szuflad, składanie i rozkładanie ubrań, znęcanie się nad przedmiotami, ubraniem lub nad sobą) Kołysanie się (do przodu i do tyłu), podskakiwanie, skręcanie lub pocieranie tułowia, masturbacja Policzkowanie, lekkie uderzanie jak pacnięcie, uderzanie w przedmioty i inne osoby	0	1	2	3	4
						=
		0	1	2	3	4
		0	1	2	3	4
		0	1	2	3	4



Inten- sywność (w punk- tach)	ZACHOWANIE	Częstotliwość				
		nie- obecne	rzad- kie	czasem obecne	często obecne	zawsze obecne
C.	<b>Ruchy kończyn dolnych</b>					
1 ×	Stukanie i przebijanie palcami u nóg, przedłużające się uderzanie piętami, wyginanie lub skręcanie stopy	0	1	2	3	4
2 ×	Drżenie nóg, uderzanie kolanami i/lub udami, ruchy miednicy	0	1	2	3	4
3 ×	Przymus chodzenia (wałęsanie się)	0	1	2	3	4
4 ×	Bicie po nogach, kopanie przedmiotów lub innych osób	0	1	2	3	4
		Całkowite OASS				
		Odejmowanie podstawy OASS				
		Skorygowane OASS				
		=				
		=				
		=				

Instrukcja do wypełnienia formularza

**Krok pierwszy:** Przy każdym zachowaniu zakresł odpowiednią częstotliwość.

**Krok drugi:** Dla każdego zademonstrowanego zachowania pomnóż wynik intensywności przez częstotliwość i zapisz jako ciężkość.

**Krok trzeci:** Zsumuj wszystkie wyniki ciężkości i zapisz jako całkowite OASS.

**Krok czwarty:** Czy pacjent cierpi na schorzenie neurologiczne (np. chorobę Parkinsona, późne dyskiinezy)? Jeżeli tak, określ podstawowe OASS, gdy pacjent jest w spoczynku i odejmij wynik od całkowitego OASS, aby otrzymać skorygowane OASS.

Komentarz

Imię i nazwisko pacjenta: \_\_\_\_\_ Imię i nazwisko oceniającego: \_\_\_\_\_

Płeć pacjenta: 1 Mężczyzna 2 Kobieta Godzina obserwacji: od \_\_\_\_\_ do \_\_\_\_\_

Diagnoza: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Wiek: \_\_\_\_\_ Rasa: \_\_\_\_\_ Przypadek nr \_\_\_\_\_

