



Neuroleptyki w psychogeriatricy

Neuroleptics in psychogeriatrics

STEFAN KRZYMIŃSKI

Z Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego dla Nerwowo i Psychicznie Chorych
Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Ciburzu

STRESZCZENIE. *Poglądy* – na podstawie przeglądu piśmiennictwa przedstawiono wskazania do stosowania leków neuroleptycznych i prowadzenie nimi leczenia u pacjentów w wieku podeszłym. *Wnioski* – Podkreślono potrzebę uwzględnienia związanych z wiekiem zmian w metabolizmie klasycznych i nowych neuroleptyków, powodujących zwiększone ryzyko objawów ubocznych u starszych pacjentów.

SUMMARY. *Review* – On the grounds of the literature the paper presents indications to and recommended treatment with neuroleptic drugs in old-age patients. *Conclusions* – The author emphasizes the need for taking into account age-related changes in the metabolism of traditional and novel neuroleptics. The changes result in an increased risk of side effects in the elderly.

Słowa kluczowe: neuroleptyki / wiek podeszły

Key words: neuroleptics / old age

Co najmniej dwa powody skłaniają do poświęcania szczególnej uwagi stosowaniu leków neuroleptycznych u osób w wieku podeszłym. Pierwszy ma charakter demograficzny. Drugi wiąże się z wpływem, jaki starzenie się organizmu wywiera na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków, a więc i neuroleptyków.

W roku 2000 w Polsce osoby po 65 roku życia stanowiły 12,3% populacji, 30 lat wcześniej grupa ta liczyła tylko 8,7% ogółu ludności [6]. Można założyć, że odpowiednio wzrosła liczba osób w wieku podeszłym, z różnych powodów przyjmujących leki neuroleptyczne.

Związane z wiekiem zmiany w farmakokinetyce i farmakodynamice neuroleptyków mają charakter fizjologiczny i patologiczny [3, 17, 32, 54]. Istotą wpływu zmian fizjologicznych jest wydłużenie okresu biologicznego półtrwania leków. Okres ten jest wprost proporcjonalny do ilorazu wielkości dystrybucji leku w organizmie i jego klirensu nerkowego [32, 54]. W miarę starzenia się

rośnie udział tkanki tłuszczowej w organizmie. Leki neuroleptyczne są lipofilne. Ich dystrybucja w ustroju starego człowieka jest więc zwykle większa niż u osoby młodszej. Jednocześnie z wiekiem spada wydolność nerek, znacznie zmniejsza się filtracja kłębkowa [2, 3, 20, 54]. Istotny jest również spadek wydolności metabolicznej wątroby, zmniejszenie wątrobowego przepływu krwi, mimo iż aktywność izoenzymów cytochromu P450 raczej nie zmienia się z wiekiem [32, 54]. Spadek stężenia albumin we krwi powoduje, że krąży w niej więcej leku aktywnego nie związanego z białkami. W wyniku tych zmian taka sama dawka leku podana pacjentowi w wieku podeszłym powoduje jego większe stężenie we krwi i znaczniejszy efekt farmakodynamiczny, niż u ludzi młodszych [20]. Z wiekiem zmienia się wrażliwość receptorów na leki psychotropowe, co sprzyja wystąpieniu objawów niepożądanych. Na przykład leki o działaniu przeciwocholinergicznym mogą powodować zaburzenia

pamięci, orientacji, łatwiej wywołują ośrodkowy zespół antycholinergiczny [3, 20, 27]. Rola zjawisk fizjologicznych wzmagana jest przez czynniki patologiczne. Zwykle u pacjenta w wieku podeszłym z zaburzeniami psychicznymi występuje co najmniej jedna choroba somatyczna. Z tym wiąże się przyjmowanie wielu leków i większe ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Ponadto, co czwarty pacjent w wieku podeszłym myli się przy dawkowaniu leków, głównie z powodu osłabienia pamięci, związanego z wiekiem lub procesem otepiennym [27]. Wszystko to utrudnia leczenie neuroleptykami pacjentów psychogeriatrycznych.

OGÓLNE ZASADY STOSOWANIA NEUROLEPTYKÓW W WIEKU PODESZŁYM

Przedstawione wyżej trudności powodują dążenie do opracowania optymalnych zasad regulujących stosowanie neuroleptyków u chorych w starszym wieku. Janicak i wsp. [20] przedstawiają „przewodnik Blackwella”, będący według nich kluczem do racjonalnego, bezpiecznego i skutecznego leczenia neuroleptykami w psychogeriatryi. Podstawową sprawą jest wyjaśnienie pacjentowi istoty leczenia, jakiemu zostanie poddany. Wpływa to na jego oczekiwania, współpracę i stopień tolerancji na objawy uboczne. Omówienie takie powinno obejmować informacje przedstawione w tabl. 1.

Podobne zasady ujmowane są również w akty prawne obowiązujące w instytucjach

Tablica 1. Informacje dotyczące leczenia – istotne dla pacjentów i opiekunów

Nazwa leku
Jego postać i wygląd
Powody zastosowania tego właśnie leku
Oczekiwana skuteczność
Najczęstsze objawy uboczne
Prawdopodobny czas leczenia
Wpływ leku na codzienną aktywność (np. zdolność do prowadzenia samochodu)

lecniczych, opiekuńczych. Zayas i Grossberg [54] cytują *The Omnibus Reconciliation Act* (OBRA), regulujący stosowanie leków neuroleptycznych w zakładach opiekuńczych. Jego główne zalecenia to: podawanie pacjentowi jedynie leków niezbędnych, stosowanie neuroleptyku, gdy są do tego wyraźne udokumentowane wskazania, podejmowanie co 6 miesięcy próby obniżenia jego dawki, gdy to możliwe wprowadzenie dni wolnych od leku, stosowanie alternatywnych metod leczenia, np. behawioralnych. Według cytowanych autorów wprowadzenie zasad OBRA pozwoliło na bezpieczne zaniechanie podawania neuroleptyków u 25% rezydentów zakładów opiekuńczych.

