

## GERIATRIA

Agata Misiurewicz-Gabi

## Pobudzenie w otępieniu – od patogenezy do farmakoterapii

Wraz ze wzrostem średniej długości życia i starzeniem się społeczeństw coraz więcej osób na świecie cierpi na otępienie. Choroba dotyczy w mniejszym lub większym stopniu blisko połowy ludzi po 80. roku życia i jest jedną z głównych przyczyn ich niepełnosprawności. Jednym z towarzyszących jej objawów jest uciążliwe dla chorego i otoczenia pobudzenie, które można i trzeba leczyć.

Otępieniu towarzyszą zaburzenia sprawności intelektu, emocji, uczuć złożonych oraz zachowania. Najbardziej powszechną odmianą otępienia jest choroba Alzheimera oraz otępienie pochodzenia naczyniowego (wielozawałowe, poudarowe). Rzadziej występujące to otępienie z ciałami Lewy'ego, mieszane, a także czołowe.

**Niepokojące zachowanie**

Zachowanie osoby z otępieniem może być bardzo kłopotliwe dla najbliższego otoczenia. U chorego pojawiają się problemy z pamięcią oraz z wykonywaniem nawet najprostszych codziennych czynności. Do tego dochodzą trudności z komunikacją, utrzymaniem poprawnych relacji w kontaktach międzyludzkich i szereg niedostosowanych społecznie zachowań.

Zdaniem prof. dr. hab. n. med. Przemysława Bieńkowskiego z Zakładu Farmakologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie u podłoża pobudzenia psychoruchowego, agresji, dysforii, rozhamowania, nieadekwatnych, niedostosowanych społecznie zachowań często leżą inne stany kliniczne, zespoły psychopatologiczne, zespoły lękowe, depresja czy zaburzenia psychotyczne. – Oczywiście wszystkie te objawy mogą wynikać z naturalnego starzenia się organizmu, ale też z tego, że chory może mylnie identyfikować kontekst, osoby, wydarzenia, co w sposób naturalny będzie nasilało jego symptomatologię – mówi prof. Przemysław Bieńkowski.

Pobudzenie psychoruchowe z towarzyszącym niepokojem i zachowaniami agresywnymi dotyczy nawet 67 proc. pacjentów z łagodnym i do 90 proc. pacjentów z ciężkim otępieniem. Chociaż opiekunowie mogą zaakceptować u chorego zaburzenia funkcji poznawczych i pogodzić się z wieloma problemami związanymi z wykonywaniem przez niego codziennych czynności, to trudno im przejść do porządku dziennego wobec jego agresji, oskarżeń i podejrzliwości, które w konsekwencji prowadzą do hospitalizacji i instytucjonalizacji.

**Zanim wkroczy farmakologia**

Przed poddaniem chorego leczeniu farmakologicznemu zaleca się prostą interwencję natury psychospołecznej. Nierzad-



Chociaż opiekunowie mogą zaakceptować u chorego zaburzenia funkcji poznawczych i pogodzić się z wieloma problemami związanymi z wykonywaniem przez niego codziennych czynności, to trudno im przejść do porządku dziennego wobec jego agresji, oskarżeń i podejrzliwości, które w konsekwencji prowadzą do hospitalizacji i instytucjonalizacji

ko bowiem powodem niedostosowanych społecznie zachowań mogą być przyczyny somatyczne prowadzące do zaburzeń świadomości, stosowane leki czy choroby przewlekłe. Czasem u podłoża pobudzenia leżą też przyczyny psychologiczne oraz uwarunkowania środowiskowe, np. zmiana otoczenia, nietolerowanie obecności jakiejś osoby czy niezaspokojona potrzeba ruchu. Po wykluczeniu przyczyn natury psychospołecznej i somatycznej należy rozpocząć leczenie farmakologiczne, zwłaszcza jeśli istnieje obawa o bezpieczeństwo chorego, pojawia się u niego silne pobudzenie czy agresja.

**Kiedy trzeba wprowadzić leczenie**

– Podstawowymi lekami działającymi prokognitywnie w otępieniach są inhibitory cholinoliny (donepezyl i riwastygmina) oraz memantyna. Poza tym podaje się pacjentom leki przeciwhistaminowe, takie jak prometazyna i hydroksyzyna. Oprócz uspokojenia i senności wynikającej z przeciwhistaminowego działania tych preparatów mamy do czynienia z efektami cholinolitycznymi, czyli atropinopodobnymi, które przekładają się na szereg problemów obwodowych, takich jak: suchość w ustach, tachykardia, zatrzymanie moczu czy zaparcia, co jest jednym z czynników ryzyka pogorszenia samego otępienia. W przypadku stosowania hydroksyzyny u osób w podeszłym wieku musimy spodziewać się dłuższych okresów biologicznego półtrwania, co zwiększa ryzyko kumulacji leku w organizmie. U osób 65 plus może on wynosić do 30 godzin, a według niektórych badań nawet do 100 godzin. Poza tym hydroksyzyna jest lekiem silnie metabolizowanym w wątrobie, z dużym potencjałem interakcji. Jej stosowanie wiąże się z ryzykiem blokady kanałów potasowych kardiomiocytów, co powoduje wydłużenie odcinka QT i wzrost ryzyka arytmii – wyjaśnia prof. Przemysław Bieńkowski.

