

Atypowe neuroleptyki w leczeniu osób starszych

Atypical neuroleptics in the treatment of the elderly

MAREK JAREMA

Z III Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE. *Potrzeba osiągnięcia efektu antypsychotycznego u ludzi starszych nie może przeważać nad ostrożnością związaną z unikaniem objawów niepożądanych. Dlatego decyzja o podjęciu leczenia neuroleptykiem, winna być poprzedzona dokładną analizą przewidywanych skutków oraz ryzyka objawów ubocznych. Klasyczne neuroleptyki, ze względu na profil tolerancji, mniej nadają się do stosowania u osób starszych, niż neuroleptyki atypowe. Przez atypowość rozumie się nie powodowanie (lub powodowanie znacznie mniej nasilonych) objawów pozapiramidowych (a także późnych dyskinez), skuteczność w leczeniu zarówno objawów pozytywnych jak i negatywnych, a także korzystny wpływ na funkcje poznawcze oraz nie powodowanie (lub powodowanie nieznacznego) wzrostu poziomu prolaktyny. Na przykładzie starszych i nowszych neuroleptyków omówiono możliwości leczenia osób starszych.*

SUMMARY. *The need for attaining an antipsychotic effect in elderly patients should not prevail over caution and striving to avoid undesirable symptoms. Thus, the decision to administer neuroleptics should be preceded by a careful analysis of not only possible beneficial results, but also the risk of side effects. Due to their tolerance profile, classical neuroleptics are less useful in the treatment of older patients. Atypicality implies here the following effects: absence (or much less pronounced level) of extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia, efficacy in the treatment of both positive and negative symptoms, improvement of cognitive functions, and none, or only negligible increase in prolactin level. Possibilities of treating elderly patients were discussed on the example of some older and more recent neuroleptics.*

Słowa kluczowe: atypowe leki neuroleptyczne / wiek podeszły

Key words: atypical neuroleptics / old age

Starzenie się społeczeństwa, oprócz wielu problemów społecznych, niesie ze sobą nowe wyzwania medyczne. Ludzie starsi cierpią na większą ilość schorzeń, częściej korzystają z usług medycznych i przyjmują wiele leków. Wzrost liczby osób starszych wiąże się więc ze znacznie większym obciążeniem systemu opieki zdrowotnej. Dla przykładu, w Wielkiej Brytanii liczba osób w wieku od 65 do 74 lat zwiększyła się między rokiem 1950 a 1981 o 1/3, a liczba osób w wieku powyżej 75 lat – o 1/4 [5].

Leczenie farmakologiczne jest najbardziej rozpowszechnioną formą terapii zaburzeń psychiatrycznych w wieku starszym. Leki neuroleptyczne stosowane w tej grupie wie-

kowej, to te same leki, które zaleca się u osób dorosłych, natomiast ogólnie ocenia się, że ich dawka powinna być mniejsza. Wynika to ze zmienionego metabolizmu leków w wieku starszym, zmniejszenia wydolności przede wszystkim wątroby i nerek, współistnienia schorzeń somatycznych, możliwości interakcji z innymi lekami, które starsi ludzie znacznie częściej przyjmują. Należy uwzględnić także takie czynniki, jak: zmiany poziomu neuroprzebieżników, liczby receptorów oraz zmiany w o.u.n. związane ze starzeniem się. Orientacyjne dawki najpopularniejszych neuroleptyków zalecane u ludzi powyżej 65 r.ż., zawiera tabela 1.

Tablica 1. Przykładowe dawki neuroleptyków w leczeniu osób starszych (wg Davidsona, zmodyfikowana)

Lek	Dawka (mg)
chloropromazyna	50–300
tiorydazyna	50–300
trifluoroperazyna	1–15
perfenazyna	8–32
flufenazyna	1–10
perazyna	50–300
haloperydol	2–15
chlorprotyksen	30–250

Leki te, nazywane obecnie „klasycznymi”, są z reguły dość skuteczne w leczeniu objawów psychotycznych, ale niekiedy objawy uboczne, które towarzyszą ich działaniu, uniemożliwiają efektywne leczenie. Wśród tych objawów najbardziej przykrymi objawami dla pacjenta są: akatyzja, wzrost napięcia mięśniowego oraz drżenie i sedacja. Często też, z powodu tych objawów, chorzy nie chcą przyjmować leków, co z kolei powoduje zagrożenie dla ich zdrowia. Możliwość stosowania leków korygujących objawy uboczne neuroleptyków jest u ludzi starszych ograniczona, ze względu chociażby na niebezpieczeństwo podawania większej liczby leków, zwiększenia sedacji lub spadków ciśnienia krwi, bądź też wystąpienia objawów antycholinergicznym lub zaburzeń świadomości. Stąd też poszukiwanie takich rozwiązań, które pozwoliłyby na skuteczną kontrolę objawów psychotycznych, a jednocześnie nie powodowały objawów niepożądanych. Takie nadzieje pokłada się w nowych, tzw. atypowych, neuroleptykach.