Przestrzeżenie wymienionych zasad nie powinno jednak prowadzić do tego, co Janicak i wsp. [20], nazywają kalwinizmem terapeutycznym. Polega on na unikaniu podawania leków neuroleptycznych pacjentom zakładów opiekuńczych ze względu na koszty, ewentualne objawy niepożądane oraz to, że nie zawsze są skuteczne. Autorzy ci wskazują na wyraźny związek między zaniechaniem podawania neuroleptyków a wzrostem wskaźnika zgonów wśród rezydentów zakładów opiekuńczych, u których występowało pobudzenie.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA NEUROLEPTYKÓW W PSYCHOGERIATRII

Leki neuroleptyczne otrzymuje ok. 60% hospitalizowanych pacjentów psychogeriatrycznych [26, 29, 34]. Ogólna strategia leczenia jest taka jak u młodszych osób [20]. Indywidualne różnice wynikają ze związanym ze starzeniem się zmian wpływających na metabolizm leków. Również wskazania do stosowania neuroleptyków u pacjentów w wieku podeszłym są takie jak u młodszych chorych. Zmianie ulega jedynie częstość występowania różnych postaci zaburzeń psychicznych, zespołów psychopatologicznych. Trafnie ujęli to Bilikiewicz i Łapin [2], dzie-

łąc pacjentów psychogeriatrycznych, wymagających podawania neuroleptyków na dwie grupy, tj. chorych, u których nie stwierdza się otępienia i chorych otępiałych. Pierwsza grupa obejmuje chorych na schizofrenię, zaburzenia typu schizofrenii i urojeniowe, a także przypadki depresji z objawami psychotycznymi, manii, zaburzeń świadomości, oraz objawy i zespoły psychotyczne w przebiegu chorób somatycznych i innych chorób o.u.n., niezwiązanych z otępieniem. Neuroleptyki bywają także stosowane u pacjentów geriatrycznych z zaburzeniami niepsychotycznymi, z powodu problemów ze snem, lęku, niepokoju [2, 3, 16, 20, 21, 26, 31, 34].

Psychozy schizofreniczne, przede wszystkim o obrazie paranoidalnym, zespoły parafreniczne, urojeniowe, rozpoznawane są u 10–12% pacjentów w wieku podeszłym przyjmowanych do szpitali psychiatrycznych. Dodać do nich należy przypadki schizofrenii ujawnionej nierzadko we wczesnej młodości [20, 27, 34, 54].

Podobnie jest z zaburzeniami nastroju, przede wszystkim depresją. Duża depresja występuje u 2–4% pacjentów psychogeriatrycznych, a jej łagodniejsze postaci u kilkunastu procent [12].

Zaburzenia świadomości, różnego pochodzenia, występują u ok. 30% pacjentów w wieku podeszłym trafiających do instytucji leczniczych oraz zakładów opiekuńczych [3, 27].

W grupie chorych z otępieniem najczęstszymi przyczynami stosowania neuroleptyków są, oprócz objawów i zespołów psychotycznych, zaburzenia zachowania – lęk, niepokój, agresja, zaburzenia snu (zaburzenia zachowania i objawy psychopatologiczne w otępieniu – ZZOP [2]). ZZOP występują w 70–90% przypadków otępienia, niezależnie od jego postaci [2, 13, 49]. W oparciu o przeprowadzone w latach dziewięćdziesiątych badania epidemiologiczne [15, 40] przyjąć można, że otępienie różnego stopnia występuje w naszym kraju u co najmniej 300 tysięcy osób po 65 roku życia. Niemal u wszystkich w jakimś okresie przebiegu choroby wystąpią ZZOP. W ich leczeniu bra-

ne będą pod uwagę neuroleptyki [2, 3, 36, 38]. Jest to grupa porównywalna z liczbą chorych na schizofrenię w całej populacji [39]. ZZOP są głównym źródłem stresu dla opiekunów i najistotniejszą przyczyną umieszczenia chorych z otępieniem w zakładach leczniczych i opiekuńczych [50]. Tak liczne wskazania do stosowania neuroleptyków powodują, że są one u pacjentów psychogeriatrycznych stosowane częściej niż leki benzodiazepinowe i przeciwdepresyjne [34].

WYBÓR NEUROLEPTYKU, DAWKI I OBJAWY NIEPOŻĄDANE

Wybór leku neuroleptycznego w praktyce ma głównie charakter empiryczny [20]. Wynika z doświadczeń leczącego, niekiedy z uprzedzeń pacjenta związanych z wcześniejszym leczeniem. Bilikiewicz i Łapin [2] wymieniają warunki, jakie powinien spełniać neuroleptyk odpowiedni dla pacjentów geriatrycznych. Należy do nich skuteczność w leczeniu psychoz i zaburzeń zachowania, niewywoływanie objawów niepożądanych, a zwłaszcza pozapiramidowych, ortostatycznych spadków ciśnienia tętniczego, zaburzeń przewodnictwa w mięśniu sercowym, wzrostu wydzielania prolaktyny i pogorszenia funkcji poznawczych. Do tego dodać można, iż powinien być skuteczny w monoterapii, bez potrzeby kojarzenia z innymi lekami psychotropowymi [9, 27, 42]. Obecnie takie skojarzone leczenie jest zjawiskiem częstym. Według Kristensena i wsp. [26] tylko w jednej trzeciej przypadków pacjentów psychogeriatrycznych leczonych neuroleptykiem nie podawano jednocześnie innych leków psychotropowych. W pozostałych przypadkach dodatkowo włączano inny neuroleptyk, lek przeciwdepresyjny, sedatywny lub nasenny. Dla doraźnego uspokojenia lub poprawy snu takie postępowanie może być korzystne. W dłuższym okresie należy jednak brać pod uwagę ujemne skutki polipragmazji [20, 32]. Wybierając neuroleptyk należy unikać leków o wyraźnym działaniu adrenolitycznym lub

cholinolitycznym. Zmniejsza to ryzyko wystąpienia hipotensji, niedokrwienia o.u.n. lub zaburzeń świadomości. Chloropromazyna, promazyna, tioridazyna uważane są za leki mniej bezpieczne od haloperidolu w małych i średnich dawkach [32, 38]. Haloperidol od dawna uznawano za neuroleptyk z wyboru w psychogeriatric [27]. Poglądy na stosowanie tioridazyny zmieniały się. Traktowano ją także jako lek z wyboru u chorych w wieku podeszłym, np. w stanach pobudzenia, agresywności w przebiegu otępienia typu alzheimerskiego [34, 37, 41]. Obecnie, zwłaszcza ze względu na wpływ na przewodnictwo w mięśniu sercowym, nie jest zalecana u starszych pacjentów [21, 32, 54].

Wprowadzanie do praktyki klinicznej kolejnych atypowych leków neuroleptycznych (leki przeciwpyschotyczne II generacji) poszerzyło w sposób istotny możliwości terapeutyczne. Leki te, w różnym stopniu, zdają się spełniać kryteria proponowane przez Bilikiewicza i Łapin. Wynika to z różnic jakie wykazują, w porównaniu z lekami klasycznymi, w oddziaływaniu na układy neuroprzekazników. Jednak i one nie są wolne od objawów niepożądanych [25, 35, 45, 53]. Za istotną właściwość atypowych neuroleptyków uważa się brak lub nawet dodatni ich wpływ na funkcje poznawcze [2, 5, 22, 43, 44, 45]. Podkreślane jest ich działanie lecznicze zarówno na objawy pozytywne i negatywne psychoz schizofrenicznych [2, 3, 22, 35, 44]. Korzystny wpływ na funkcje poznawcze może być istotny dla chorych w wieku podeszłym. Wpływ na objawy negatywne schizofrenii wydaje się mieć mniejsze znaczenie niż u młodszych pacjentów. Są one w psychozach schizofrenicznych wieku podeszłego zwykle słabo zaznaczone [2, 21, 27]. Zasady dawkowania neuroleptyków atypowych u pacjentów psychogeriatrycznych są takie same jak neuroleptyków klasycznych. Zalecane jest rozpoczynanie leczenia nawet od połowy minimalnej dawki, od jakiej rozpoczyna się leczenie danym lekiem u osób młodszych. Powinna być ona zwiększana powoli, „troskliwie miareczkowana”

i mieścić się w granicach 1/3–2/3 dawki maksymalnej stosowanej w młodszym wieku. Jednak każdy przypadek wymaga indywidualnego podejścia. Chorzy w wieku podeszłym mogą bardzo dobrze reagować na niskie dawki neuroleptyków. W niektórych przypadkach pożądany efekt uzyskuje się dopiero przy dawkach wysokich [3, 20, 22, 41, 54].

Wybór drogi podawania leku, jego postaci, zależy od stanu pacjenta i oceny jaka forma leku będzie dla niego najkorzystniejsza, zapewni lepszą współpracę, zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu. Podawanie małych dawek silnych neuroleptyków drogą domięśniową może napotykać na trudności w odmierzaniu właściwych ilości leku w standardowych strzykawkach, np. 0,5 mg haloperidolu. W praktyce sprawdza się sugestia, by w tym celu używać strzykawek insulinowych [1]. Bilikiewicz i Parnowski [3] przypomnieli o możliwości dożylnego podawania haloperidolu. Wskazują przy tym na większe wówczas ryzyko zaburzeń przewodnictwa sercowego, wydłużenia czasu QT. Podobnie piszą Zayas i Grossberg [54]. Ayd [1] odwołuje się do 800 opisanych przypadków dożylnego podawania haloperidolu, w których nie doszło do jakichkolwiek powikłań. Nie podaje jednak, w jakich przedziałach wieku mieścili się ci pacjenci.

Trudno jednoznacznie ocenić celowość stosowania u pacjentów psychogeriatrycznych neuroleptyków o przedłużonym działaniu. Korzyści wynikające z ewentualnie lepszej współpracy pacjenta, mogą być niwelowane przez trudniejszą kontrolę objawów niepożądanych, niemożność wycofania już podanego leku [2, 34]. Rzadkie, ale groźne powikłanie, jakim jest złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN), w przypadku takich leków trwa zwykle dwukrotnie dłużej [8]. Po odstawieniu neuroleptyku o przedłużonym działaniu blokada receptorów dopaminowych może utrzymać się nawet przez 16 tygodni. Wprowadzenie w tym okresie innego neuroleptyku zwiększa ryzyko objawów niepożądanych [18]. Przy konieczności dłuższego podawania neuroleptyku, celowe jest dążenie, by pacjent

mógł przyjmować go tylko w jednej, wieczornej dawce, lub nie więcej niż dwóch dawkach – mniejszej porannej i większej wieczornej. Jest to korzystne u pacjentów z zaburzeniami pamięci lub przyjmujących poza tym kilka innych leków [27]. W praktyce szpitalnej, szczególnie wobec pacjentów w wieku podeszłym, odnieść można standardy brytyjskie [wg 42], tzn. sugestie, by pacjentów pierwszorazowych, bez nasilonych zaburzeń, dla ustalenia rozpoznania obserwować przez tydzień. Pozwala to na wykonanie niezbędnych badań dodatkowych oraz konsultacji i wybór odpowiedniego neuroleptyku. Zaburzenia snu, lęk, niepokój, można w tym okresie korygować krótkodziałającymi lekami benzodwiazepinowymi.