**Leki przeciwdepresyjne o profilu uspokajająco-nasennym**

Kolejnymi lekami stosowanymi w leczeniu pobudzenia u osób z otępieniem są leki przeciwdepresyjne (LPD) o profilu uspokajająco-nasennym.

– W leczeniu pobudzenia w otępieniu najczęściej zalecane są inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), które czasami na początku terapii mogą powodować pobudzenie, aktywizację czy reakcje paradoksalne. Mam na myśli przede wszystkim mirtazapinę, mianserynę i trazodon. Te leki mają dodatkowo działanie przeciwhistaminowe, co w dużym stopniu przekłada się na ich profil uspokajająco-nasenny. Nie są to natomiast preparaty o wyraźnym działaniu cholinolitycznym – mówi prof. Przemysław Bieńkowski.

**Leki przeciwpsychotyczne – neuroleptyki**

Kiedy pobudzenie lub psychoza są tak nasilone, że zagrażają życiu lub powodują znaczące cierpienie pacjenta, można mu podać leki przeciwpsychotyczne (LPP), zwykle zarezerwowane dla tzw. dużej psychiatrii do leczenia manii u młodszych pacjentów, schizofrenii, ale także choroby afektywnej dwubiegunowej.

– Większość z tych preparatów ma działanie sedatywne. Są to leki silne i mało selektywne farmakologicznie. Z drugiej strony przez swoje silne działanie przeciwdopaminowe uderzają często w sedno pobudzenia psychoruchowego, nadmiernych reakcji emocjonalnych, labilności emocjonalnej czy zachowań agresywnych. Blokowanie aktywności szlaków dopaminowych u części pacjentów jest niejako narzucającym się rozwiązaniem w kontekście ich objawów psychopatologicznych. Problem w tym, że silne i nieselektywne neuroleptyki o długim okresie biologicznego półtrwania nie są lekami stworzonymi dla pacjenta 60, 70 czy 80 plus. To są raczej

leki dla osób młodszych z dużo mniejszą liczbą obciążeń somatycznych – ostrzega prof. Przemysław Bieńkowski.

**Dlaczego tiapryd?**

U osób w podeszłym wieku w stanach pobudzenia i agresji pewnym rozwiązaniem mogą być słabe i selektywne neuroleptyki, w przypadku których niewielka siła blokowania receptora dopaminowego przekłada się na oczywiste korzyści kliniczne. Najbezpieczniejszy i najczęściej stosowany w tej grupie pacjentów jest tiapryd – lek z krótkim okresem biologicznego półtrwania i z niewielkim metabolizmem wątrobowym. Jak mówi prof. Przemysław Bieńkowski, nie są znane metabolity tiaprydu, dlatego potencjał tego leku do wchodzenia w interakcje na poziomie metabolizmu wątrobowego jest szczególnie niski. – Tiapryd na tle innych leków przeciwpsychotycznych jest lekiem selektywnym. Nie wywołuje dodatkowych efektów receptorowych, takich jak działania  $\alpha$ -adrenergiczne, stąd mniejsze ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej i zawrotów głowy. Nie wykazuje też efektów przeciwhistaminowych odpowiedzialnych za ryzyko tycia, senności, wzrostu apetytu czy pogorszenia parametrów metabolicznych. Nie ma też działania cholinolitycznego, jak dla przykładu kwetiapina czy olanzapina, a jego skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w wielu badaniach. W dużym badaniu z randomizacją realizowanym w 5 państwach europejskich porównywano tiapryd z innym neuroleptykiem – haloperidolem i substancją obojętną. Zauważono, że tiapryd był lepiej tolerowany od haloperidolu, mniej było po nim działań pozapiramidowych, zaburzeń akomodacji i problemów z oddawaniem moczu. Sumarycznie mniejsza liczba pacjentów wymagała wycofania z badania w grupie leczonej tiaprydem niż w grupie leczonej haloperidolem – relacjonuje.

Zdaniem prof. Przemysława Bieńkowskiego dawka startowa tiaprydu powinna być maksymalnie obniżona. – Zalecamy 25–50 mg/dobę, choć w ChPL mówi się o 200–400 mg/dobę. Dawkę można zwiększać co kilka dni, a jeśli to możliwe – co tydzień albo nawet co dwa tygodnie. Warto przy przestawieniu na tiapryd wprowadzać go stopniowo i także stopniowo odstawić stosowany wcześniej inny lek – radzi ekspert. – Tiapryd to jedyny lek, który może być zamiennikiem dla każdej grupy leków stosowanych w terapii pobudzenia. Jeśli rozważa się zmianę neuroleptyku, takiego jak olanzapina, kwetiapina, risperidon czy – mam nadzieję, że rzadko stosowany – haloperidol, na inne leki, to tiapryd może być narzucającym się wyborem ze względu na jego profil działań niepożądanych – podsumowuje.

Artykuł powstał na podstawie wykładu prof. Przemysława Bieńkowskiego „Pobudzenie w otępieniu – od patogenezy do farmakoterapii” przedstawionego na konferencji E-Kongres Starzenia Pacjent 65+ w Codziennej Praktyce Lekarskiej.