Poszukiwanie nowych leków neuroleptycznych idzie w co najmniej dwóch kierunkach: podniesienia skuteczności klinicznej poprzez bardziej selektywne działanie lub zmniejszenia objawów niepożądanych; najlepiej gdyby oba kierunki nakładały się [6, 12, 15]. Nowe atypowe neuroleptyki cechują się następującymi właściwościami [4, 7, 13, 14, 15]:

- nie powodują (lub powodują znacznie mniej) objawów pozapiramidowych (a także późnych dyskinez),
- są skuteczne w leczeniu zarówno objawów pozytywnych jak i negatywnych, a także wpływają korzystnie na funkcje poznawcze,
- nie powodują (lub powodują nieznaczny) wzrost poziomu prolaktyny.

Leki atypowe mają bardziej wybiórcze powinowactwo do niektórych receptorów, głównie D2 i 5HT2, z czym wiąże się ich nieco odmienny profil działania klinicznego (także na objawy negatywne i afektywne schizofrenii). Mimo blokady receptorów D2, nie wywołują (lub wywołują znacznie mniej) objawów pozapiramidowych, ponieważ ich punkt uchwytu w tym działaniu znajduje się poza prążkowiec[4].

Najstarszym neuroleptykiem atypowym jest kłozapina. Ponieważ stosowana jest w psychiatrii od 1959 r., trudno nazwać ją lekiem „nowym”, choć spełnia kryteria atypowości, szczególnie poprzez działanie także na objawy negatywne oraz poprzez profil tolerancji. Innym lekiem atypowym, także od dłuższego czasu stosowanym, jest sulpiryd, który ma tę właściwość, iż w odróżnieniu do kłozapiny, jest niemal wybiórczym antagonistą receptora D2 [7].

Ponieważ wiele nowych neuroleptyków działa zarówno na receptory D2 jak i 5HT2, tę klasę neuroleptyków nazwano umownie SDA (*serotonine-dopamine antagonists*), chociaż nie wszystkie atypowe leki w tej klasie się mieszczą. Takie neuroleptyki atypowe, jak: sertindol, olanzapina, zotepina wykazują powinowactwo także do innych układów neuroprzekaźników. Lekami o wyrażnym profilu działania SDA są risperidon, ziprasidon, sertindol, amperozyd, gdzie stosunek powinowactwa 5HT2/D2 jest wysoki, co bywa związane m.in. z ich skutecznością antypsychotyczną i dobrą tolerancją [3, 11].

Dla leczenia osób w starszym wieku bardzo ważna jest ta właściwość atypowych neuroleptyków, która sporawia, że wpływają one korzystnie na poprawę funkcji poznawczych [7]. Niektóre doniesienia sugerują, że jest to efekt rzeczywisty, a nie uboczny wobec korzystnego wpływu tych leków na objawy negatywne lub braku sedacji. Jakkolwiek wydaje się, że te aspekty działania atypowych neuroleptyków są istotne, w odniesieniu do funkcji poznawczych mamy do czynienia z rzeczywistą ich poprawą, a nie z efektem wtórnym [6, 7].

Klozapina ma ograniczone zastosowanie w wieku starszym, ze względu na działanie sedatywne, obniżenie progu drgawkowego oraz możliwość spowodowania agranulocytozy. Również ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi, obserwowane w czasie leczenia klozapiną, nie zachęcają do jej stosowania w starszym wieku. Warto nadmienić, że stosowanie klozapiny w schizofrenii nie zawsze kojarzy się z efektem sedacyjnym. W badaniach sprawności funkcji poznawczych przy zastosowaniu testów neuropsychologicznych u chorych leczonych klozapiną dowiedziono, że u części chorych nastąpiła poprawa w zakresie funkcji poznawczych (pamięci semantycznej i wtórnej), niezależna od poprawy objawów schizofrenii [15].