Tablica 2 przedstawia dawki neuroleptyków klasycznych i atypowych, zalecane w ostatnich kilkunastu latach, przez różnych autorów, dla pacjentów w wieku podeszłym [2, 22, 27, 31, 54].

W tablicy umieszczono leki wymieniane najczęściej. Obszerniej, z podziałem na grupy, neuroleptyki stosowane u pacjentów psy-

chogeriatrycznych i zalecane dawki przedstawili Bilikiewicz i Łapin [2]. Zrozumiałe jest widoczne w tabl. 2 przesunięcie uwagi z neuroleptyków klasycznych [Liptzin wg 27] na leki drugiej generacji (Magierski i Sobów [31]). Odzwierciedla to zmiany w praktyce klinicznej. Według niektórych autorów obecnie ok. 1/5–1/4 leczonych neuroleptykami przyjmuje leki atypowe, 2/3 – leki klasyczne, a pozostali jednocześnie neuroleptyki obu grup [14, 29]. Skłonność do łączenia neuroleptyków atypowych z klasycznymi utrudniać może ocenę skuteczności leków nowej generacji, a także rzeczywistej częstości wywoływania przez nie objawów niepożądanych. Z leków klasycznych w leczeniu zaburzeń psychicznych wieku podeszłego nie stracił na znaczeniu haloperidol. Głównym jego mankamentem jest znaczne ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych, wszelkich ich postaci i późnych dyskinez [23, 24]. Z lekami drugiej generacji objawy te wiążą się rzadziej i są mniej nasilone [23, 44]. Dla pacjentów w wieku podeszłym istotna jest skłonność do powodowania przez

Tablica 2. Dawki neuroleptyków zalecane w wieku podeszłym

Lek	Autorzy – dawka w mg na dobę				
	Liptzin 1984	Jarema 1997	Zayas i Grossberg 1998	Bilikiewicz i Łapin 1999	Magierski i Sobów 2001
Chloropromazyna	10–400	50–300	–	50–300	–
Tioridazyna	10–400	50–300	–	50–100	–
Perazyna	–	50–300	–	50–300	–
Trifluoroperazyna	2–20	1–15	–	1–15	–
Perfenazyna	4–32	8–32	–	8–16	–
Flufenazyna	0,5–15	1–10	–	1–10	–
Tiotiksen	2–20	–	1–5	–	–
Haloperidol	0,5–15	2–15	0,25–2	2–8	–
Sulpiryd	–	–	–	100–200	–
Klozapina	–	–	6,5–150	50–100	150–300
Risperidon	–	do 4	0,5–2	do 4	1–4
Loksapina	–	–	2,5–15	50–250	–
Olanzapina	–	–	–	–	5–10
Kwetiapina	–	–	–	–	50–400

klozapinę i olanzapinę zaburzeń gospodarki węglowodanowej, nawet w stopniu wymagającym podawania doustnych leków przeciw cukrzycowych lub insuliny [44, 45]. Z tymi dwoma lekami, oraz w mniejszym stopniu z kwetiapiną, wiązać się może wzrost masy ciała. Klozapina, olanzapina, kwetiapina i risperidon powodować mogą nadmierne uspokojenie, ortostatyczne spadki ciśnienia krwi, zawroty głowy [22, 25, 32, 35, 53]. Podawanie tych leków nie eliminuje więc ryzyka nagłych upadków i związanej z tym możliwości złamań szyjki kości udowej. Około 14% takich złamań u pacjentów w wieku podeszłym wiąże się z przyjmowaniem leków neuroleptycznych. Caroff i wsp. [9] skupili się na zagadnieniach przedstawionych w tabl. 3, czyli ryzyku wywołania przez leki neuroleptyczne drugiej generacji objawów pozapiramidowych, późnych dyskinez, złośliwego zespołu neuroleptycznego i prowokowaniu jego nawrotów, oraz ich skuteczności w objawach psychotycznych pojawiających się w przebiegu, lub w związku z leczeniem choroby Parkinsona. W tabelicy uwzględniono także informacje pochodzące od innych autorów [8, 18, 19, 23, 31, 32, 45, 47].

Caroff i wsp. [9] wskazują, że wszelkie badania porównawcze i metaanalizy prowa-

dzą do konkluzji, iż neuroleptyki drugiej generacji, jako grupa, reprezentują znaczący w stosunku do leków klasycznych postęp dzięki zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zaburzeń motorycznych. Są one lepiej tolerowane przez pacjentów. Stwierdzenia te nie oznaczają, że nie należy zwracać uwagi na indywidualne różnice w ich działaniach pożądanym i niepożądanym.