**Písmiennictwo**

1. Abbas A., Styra R.: Valproate prophylaxis against steroid induced psychosis. *Can. J. Psychiatry* 1994, 39, 188–189.
2. Ahlfors U.G., Bastrup P.C., Dencker S.J. i in.: Flupenthixol decanoate in recurrent manic depressive illness. A comparison with lithium. *Acta. Psychiatr. Scand.* 1981, 64, 226–237.
3. Alexopoulos G.S., Streim J., Carpenter D., Docherty J.P.: Using antipsychotic agents in older patients. *Expert Consensus Guideline. Series. J. Clin. Psychiatry*, 2004, 65, suppl. 2.
4. Allen M.H.: Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J. Clin. Psychiatry*. 2000, 61 (suppl 14), 11–20.
5. Altamura A.C., Basile R., Mauri M., Cazzullo C.L.: Le valpromide dans le traitement d'états psychotiques aigus: une etude clinique ouverte. *Acta Psychiatr. Belg.* 1986, 86, 297–304.
6. Arboleda-Florez J., Holley H., Crisanti A.: Understanding causal paths between mental illness and violence. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 1998, 33, S38–S46.
7. Baetz M., Bowen R.C.: Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. *Can. J. Psychiatry* 1998, 43, 73–77.
8. Bareggi S.R., Porta M., Selenati A. i in.: Homovanillic acid and 5-hydroxyindole-acetic acid in the CSF of patients after a severe head injury, I: lumbar CSF concentration in chronic brain post-traumatic syndromes. *Eur. Neurol.* 1975, 13, 528–544.
9. Bass J.N., Beltis J.: Therapeutic effect of fluoxetine on naltrexone-resistant self-injurious behavior in an adolescent with mental retardation. *J. Child Adolesc. Psychopharmacology* 1991, 1, 331–340.
10. Bick P.A., Hannah A.L.: Intramuscular lorazepam to restrain violent patients. *Lancet*, 1986, 1, 206.
11. Bilikiewicz A., Landowski J., Radziwiłłowicz P.: *Psychiatria PZWL*, Warszawa, 1999.
12. Boeker W., Häfner H.: Eine psychiatrisch-epidemiologische Untersuchung in der Bundesrepublik Deutschland (Springer, Berlin, Heidelberg and New York 1973).
13. Bowden C.L., Brugger A.M., Swann A.C. i in.: Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994, 271, 918–924.
14. Calabrese J.R., Delucchi G.A.: Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 1990, 147, 431–434.
15. Carpenter W.T.: Carbamazepine maintenance treatment in outpatient schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991, 48, 69–72.
16. Carrier L., Brodaty H.: Mood and behaviour management. w: Serge Gauthier (red.) *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. M.Dunitz, London 1996, 205–218.
17. Casey D.E., Daniel D.G., Wassef A.A., Tracy K.A., Wozniak P., Sommerville K.W.: Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003, 28, (1), 182–192.
18. Casey D.E., Hammerstad J.P.: Sodium valproate in tardive dyskinesia. *J. Clin. Psychiatry* 1979, 40, 43–48.
19. Chandler J.D., Chandler J.E.: The prevalence of neuropsychiatric disorders in a nursing home population. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1988, 1, 27.
20. Chengappa K.N., Ebeling T., Kang J.S., Levine J., Parepally H.: Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, 477–484.
21. Chong S.A., Tan C.H., Lee E.L., Liow P.H.: Augmentation of risperidone with valproic acid [letter]. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, 430.
22. Citrome L., Levine J., Allingham B.: Changes in use of valproate and other mood stabilizers for patients with schizophrenia from 1994 to 1998. *Psychiatric Services* 2000, 51, 634–638.
23. Coccaro E.F., Kavoussi R.J.: Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch. Gen. Psychiatry* 1997, 54, 1081–1088.

24. Coccaro E.F.: Overt Aggression Scale – Modified (OAS-M) w: APA, Handbook of psychiatric Measures, Washington, 2000, 699–702.
25. Collins P.J., Larkin E.P., Shiboach A.P.: Lithium carbonate in chronic schizophrenia a brief trial of lithium carbonate added to neuroleptics for treatment of resistant schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991, 81, 130–131.
26. Connolly A.: Use of atypical antipsychotics to treated behavioural symptoms of dementia. w: Taylor D., Paton C. (red.): Case studies in psychopharmacology: the use of drugs in psychiatry. Martin Dunitz; London, 252–260.
27. Corrigan P.W., Yudofsky S.C., Silver J.M.: Pharmacological and behavioral treatments for aggressive psychiatric inpatients. *Hosp. Community Psychiatry*, 1993, 44, 125–133.
28. Cowdry R.W., Gardner D.L.: Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988, 45, 111–119.
29. Dale P.G.: Lithium therapy in aggressive mentally subnormal patients. *Br. J. Psychiatry* 1980, 137, 469–474.
30. Davis L.L., Ryan W., Adinoff B., Petty F.: Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000, vol. 20, 1, suppl. 1, S1–S16.
31. De Vane C.: Pharmacokinetics, drug interactions and tolerability of divalproex. *Psychopharmacol. Bull.*, 2003, 37, suppl. 2, 25–42.
32. Deyn de P.P.: A randomized trial of risperidone, placebo and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999, 53, 946–955.
33. Dose M., Hellweg R., Yassouridis A., Theison M., Emrich H.M.: Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate. *Pharmacopsychiatry*. 1998, 31, 122–125.
34. Eichelman B.: Neurochemical and psychopharmacologic aspects of aggressive behavior, in *Psychopharmacology w: Meltzer H.Y. (red.): The Third Generation of Progress.* Raven, New York, 1987, 697–704.
35. Feen H.H., Robinson D., Luby V., Dangel C., Buxton E., Beattie M., Kraemer H., Yesavage J.A.: Trends in pharmacotherapy of schizoaffective and bipolar affective disorders: a 5-year naturalistic study. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 711–713.
36. Fisk G.G., York S.M.: The effect of sodium valproate on tardive dyskinesia revised. *Br. J. Psychiatry* 1987, 150, 542–546.
37. Frances A., Docherty J.P., Kalan D.A.: The expert consensus guideline series treatment of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 57, suppl. 2B, 1–38.
38. Frankenburg F.R., Zanarini M.C.: Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, 442–446.
39. Frenchman I.B., Prince T.: Clinical experience with risperidone, haloperidol and thioridazine for dementia-associated behavioral disturbances. *Int. Psychogeriatrics* 1997, 9, 431–435.
40. Friedman D.L., Kastner T., Plummer A.T.: Adverse behavioral effects in individuals with mental retardation and mood disorders treated with carbamazepine. *Am. J. Ment. Retard* 1992, 96, 541–546.
41. Friis T., Christensen T.R., Gerlach J.: Sodium valproate and biperiden in neuroleptic-induced akathisia, parkinsonism and hyperkinesia: a double-blind cross-over study with placebo. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983, 67, 178–187.
42. Gundurewa V.M., Beckmann H., Zimmer R., Ruther E.: Effect of valproic acid on schizophrenic syndromes. *Drug Res.* 1980, 30, 1212–1213.
43. Haas J.F., Cope N.: Neuropharmacologic management of behavior sequelae in head injury: a case report. *Arch. Phys. Med. Rehabil* 1985, 66, 474.
44. Hamill R.W., Woolf P.D., McDonald J.V. I in.: Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury. *Ann. Neurol.* 1987, 21, 438–443.
45. Herrmann N.: Valproic acid treatment of agitation in dementia. *Brief Comm.* 1998, vol 43, 1, 1–4.