Sulpiryd jest również neuroleptykiem, który spełnia kryteria atypowości [7, 8]. Znany od lat i dość powszechnie stosowany, nie może być nazwany „nowym” neuroleptykiem. Jego właściwości poprawy objawów

negatywnych czy afektywnych w schizofrenii bywają powszechnie wykorzystywane. Jednak mało jest doniesień o jego skuteczności u ludzi starszych.

Podział nowych neuroleptyków w zależności od ich powinowactwa do receptorów lub grup receptorów ilustruje tabl. 2.

Risperidon. Z wymienionych wyżej leków, najszerzej stosowanym jest risperidon. Pozostałe leki są obecnie wprowadzane do szerszego użytku (np. olanzapina) lub dopiero są w fazie badań klinicznych. Ponieważ nowe neuroleptyki atypowe zostały wprowadzone do lecznictwa niedawno, nie ma wielu informacji oceniających ich skuteczność w leczeniu osób w starszym wieku. Stosunkowo dużo informacji dotyczy risperidonu. Uważa się, że ze względu na dobrą skuteczność i profil tolerancji, lek ten jest wskazany w leczeniu pobudzenia i objawów psychotycznych u osób starszych [1, 5]. Przy leczeniu risperidonem należy pamiętać, że skuteczność małych dawek jest dość duża. U ludzi starszych zalecana bywa dawka dobową nie większą niż 4 mg. Ponieważ risperidon nie ma działania cholinolitycznego, nie powoduje sedacji, ortostatycznych spadków ciśnienia tętniczego krwi, a w małych dawkach nie należy oczekiwać obecności objawów pozapiramidowych, lek jest dobrze znoszony przez chorych, a co za tym idzie, znacznie zmniejsza się niebezpieczeństwo odstawienia leku przez pacjenta z powodu przykrych objawów ubocznych. Ponieważ sporadycznie obserwowano wydłużenie

Tablica 2. Nowe neuroleptyki, podział wg powinowactwa receptorowego (wg Fleischhackera, zmodyfikowana)

Antagoniści D1 i D2	Częściowi agoniści D2	Antagoniści 5HT ₃ ⁽¹⁾ i 5HT ₂ ⁽²⁾	Antagoniści różnych receptorów
amisulpryd raklopryd	roxindol	ondansetron ⁽¹⁾ zakoprid ⁽¹⁾ ritanseryna ⁽²⁾	risperidon olanzapina kwetiapina sertyndol ziprasidon zotepina amperozyd

czasu Q-T u chorych leczonych risperydonem, wykonanie badania EKG oraz pewna ostrożność jest wskazana przy podawaniu tego leku osobom starszym z zaburzeniami przewodnictwa w mięśniu sercowym. W badaniu 64 pensjonariuszy domu pomocy społecznej dla osób starszych w wieku 57–98 lat, Goldberg i wsp. [9] uznali, że risperydon był bardziej skuteczny w kontrolowaniu zaburzeń zachowania nie spowodowanych upośledzeniem sprawności funkcji poznawczych, niż standardowe neuroleptyki. Należy podkreślić, iż początkowo podawano risperydon w dawce 0,25–0,5 mg 2 razy dziennie, a u wielu pacjentów była to dawka terapeutyczna w okresie obserwacji trwającym 6 miesięcy. W ocenie tych autorów procent poprawy po leczeniu risperydonem był wysoki: u ponad 70% chorych stwierdzono poprawę w zakresie pobudzenia, agresji fizycznej, urojeń, nienormalnych ruchów i omamów. Największy odsetek chorych dotyczył poprawy snu (82%), a najmniejszy – poprawy w zakresie problemów z jedzeniem (43%).

Risperidon w dawce 1,5 do 2,5 mg dziennie wyraźnie zmniejszał pobudzenie i agresję u osób starszych (70–91 lat) z otępieniem, nie powodując sedacji, podczas gdy u tych samych chorych, uprzednio stosowane klasyczne neuroleptyki okazały się nieskuteczne [10]. Rossi i wsp. [17] sądzą, że ponieważ objawy negatywne schizofrenii oraz zaburzenia funkcji poznawczych mogą mieć wspólne podłoże, podawanie risperidonu wpływu korzystnie zarówno na objawy negatywne, jak i na poprawę niektórych funkcji poznawczych. Nowsze doniesienia podsumowujące prace o skuteczności risperidonu wskazują, że poprawę po stosowaniu risperidonu notowano u 57% chorych, podczas gdy po stosowaniu konwencjonalnych neuroleptyków – u 52% [18].