Klozapina bardzo rzadko wywołuje objawy pozapiramidowe. Przy wyższych dawkach może wystąpić akatyzja [9]. W początkowym okresie leczenia u ok. 3% pacjentów pojawia się łagodna hipertermia, a u 25% chwiejność wegetatywna [18]. Klozapina uważana jest za neuroleptyk skuteczniejszy od innych w leczeniu objawów psychotycznych w przebiegu choroby Parkinsona. W dawkach poniżej 50 mg/dobę jest skuteczna w 80–90% takich przypadków, przy minimalnym wpływie na funkcje motoryczne [8, 9]. Ryzyko wywołania przez nią późnych dyskinez porównywane jest z ryzykiem wystąpienia samoistnych dyskinez u nieleczonych chorych na schizofrenię, a więc 4–7% [32]. Stwierdzano również nie tylko złagodzenie lub remisje późnych dyskinez w trakcie leczenia klozapiną, ale pojawiają się sugestie o jej specyficznym wpływie, powodującym ustąpienie procesu

Tablica 3. Wpływ na funkcje motoryczne wybranych neuroleptyków atypowych

Lek	Objawy pozapiramidowe	Późne dyskinezy	Choroba Parkinsona		Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)	Nawrót ZZN
			wpływ na objawy psychotyczne	wpływ na funkcje motoryczne		
Klozapina	↓ wszystkie postacie	lub brak	80–90%	minimalny	0,2%	30%
Risperidon	↓ zależny od dawki, < 6 mg	↓ 1/6–1/10 ryzyka dla leków klasycznych	77%	28%	0,1%	70%
Olanzapina	↓ wszystkie postacie	↓ 1/12 ryzyka dla leków klasycznych	70%	38%	+	67%
Kwetiapina	↓ wszystkie postacie	jak olanzapina	85%	13%	0,1%	+
Ziprasidon	↓ wszystkie postacie	?	?	?	?	?

↓ Spadek zapadalności w porównaniu z lekami klasycznymi.

+ Opisano pojedyncze przypadki.

? Brak wystarczających informacji klinicznych.

leżącego u ich podłoża [9]. Znaczne działanie przeciwcholinergiczne, silne sedatywne, ślinotok, zwiększone ryzyko agranulocytozy, obniżenie progu drgawkowego, to działania niepożądane, jakie poza wymienionymi wcześniej, należy brać pod uwagę u pacjentów w wieku podeszłym [2, 22, 44]. Zalecane jest rozpoczęcie leczenia u takich chorych od dawki 6,25 mg/dobę [31, 54]. Według niektórych autorów z powodu objawów niepożądanych blisko 1/4 pacjentów geriatrycznych rezygnuje z leczenia klozapiną [32, 54]. Występowaniu takich objawów i rezygnacji z ich powodu z leczenia sprzyja zbyt szybkie zwiększanie jej dawki [32]. Sugerowane badanie poziomu cukru co miesiąc przez pierwsze pół roku leczenia klozapiną [44] oraz konieczność kontroli obrazu krwi co tydzień przez pierwsze 4 miesiące [45], to istotne praktyczne trudności stosowania klozapiny w wieku podeszłym. Zalecanie kontroli obrazu krwi co tydzień przez początkowe 18 miesięcy leczenia klozapiną [30], praktycznie wyeliminowałoby ją z terapii psychogeriatrycznej. Taka kontrola jest co najmniej problematyczna u starszych wiekiem pacjentów nawet przez ogólnie przyjmowany czteromiesięczny okres [32].

Risperidon porównywany z haloperidolem rzadziej wywoływał ostre objawy pozapiramidowe. W niektórych badaniach częstość wywoływania takich objawów i konieczność przyjmowania leków korygujących je spadała do 1/4 w porównaniu z lekami klasycznymi [3, 9, 45]. Korzyści z jego stosowania stawały się mniej wyraźne przy dawce większej od 6 mg na dobę, gdy dawki haloperidolu były niższe, lub gdy stosowano słabsze neuroleptyki [9]. Przy dawce risperidonu niższej od 6 mg/dobę częstość występowania dystonii, akatyzji, dyskinez, była porównywalna z placebo [23, 32, 54]. Ryzyko występowania późnych dyskinez u leczonych risperidonem wzrasta z wiekiem, ale mieści się w granicach 1/6–1/10 przypadków wywoływanych przez leki klasyczne [9]. U pacjentów psychogeriatrycznych jego dobową dawkę nie powinna przekraczać

4 mg [22]. Sugerowane są dawki w granicach 2–3 mg/dobę [3, 54], a u chorych z zaburzeniami organicznymi do 1,5 mg [44]. Obserwowano jednak występowanie objawów pozapiramidowych przy dawce 1 mg na dobę. Z innych objawów niepożądanych, w trakcie leczenia risperidonem mogą wystąpić ortostatyczne spadki ciśnienia, nadmierne uspokojenie, senność, uczucie zmęczenia, tachykardia, ślinotok [32, 54]. U jednej czwartej pacjentów w początkowym okresie leczenia występuje chwiejność układu vegetatywnego [18]. Risperidon nie wydaje się lekiem odpowiednim w leczeniu objawów psychotycznych u pacjentów z chorobą Parkinsona. Wprawdzie odnotowywano poprawę stanu psychicznego u 77% leczonych, ale u 28% następowało pogorszenie funkcji motorycznych [9]. Natomiast uważany jest za skuteczny u pacjentów w wieku podeszłym, u których zaburzenia psychotyczne współistnieją z chorobami somatycznymi lub zmianami organicznymi w o.u.n. [44, 45].

Olanzapina, lek o profilu działania zbliżonym do klozapiny, porównywana z chlorpromazyną i haloperidolem, znacznie rzadziej wywoływała objawy pozapiramidowe i mniej pacjentów rezygnowało z leczenia. W porównaniu z klozapiną, olanzapina rzadziej powoduje sedację i ślinotok, przy podobnym wpływie na objawy pozapiramidowe [9, 32]. Nie sugeruje się wprowadzania olanzapiny po odstawieniu klozapiny z powodu agranulocytozy. Podobnie jak w przypadku klozapiny zalecane jest kontrolowanie poziomu cukru raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy stosowania olanzapiny [44]. W psychozach w przebiegu choroby Parkinsona stwierdzano poprawę u 70% leczonych, ale pogorszenie funkcji motorycznych aż u 38%. Nawet w małych dawkach olanzapina nasilała objawy parkinsonizmu [9, 48]. Natomiast możliwość wywołania przez nią późnych dyskinez stanowi około 1/12 ryzyka związanego z haloperidolem. Ponadto, u ponad 70% leczonych olanzapina łagodzi objawy tych dyskinez. Poprawa utrzymuje się nawet po znacznym obniżeniu jej dawki [9].

Wskazuje się na dobrą tolerancję i skuteczność olanzapiny u pacjentów w wieku podeszłym [2, 22, 32]. Nadmierne działanie uspokajające, ortostatyczne spadki ciśnienia, działanie antycholinergiczne, to objawy niepożądane, które poza wymienionymi wcześniej, należy brać pod uwagę stosując olanzapinę u pacjentów psychogeriatrycznych [2, 22, 32, 44, 45, 53]. Olanzapina może być stosowana w jednej dawce dobowej [31].

Kwetiapina również, w porównaniu z neuroleptykami klasycznymi, znacznie rzadziej wywołuje objawy pozapiramidowe, i pacjenci rzadziej rezygnują z leczenia [7, 9, 31]. Zapadalność na objawy pozapiramidowe w trakcie leczenia kwetiapiną, w pełnym zakresie jej dawek, jest porównywalna z placebo [7, 9, 31, 32, 35, 45]. Najistotniejsze objawy niepożądane – to senność, ortostatyczne spadki ciśnienia, nadmierne uspokojenie [2, 3, 25, 32]. Wzrost masy ciała, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, objawy antycholinergiczne występują rzadziej w porównaniu z kłozapiną i olanzapiną [2, 31, 44, 53]. Rzadsze są także powikłania hematologiczne [7, 31]. Stwierdzono, że kwetiapina korzystnie wpływa na objawy psychotyczne u 85% pacjentów z chorobą Parkinsona, pogarszając funkcje motoryczne tylko u 13%. Sugeruje to jej szczególną przydatność w tej grupie chorych [9]. Skłonność do wywoływania przez kwetiapinę późnych dyskinez jest taka jak olanzapiny [9].

Ziprasidon jest lekiem mało jeszcze poznanym. Porównywany z haloperidolem, podobnie jak inne leki drugiej generacji, rzadziej wywołuje objawy pozapiramidowe, stąd mniejsze zapotrzebowanie na leki przeciwocholinergiczne, a pacjenci chętniej kontynuują leczenie. Polecany jest w depresjach psychotycznych. Brak dotąd wystarczających informacji o wpływie tego leku na późne dyskinezy i chorobę Parkinsona. Brak również prac klinicznych dotyczących stosowania ziprasidonu u pacjentów w wieku podeszłym. Niewiele także wiadomo, jakie ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego wiąże się z ziprasidonem [2, 9, 44, 45].

Inne neuroleptyki drugiej generacji nie są wolne od takiego ryzyka. Ma ono być mniejsze niż w przypadku leków klasycznych. Ich wprowadzenie u pacjenta, który przebył złośliwy zespół neuroleptyczny wiąże się z ryzykiem nawrotu [8, 9, 18, 19, 29, 45]. Odnotowano także bezobjawowy wzrost poziomu fosfokinazy kreatyninowej u leczonych atypowymi neuroleptykami [18].

Omówione leki nie powodują wydłużenia czasu QT grożącego arytmią serca [45].

Szczególnej ostrożności wymaga stosowanie neuroleptyków u pacjentów z otępieniem z korowymi ciałami Lewy'ego. Tę postać otępienia pierwotnie zwyrodnieniowego cechuje częste występowanie objawów parkinsonizmu lub objawów psychotycznych, zwłaszcza omamów wzrokowych. Chorzy wykazują nadwrażliwość na neuroleptyki. Przejawia się ona szybkim rozwojem ciężkich objawów pozapiramidowych, oraz zwiększoną podatnością na wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego o niepomyślnym przebiegu. Wybór leku neuroleptycznego jest więc tu szczególnie trudny. Wskazane mogą być neuroleptyki drugiej generacji, podawane krótkotrwale i w małych dawkach [3, 4, 33, 48]. Jednak i one mogą u chorych z tą postacią otępienia wywołać złośliwy zespół neuroleptyczny [47].

ALTERNATYWNE METODY LECZENIA

Leki neuroleptyczne, klasyczne i nowe, mają niewątpliwie ograniczenia dotyczące skuteczności, wynikające z objawów niepożądanych. Zrozumiałe jest więc poszukiwanie innych metod leczenia, korzystnych dla pacjentów w wieku podeszłym. W ZZOP w przebiegu otępienia alzheimerowskiego z powodzeniem stosowane są inhibitory cholinesteraz [10, 11, 36]. Jednak z pomocą leków neuroleptycznych szybciej można osiągnąć pożądany skutek leczniczy. Uzasadnione w takich przypadkach jest jednoczesne podawanie neuroleptyku i jednego z inhibi-

torów cholinesteraz. W zaburzeniach zachowania związanych z otępieniem skuteczne mogą być leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wchłaniania zwrotnego serotoniny [3, 34, 44]. Korekta osłabienia wzroku lub słuchu u pacjenta bez otępienia lub z otępieniem może spowodować ustąpienie omamów lub urojeń [3, 10]. W każdym przypadku objawów psychotycznych u pacjenta w wieku podeszłym nie poddających się leczeniu farmakologicznemu, a stanowiących zagrożenie dla jego życia, należy rozważyć leczenie elektrowstrząsowe. Jest ono skuteczne i bezpieczne zarówno w przypadku psychoz schizofrenicznych, jak i objawów psychotycznych w przebiegu otępienia. Zwykle jednak łączone jest z podawaniem neuroleptyku [3, 28, 51]. Tym metodom leczenia, podobnie jak leczeniu neuroleptykami, powinna towarzyszyć psychoterapia, pomoc środowiskowa [3].

PODSUMOWANIE

Słuszne jest stwierdzenie, że wiek podeszły to okres, w którym stosowanie neuroleptyków często staje się koniecznością [2]. Wskazania dla nich są takie same jak u pacjentów młodszych wiekiem. W przypadku pacjentów psychogeriatrycznych należy brać pod uwagę więcej czynników mogących mieć wpływ na wybór leku, jego działanie, wystąpienie objawów niepożądanych. Wprowadzenie do praktyki klinicznej neuroleptyków drugiej generacji zwiększa możliwości wyboru leku najodpowiedniejszego dla określonego pacjenta w wieku podeszłym. Jednak wg niektórych autorów są one mniej skuteczne od neuroleptyków klasycznych [9, 20]. Poza tym są od nich droższe [35, 46]. To jednak może być równoważone przez fakt, iż pacjenci przyjmujący neuroleptyki drugiej generacji istotnie rzadziej rezygnują z leczenia [9]. Dotyczy to również chorych psychogeriatrycznych [52]. Rosnący udział nowych neuroleptyków w leczeniu zaburzeń psychicznych, również wieku podeszłego, nie oznacza eliminacji leków klasycznych.

Nie tak rzadko atypowe neuroleptyki łączone są z klasycznymi [14, 45]. Natomiast poszerzenie ilości dostępnych neuroleptyków o leki drugiej generacji sprawia, że obecnie nie ma metody, która pozbawiłaby je roli jaką odgrywają w psychiatrii wieku podeszłego.

PIŚMIENNICTWO

1. Ayd FJ. *Lexicon of psychiatry, neurology, and the neurosciences*. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo: Williams & Wilkins, a Waverly Company; 1995.
2. Bilikiewicz A, Łapin J. Neuroleptyki a wiek podeszły. *Rocznik Psychogeriatryczny* 1999; 2: 93–104.
3. Bilikiewicz A, Parnowski T. Zaburzenia psychiczne, problemy psychiczne i społeczne związane ze starzeniem się (psychogeriatrica). W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria. T. II. Psychiatria kliniczna*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2002: 697–734.
4. Bilikiewicz A, Parnowski T, Liberski PP, Bratosiewicz J. Organiczne zaburzenia psychiczne. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria. T. II. Psychiatria kliniczna*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2002: 43–99.
5. Borkowska A, Rybakowski J. Porównanie wpływu typowych i atypowych neuroleptyków na zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2001; 1: 141–54.
6. Brodniak W. Podstawy socjologiczne współczesnej psychiatrii. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria. T. I. Podstawy psychiatrii*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2002: 289–309.
7. Brown CS, Markowitz JS, Moore TR, Parker NG. Atypical antipsychotics. Part II: Adverse effects drug interactions and costs. *Ann Pharmacotherapy* 1999; 2: 210–7.
8. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Ann* 2000; 5: 314–21.
9. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC, Sullivan KA. Movement disorders associated with

- atypical antipsychotic drug. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (supl 4): 12–9.
10. Chapman FM, Dickinson J, McKeith I, Ballard C. Association among visual hallucinations, visual acuity, and specific eye pathologies in Alzheimer's disease: treatment implications. *Am J Psychiatry* 1999; 12: 1983–5.
 11. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compound. (Review). *Am J Psychiatry* 2000; 1: 4–15.
 12. Dąbkowski M, Szrajda J, Rybakowski J. Ocena częstości nie leczonych zaburzeń depresyjnych u osób starszych. *Post Psychiatr Neurol* 1995; 3: 261–5.
 13. Dom R. Clinical relevance of degenerative neuronal changes in dementing disorders. *Nord J Psychiatry* 1993; 47 (supl 28): 37–40.
 14. Fakhoury WKH, Wright D, Wallace M. Prevalence and extent of distress of adverse effects of antipsychotics among callers to a United Kingdom National Mental Health Helpline. *Int Clin Psychopharmacology* 2001; 3: 153–62.
 15. Gabryelewicz T. Rozpowszechnienie zespołów otępiennych wśród mieszkańców warszawskiej dzielnicy Mokotów w wieku 65–84 lat. *Psychiatr Pol* 1999; 3: 353–66.
 16. Gorczowski M, Sobów T, Kłoszewska I. Leczenie zespołów urojeniowych w chorobie Parkinsona. *Rocznik Psychogeriatryczny* 2002; 5: 85–94.
 17. Gram LF, Brosen K, Sindrup SH, Skjelbo E. Risk factors in elderly taking psychotropic drugs: Significance of genetic polymorphism in drug oxidation. *Nord J Psychiatry* 1993; 47 (supl 28): 85–9.
 18. Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatry* 1998; 8: 1113–6.
 19. Hegeman Richard I. Acute, drug-induced, life threatening neurological syndromes. *The Neurologist* 1998; 4: 196–210.
 20. Janiczak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ. Principles and practice of psychopharmacotherapy. Wyd. 2. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Hong Kong, Munich, Sydney, Tokyo, Wrocław: Williams & Wilkins, a Waverly Company; 1997.
 21. Jańczak G, Leszek J. Schizofrenia o późnym początku: nowa kategoria diagnostyczna czy jedna z psychoz paranoidalnych? *Rocznik Psychogeriatryczny* 2002; 5: 67–76.
 22. Jarema M. Atypowe neuroleptyki w leczeniu osób starszych. *Post Psychiatr Neurol* 1998; 7, supl 1 (6): 69–74.
 23. Jeste DV, Lacro JP, Bailey A, Rockwell E, Harris MJ, Caligiuri MP. Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 716–9.
 24. Jeste DV, Lacro JP, Palmer B, Rockwell E, Harris MJ, Caligiuri MP. Incidence of tardive dyskinesia in early stages of low-dose treatment with typical neuroleptics in older patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 309–11.
 25. Keshavan MS, Chengappa KNR. Management of side effects of antipsychotic drugs. *Medical Psychiatry* 1999; 12: 17–41.
 26. Kristensen M, Olsen RB, Gydesen SU. The use of psychotropic medication in a geriatric population. *Nord J Psychiatry* 1993; 47 (supl 28): 73–7.
 27. Krzymiński S, red. Zaburzenia psychiczne wieku podeszłego. Warszawa: PZWL; 1993.
 28. Krzymiński S, Krajcer-Gretschel E, Błaszczuk R, Kordacka M. Leczenie elektrowstrząsowe w wieku podeszłym – opis przypadku. *Post Psychiatr Neurol* 2000; 1: 95–101.
 29. Krzymiński S, Urbanowicz-Giemza W, Krajcer-Gretschel E, Barham M, Błaszczuk R. Złośliwy zespół neuroleptyczny w praktyce oddziału psychogeriatrycznego. *Post Psychiatr Neurol* 2002; 3: 283–92.
 30. Landowski J. Badania laboratoryjne w psychiatrii. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria*. Tom I. Podstawy psychiatrii. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2002: 591–602.
 31. Magierski R, Sobów T. Leczenie psychoz schizofrenicznych u osób w podeszłym wieku. Medycyna oparta na faktach? *Rocznik Psychogeriatryczny* 2001; 4: 121–36.
 32. Masand PS. Side effects of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (supl 8): 43–9.
 33. McKeith I, O'Brien J. Dementia with Lewy bodies. (Review). *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 6: 800–8.
 34. Naguib M. Drug treatment in the elderly patient – the state of the art. *Nord J Psychiatry* 1993; 47 (supl 28): 9–15.
 35. Pandarkolam JP. Atypical neuroleptics. *Br J Hosp Med* 2000; 1: 10–4.

36. Parnowski T. Stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy w chorobie Alzheimera. *Przeegl Lek* 2001; 58 (supl 3): 2–5.
37. Pendlebury WW, Solomon PR. Alzheimer's disease. *Ciba Clinical Symposia* 1996; 48: 3.
38. Pużyński S. Postępowanie farmakologiczne w otępieniu typu alzheimerowskiego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1996; 4: 52–74.
39. Pużyński S, red. *Leksykon psychiatrii*. Warszawa: PZWL; 1993.
40. Rossa G. Rozpowszechnienie otępienia Alzheimera i otępienia naczyniowego na terenie miasta i gminy Świebodzin. *Psychiatr Pol* 1997; 1: 121–34.
41. Rzewuska M. Leki neuroleptyczne. *Neuroleptyki. Leki Psychotropowe* 1992; 1/2: 3–19.
42. Rzewuska M. Podstawy leczenia schizofrenii. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1997; 2: 27–96.
43. Rzewuska M. Nowe standardy APA leczenia w schizofrenii. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1999; 3: 3–9.
44. Rzewuska M. Leki przeciwpsychotyczne, wskazania, przeciwwskazania, interakcje, przesłanki ułatwiające wybór leku. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2001; 1: 3–56.
45. Rzewuska M. Działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych II generacji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2001; 3: 233–48.
46. Saltz BL, Woerner MG, Robinson DG, Kane JM. Side effects of antipsychotic drugs: Avoiding and minimizing their impact in elderly patients. *Postgraduate Medicine* 2000; 2: 169–78.
47. Sechi G, Agnetti V, Masuri R, Deiana GA, Pugliatti M, Paulus KS, Rosati G. Risperidone neuroleptic malignant syndrome and probable dementia with Lewy bodies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 6: 1043–51.
48. Sobów T, Magierski R, Kłoszewska I. Leczenie zaburzeń behawioralnych i objawów psychopatologicznych w otępieniu z ciałami Lewy'ego. *Rocznik Psychogeriatryczny* 2002; 5: 77–84.
49. Swearer JM, Drachman DA, O'Donnel BF, Mitchell AL. Troublesome and disruptive behaviors in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 784–90.
50. Teri L, Rabins P, Whitehouse P, Berg L, Reisberg B, Sunderland T, Eichelman B, Phelps C. Management of behavior disturbance in Alzheimer disease: current knowledge and future directions. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1992; 2: 77–88.
51. The ECT handbook. The second report of the Royal College of Psychiatrists Special Committee on ECT. Freeman CP, red. Council Report CR 39. London: Royal College of Psychiatrists; 1995.
52. Urbanowicz-Giemza W. Analiza przyjęć pacjentów psychogeriatrycznych do Szpitala w Ciborzu w latach 1999–2000 i próba oceny ich funkcjonowania po 6 miesiącach od zakończenia hospitalizacji. *Maszynopis* 2002.
53. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics: a comparative review. *Drug Safety* 2001; 1: 59–73.
54. Zayas EM, Grossberg GT. The treatment of psychosis in late life. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (supl 1): 5–10.

Adres: Dr Stefan Krzywiński, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny dla Nerwowo i Psychiczenie Chorych, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, 66-212 Cibórz, woj. lubuskie