46. Hodgins S.: Mental disorder and crime. Sage, Newbury Park. CA, 1993.
47. Hollander E., Allen A., Lopez R.P., Bienstock C.A., Grossman R., Siever L.J. i in.: A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2001, 62, 199–203.
48. Hollander E., Tracy K.A., Swann A.C., Coccaro E.F., McElroy S.L., Wozniak P., Sommerville K.W., Nemeroff C.B.: Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster b personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003, 28, 1186–1197.
49. Hori A.: Pharmacotherapy for personality disorders. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1998, 52, 13–19.
50. Hornstein A., Seliger G.: Cognitive side effects of lithium in closed head injury [letter]. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1989, 1, 446–447.
51. Itil T.M., Wadud A.: Treatment of human aggression with major tranquilizers, antidepressants, and newer psychotropic agents. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1995, 160, 83–99.
52. Jackson R.D., Corrigan J.D., Arnett J.A.: Amitriptyline for agitation in head injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1985, 66, 180–181.
53. Jeste D.V., Estham J.H., Lohr J.B., Salzman C.: Treatment of disordered behavior and psychosis. w: Salzman C. (red.) *Clinical geriatric psychopharmacology*. Wyd. III, Williams & Wilkins; Baltimore:1998, 106–149.
54. Kahn D., Stevenson E., Douglas C.J.: Effect of sodium valproate in three patients with organic brain syndromes. *Am. J. Psychiatry* 1988, 145, 1010–1011.
55. Kando J.C., Tohen M., Castillo J., Centorrino F.: Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. *J. Clin. Psychiatry* 1994, 55, 255–257.
56. Kasper S.: The violent patient in the community. w: Lader M., Naber D (red.): *Difficult clinical problems in psychiatry*. Martin Dunitz, London, 1999.
57. Kastner T., Finesmith R., Walsh K.: Long-term administration of valproic acid in the treatment of affective symptoms in people with mental retardation. *J. Clin. Psychopharmacol* 1993, 13, 448–451.
58. Kausen J., Zimmermann P., Funfgeld E.W., Klenke D., Henkel H.: Effects of a GABA-mimetic drug (sodium valproate) on visually evoked potentials in chronic schizophrenics. *Neuropsychobiology* 1984, 11, 59–64.
59. Kavoussi R.J., Coccaro E.F.: Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, 676–680.
60. Keck P.E., McElroy S.L., Friedman L.M.: Valproate and carbamazepine in the treatment of panic and posttraumatic stress disorders, withdrawal states, and behavioral dyscontrol syndromes. *J. Clin. Psychopharmacol* 1992, 12, S36–S41.
61. Keck P.E., McElroy S.L., Starkowski S.M.: New developments in the pharmacologic treatment of schizoaffective disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57, suppl. 9, 41–48.
62. Ketter T.A., Post R.M., Theodore W.H.: Positive and negative psychotropic effects of anti-epileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999, 53, S52–S66.
63. Khouzam H., Donnelly N.: Remission of self-mutilation in a patient with borderline personality disorder during risperidone therapy. *J. Nerv. Mental Dis.* 1997, 185, 348–349.
64. Ko G., Korpi E., Freed W., Zalzman S.J., Bigelow L.B.: Effect of valproic acid on behavior and plasma amino acid concentrations in chronic schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 1985, 200, 199–228.
65. Lautin A., Angrist B., Stanley M., Gershon S., Heckl K., Karobath M.: Sodium valproate in schizophrenia: some biochemical correlates. *Br. J. Psychiatry* 1980, 137, 240–244.
66. Leucht S., McGrath J., White P., Kissling W.: Carbamazepine augmentation for schizophrenia: how good is the evidence? *J. Clin Psychiatry* 2002, 63, 218–224.
67. Lima A.R., Lima M.S., Soares B.G., Farrell M.: Carbamazepine for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001, 4, CD002023.
68. Lindenmayer J-P, Kotsaftis A.: Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: A critical review. *J. Clin. Psychiatry* 2000, 61, 123–128.

69. Link B., Steuve A.: Evidence bearing on mental illness as a possible cause of violent behaviour. *Epidemiol. Rev.* 1996, 17 (1), 172–181.
70. Links P.S., Steiner M., Boiago I.: Lithium therapy for borderline patients: preliminary findings. *J. Clin. Psychopharmacol* 1990, 4, 173–181.
71. Linnoila M., Viukari M., Hietala O.: Effect of sodium valproate on tardive dyskinesia. *Br. J. Psychiatry* 1976, 129, 114–119.
72. Lonegran E., Luxenberg J., Colford J.: Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002, 2, CD 002862.
73. Luchins D.F., Dojka D.: Lithium and propranolol in aggression and self-injurious behavior in the mentally retarded. *Psychopharmacol Bull.* 1989, 25, 373–375.
74. Lyketsos C.G., Steinberg M., Tschanz J.T. i in.: Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am. J. Psychiatry* 2000, 157 (5), 708–714.
75. Magnuson T.M., Keller B.K., Burke W.B.: Extrapyramidal side effects in a patient treated with risperidone plus donepezil [letter]. *Am. J. Psychiatry* 1998, 155, 1458–1459.
76. Mattes J.M.: Valproic acid for nonaffective aggression in the mentally retarded. *J. Nerv. Mental Dis.* 1992, 180, 601–602.
77. Mazure C.M., Druss B.G., Cellar J.S.: Valproate treatment of older psychotic patients with organic mental syndromes and behavioral dyscontrol. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1992, 40, 914–916.
78. McElroy S.L., Keck P.E., Pope H.G., Hudson J.I.: Treatment of psychiatric disorders with valproate: a series of 73 cases. *Psychiatr. Psychobiol.* 1988, 3, 81–85.
79. McFarland B.H., Miller M.R., Straumfjord A.A.: Valproate use in the older manic patient. *J. Clin. Psychiatry.* 1990, 51, 479–481.
80. Monahan J.: Mental disorder and violent behaviour. *Am. Psychol.* 1992, 47 (4), 511–521.
81. Montgomery S.A., Keck P.E.: First international exchange on bipolar disorder. *J. Affect. Disorders* 2000, 59, S81–S88.
82. Morinigo A., Martin J., Gonzalez S., Mateo I.: Treatment of resistant schizophrenia with valproate and neuroleptic drugs. *J Clin Psychiatry* 1989, 11, 199–207.
83. Moskowitz A.S., Altshuler L.: Increased sensitivity to lithium-induced neurotoxicity after stroke: a case report. *J. Clin. Psychopharmacol* 1991, 11, 272–273.
84. Naber D., Krausz M., Lambert M., Bender S.: Refractory schizophrenia. w: Lader M., Naber D. (red.) *Difficult clinical problems in psychiatry.* Martin Duniz, London 2001, 3–22.
85. Nagao R., Ohshimo T., Mitsunobu K., Sato M., Otsuki S.: Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and cyclic nucleotides in chronic schizophrenic patients with tardive dyskinesia or drug-induced tremor. *Biol. Psychiatry* 1979, 14, 509–573.
86. Nasrallah H.A., Dunner F.J., McCalley-Whitters M.: A placebo-controlled trial of valproate in tardive dyskinesia. *Biol. Psychiatry* 1985, 20, 205–228.
87. 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.
88. Oddy M., Caughlan T., Tyerman A. i in.: Social adjustment after closed head injury: a further follow-up seven years after injury. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985, 44, 564–568.
89. Olafsson K., Jorgensen S., Jensen H.V. i in.: Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Psychiatr. Scand.* 1992, 85, 435–436.
90. Pande A.C., Crockatt J.G., Janney C.A., Werth J.L., Tsaroucha G.: Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord.* 2000, 2, 249–255.
91. Pardith K.: Violence and the violent patient [Foreword], in *Psychiatry Update: American Psychiatric Association Annual Review*, vol 6. Edired by Hales R.E., Frances A.J., Washington D.C., American Psychiatric Press, 1987, 447–450.
92. Parnowski T.: Leczenie zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych w ośpieniu. *Terapia*, 2003, 11, 3–7.

93. Petrie W.M., Ban T.A., Berney S. i in.: Loxapine in psychogeriatrics: a placebo- and standard-controlled clinical investigation. *J. Clin. Psychopharmacol* 1982, 2, 122–126.
94. Pinner E., Rich C.L.: Effects of trazodone on aggressive behaviour in seven patients with organic mental disorders. *Am. J. Psychiatry* 1988, 145, 1295–1296.
95. Pope H.G., McElroy S.L., Satlin A., Hudson J.I., Keck P.E., Kalish R.: Head injury, bipolar disorder, and response to valproate. *Compr. Psychiatry* 1988, 29, 34–38.
96. Porsteinsson A.P., Tariot P.N., Erb R., Cox C., Smith E., Jakimovich L. i in.: Placebo-controlled study of divalproex for agitation in dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2001, 9, 58–66.
97. Porsteinsson A.P., Tariot P.N., Jakimovich L.J., Kowalski N., Holt C., Erb R., Cox C.: Valproate therapy for agitation in dementia: open-label extension of a double-blind trial. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2003, 11 (4), 434–440.
98. Pratt C.E., Davis S.M.: Divalproex sodium therapy in elderly with dementia-related agitation. *Ann. Pharmacother.* 2002, 36, 1625–1628.
99. Pużyński S., Kłosiewicz L.: Valproic acid amide in the treatment of affective and schizoaffective disorders. *J. Affect Disord.* 1984, 6, 115–121.
100. Rabins P.V., Mace N.L., Lucas M.J.: The impact of dementia on the family. *JAMA*, 1982, 248, 333–335.
101. Rabkin J.G.: Criminal behavior of discharged mental patients: a critical review of the research. *Psychol Bull*, 1979, 86, 1–27.
102. Rajewska J.: Zaburzenia psychiczne spowodowane schorzeniami somatycznymi. w: Bilikiewicz A. i in. (red.): *Psychiatria*, t.2, Urban i Partner, Wrocław, 2002, 135–167.
103. Reisberg B., Borenstein J., Salob S.P. i in.: Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J. Clin. Psychiatry* 1987, 48, (5 suppl), 27.
104. Ruedrich S., Swales T.P., Fossaceca C., Toliver J., Rutkowski A.: Effect of divalproex sodium on aggression and selfinjurious behavior in adults with intellectual disability: a retrospective review. *J. Intell. Disabil. Res.* 1999, 43, 105–111.
105. Salzman C.: Treatment of the agitation of late-life psychosis and Alzheimer's disease. *Eur. Psychiatry* 2001, 16 suppl. 1, S25–S28.
106. Schatzberg A.F., DeBattista C.: Phenomenology and treatment agitation. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60 (suppl. 15), 17–20.
107. Schiavi R.C., Theilgaard A., Owen D.R. i in.: Sex chromosome abnormalities, hormones and aggressivity. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984, 41, 93–99.
108. Schneider L.S., Tariot P.N., Lyketsos C.G. i in.: National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness (CATIE) – Alzheimer Disease Trial Methodology. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2001, 9, 346–360.
109. Schneider L.S., Pollack V.E., Lynes S.A.: A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1990, 38, 553–563.
110. Shorr R.I., Fought R.L., Ray W.A.: Changes in antipsychotic drug use in nursing homes during implementation of the OBRA-87 regulations. *JAMA* 1994, 271, 358–362.
111. Sival R.C., Dnivenvoorden H.J., Jansen P.A., Haffmans P.M., Duursma S.A., Eikelenboom P.: Sodium valproate in aggressive behavior in dementia: a twelve-week open label follow-up study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2004, 19, 305–12.
112. Stein D.J., Simeon D., Frenkel M. i in.: An open trial of valproate in borderline personality disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1995, 56, 506–510.
113. Stein G.: Drug treatment of the personality disorders. *Br J. Psychiatry* 1992, 16, 167–184.
114. Steiner M., Born L.: Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder: an update. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000, suppl. 3, 15, S5–S17.
115. Stip E., Daoust L.: Valproate in the treatment of mood disorder due to multiple sclerosis. *Can. J. Psychiatry* 1995, 40, 219–220.
116. Stoll A.L., Banov M., Kolberner M. i in.: Neurologic factors predict a favorable valproate response in bipolar and schizoaffective disorders. *J. Clin. Psychopharmacol* 1994, 14, 311–313.

117. Swartz J.R. i wsp.: Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58, 212–216.
118. Szlabowicz J.W., Stewart J.T.: Amitriptyline treatment of agitation associated with anoxic encephalopathy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1990, 71, 612–613.
119. Szyndler J., Skórzewska A., Płaźnik A.: Leki blokujące receptory serotoninowe oraz hamujące wychwyt zwrotny serotoniny w terapii zaburzeń psychicznych. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2003, 3, 39–52.
120. Tardiff K., Sweillam A.: The occurrence of assaultive behavior among chronic psychiatric inpatients. *Am. J. Psychiatry* 1982, 139, 212–215.
121. Tariot P.N., Erb R., Podgórski C.A., Cox C. i in.: Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am. J. Psychiatry* 1998, 155 (1), 54–61.
122. Tariot P.N., Schneider L.S., Mintzer J.E. 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. *Curr. Ther. Res.* 2001, 62 (1), 51–67.
123. Taylor W.D.: Evidence-based medicine 157 Kongres APA, Nowy Jork, 2004.
124. Verma S.D., Davidoff D.A., Kambhampati K.K.: Management of the agitated elderly patient in the nursing home: the role of the atypical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, suppl 19, 50–55.
125. Vetro A., Szentistvanyi L., Pallag M. i in.: Therapeutic experience with lithium in childhood aggressivity. *Pharmacopsychiatry* 1985, 14, 121–127.
126. Wassef A.A., Dott S.G., Harris A., Brown A., O'Boyle M., Meyer III. W.J., Rose R.M.: Randomized placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacology* 2000, 20, 357–361.
127. Wengel S.P., Roccaforte W.H., Burke W.J., Bayer B.L., McNeilly D.Q., Knop D.: Behavioral complications associated with donepezil [letter]. *Am. J. Psychiatry* 1998, 155, 1632–1633.
128. WHO Pharmaceuticals Newsl. Olanzapine, risperidone. New safety information regarding use in elderly patients with dementia. 2004, 2, 1–2, EMEA Public Statement: <http://www.emea.eu.int>.
129. Wilcox J.: Divalproex sodium as a treatment for borderline personality disorder. *Ann. Clin. Psychiatry* 1995, 7, 3–7.
130. Wilcox J.: Divalproex sodium in the treatment of aggressive behavior. *Ann. Clin. Psychiatry* 1994, 6, 17–20.
131. Wilson W.H.: Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic non-response schizophrenia: a double-blind, placebo controlled, parallel desing clinical trial. *Psychopharmacology* 1993, 111, 359–366.
132. Winblad B., Porits N.: Memantine in severe dementia: results of the <sup>9</sup>M-BEST study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Intern. J. Geriatr. Psychiatr.* 1999, 14, 135–146.
133. Winterer G., Hermann W.M.: Valproate and the symptomatic treatment of schizophrenia spectrum patients. *Pharmacopsychiatry* 2000, 33, 182–188.
134. Wroblewski B.A. i wsp.: Effectiveness of valproic acid on destructive and aggressive behaviours in patients with acquired brain injury. *Brain Inj.* 1997, 11, 37–47.
135. Yudofsky S.C., Silver J.M., Hales R.E.: Treatment of aggressive disorders. w: The American Psychiatric Press, Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. (red.). *Textbook of psychopharmacology*. American Psychiatric Press, 1995.
136. Yudofsky S.C., Silver J.M., Hales R.E.: Pharmacologic management of aggression in the elderly. *J. Clin. Psychiatry*, 1990, 51 (10 suppl.) 22–28.
137. Zanarini M.C., Frankenburg F.R.: Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J. Clin. Psychiatry* 2001, 62, 849–854.