Olanzapina powoduje mniej objawów pozapiramidowych niż klasyczne neuroleptyki, jednakże może powodować sedację, hipotonię i objawy antycholinergiczne, w swym profilu jest więc zbliżona do kloza-

piny. W badaniach skuteczności olanzapiny u 152 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, podawanie leku w dawce 10 mg dziennie okazało się skuteczne w usuwaniu objawów pozytywnych i negatywnych; poprawę o 40% w skali BPRS stwierdzono u 29,7% chorych. Najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi była wrogość, reakcje paranoiczne i pobudzenie (co zostało potraktowane jako objawy choroby podstawowej) oraz bóle głowy, zapalenie śluzówki nosa (objawy występujące częściej wśród leczonych 10 mg olanzapiny niż leczonych placebo). Natomiast u chorych otrzymujących 10 mg olanzapiny dziennie, w ocenie skalami badającymi nasilenie objawów pozapiramidowych, ciężkość tych objawów zmniejszała się [2]. U osób starszych, przy rozpoczynaniu leczenia, zaleca się te same dawki olanzapiny, co u osób młodszych, ale leczenie powinno się prowadzić dawkami mniejszymi. Objawy niepożądane po leczeniu osób starszych z rozpoznaniem choroby Alzheimerera, były podobne jak u osób młodszych. Senność pojawiała się rzadziej u pacjentów leczonych olanzapiną (13%), a stany zamęcenia występowały u 12% leczonych osób, co prawdopodobnie odzwierciedla odsetek osób, gdzie zamęcenie wiązano z rozpoznaniem choroby Alzheimerera. Starsi pacjenci leczeni olanzapiną mieli rzadziej podwyższone poziomy aktywności transaminaz wątrobowych. Obserwowano u nich umiarkowane podwyższenie poziomu kwasu moczowego. Dane te sugerują dobrą tolerancję olanzapiny przez osoby po 65 r.ż. (wg informacji Eli Lilly Polska). Ze względu na małą liczbę publikacji dotyczących olanzapiny, trudno jest w tej chwili ocenić jej przydatność w geriatric. Natomiast dane o skuteczności antypsychotycznej olanzapiny i jej dobrej tolerancji sugerują, że może ona być cennym uzupełnieniem możliwości leczenia antypsychotycznego także u osób starszych.

Amperozyl jest atypowym neuroleptykiem, którego mechanizm działania dotyczy przede wszystkim układu limbicznego; na-

zywa się go selektywnym środkiem psychotropowym dla układu limbicznego. Ma wysoki stosunek (wynosi on 30) powinowactwa do receptorów 5HT₂/D₂. W dawkach terapeutycznych nie wywołuje sedacji ani zaburzeń motorycznych. Jego efekt antypsychotyczny dotyczy także poprawy objawów negatywnych schizofrenii, czemu nie towarzyszą objawy pozapiramidowe. W badaniach klinicznych, poprawę stwierdzono u 75% pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, otrzymujących amperozyd w dawce od 5 do 20 mg dziennie. Poprawa polegała na zmniejszeniu o 34% punktacji w skali BPRS w stosunku do oceny przed leczeniem. Istotne, że takie objawy, jak: lęk, poczucie winy, nastrój depresyjny i podejrzliwość, zmniejszyły się o 25% już po tygodniu leczenia amperozydem. Najmniej wyraźna poprawa po 2 tygodniach leczenia dotyczyła takich objawów, jak: manieryzmy i postawy, wielkościowość, pobudzenie i zaburzenia orientacji. Ogólnie objawy pozytywne uległy w ciągu 4 tygodni leczenia zmniejszeniu o 57%, a brak energii o 50%. Spośród 53 chorych leczonych amperozydem, 16 chorych (30%) nie wykazało poprawy. Najczęściej obserwowane objawy uboczne, to nudności i wymioty, napięcie wewnętrzne, senność, wydłużenie snu. Tylko jeden pacjent wymagał podawania leku antycholinergicznego przez 1 tydzień w czasie leczenia [3]. Wprawdzie amperozyd jest nowym lekiem i nie ma jeszcze udostępnionych wyników dotyczących jego stosowania u osób starszych, należy sądzić, że profil działania klinicznego oraz niewywoływanie objawów pozapiramidowych sprawia, że znajdzie się wśród leków stosowanych też w psychogeriatrici.

Sertyndol działa na dopaminowe drogi mezolimbiczne, wykazuje powinowactwo do receptorów D₂, 5HT₂ oraz alfa-1. Skuteczność antypsychotyczną sertyndolu w dawkach 8, 12 i 20 mg oceniono u ponad 200 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Najbardziej skuteczną okazała się dawka 20 mg dziennie; efekt antypsychotyczny za-

znaczał się już w szóstym dniu leczenia. Objawy pozapiramidowe występowały u 6% tych pacjentów, podczas gdy 14% pacjentów otrzymujących dawkę 12 mg wykazywało te objawy. Wśród innych objawów niepożądanych obserwowano m.in. bóle głowy, zapalenie śluzówki nosa, bezsenność, zaparcia. Autorzy podkreślają, że w odróżnieniu od innych leków, sertyndol nie wykazuje powinowactwa do receptorów histaminowych i muskarynowych, a więc nie oczekuje się sedacji ani objawów antycholinergicznym w czasie leczenia sertyndolem [19]. Wprawdzie nie ma danych na ocenę stosowania sertyndolu u ludzi starszych, wydaje się jednak, że te właściwości czynią z niego lek, który można będzie stosować w wieku starszym.

PIŚMIENNICTWO

1. Aronson S.M., Lingam V., Hasanat K.A.: Risperidone in geropsychiatry: review of early experience in two public hospitals. *Am. Psychiat. Assoc. Meeting*, Miami, 20–25.05.1995.
2. Beasley C.M., Sanger T., Satterlee W., Tollefson G., Tran P., Hamilton S.: Olanzapine versus placebo: results of a double-blind fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996, 124, 159–167.
3. Bjork A., Gostavson G.: Amperozide in the treatment of schizophrenic patients. A preliminary report. W: Meltzer H.Y. (red.): *Novel antipsychotic drugs*. Raven Press, New York 1992, 42–57.
4. Casey D.E.: What makes a neuroleptic atypical? W: Meltzer H.Y. (red.): *Novel antipsychotic drugs*. Raven Press, New York 1992, 241–251.
5. Davidson J.: The pharmacologic treatment of psychiatric disorders in the elderly. W: Busse E.W., Blazer D.G. (red.): *Geriatric psychiatry*. American Psychiatric Press, Washington 1989, 515–542.
6. Fleischacker W.W.: New drugs for the treatment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 1995, 91, suppl. 388, 24–30.
7. Gerlach J., Peacock L.: New antipsychotics: the present status. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 10, suppl. 3, 39–48.

8. Gerlach J., Casey D.E.: New antipsychotics: preclinical and clinical research. *Psychopharmacology* 1996, 124, 1–39.
9. Goldberg R.J., Goldberg J.: Antipsychotics for dementia-related behavioral disturbances in elderly institutionalized patients. *Clin. Geriatrics* 1996, 4, 58–68.
10. Jeanblanc W., Davis Y.B.: Risperidone for treating dementia-associated aggression. *Am. J. Psychiatry* 1995, 152, 1239.
11. Kapur S., Remington G.: Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 466–476.
12. Kinon B.J., Lieberman J.A.: Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology* 1996, 124, 2–34.
13. Meltzer H.Y.: Clozapine. Pattern of efficacy in treatment-resistant schizophrenia. W: Meltzer H.Y. (red.): *Novel antipsychotic drugs*. Raven Press, New York 1992, 33–46.
14. Meltzer H.Y.: Atypical antipsychotic drugs. W: Bloom F.E., Kupfer D.J. (red.): *Psychopharmacology, the fourth generation of progress*. Raven Press, New York 1995, 1277–1286.
15. Meltzer H.Y.: Role of serotonin in the action of atypical antipsychotic drugs. *Clin. Neurosci.* 1995, 3, 64–75.
16. Rossi A., Mancini F., Stratta P., Mattei P., Gismondi R., Pozzi F., Casacchia M.: Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatr. Scand.* 1997, 95, 40–43.
17. Song F.: Cumulative experience with novel antipsychotic. *J. Psychopharmacol.* 1997, 11, 65–71.
18. Van Kammen D.P., McElvoy J.P., Targum S.D., Kardatzke D., Sebree T.B.: A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996, 124, 168–175.

*Adres: Prof. Marek Jarema, III Klinika Psychiatryczna IPiN,
Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa*