

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych w leczeniu pobudzenia i psychozy w otępieniach – nowe rekomendacje

Leczenie zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych w otępieniach to jeden z najtrudniejszych problemów w codziennej praktyce klinicznej psychiatrów. Z jednej strony zachowania chorych stwarzają presję na hospitalizację i szybkie „ustawienie leków”, z drugiej wiemy, że zagadnienie jest niezwykle złożone, wieloprzyczynowe i często prosta interwencja farmakologiczna zwyczajnie nie istnieje. Dotychczasowe przewodniki terapeutyczne, publikowane głównie przez naukowe towarzystwa neurologiczne [np. Amerykańską Akademię Neurologii (*American Academy of Neurology*, AAN) czy Europejską Federację Towarzystw Neurologicznych – Europejskie Towarzystwo Neurologiczne (*European Federation of Neurological Societies – European Neurological Society*, EFNS-ENS)] podkreślały znaczenie objawów behawioralnych, zwracały uwagę na zasady diagnostyki czy ważność interwencji nefarmakologicznych, ale jeśli chodzi o postępowanie farmakologiczne, nie dawały jasnych rekomendacji. Co ciekawe, dotąd towarzystwa psychiatryczne zachowywały znaczące milczenie i nie mieliśmy żadnych międzynarodowych dokumentów zawierających rekomendacje przygotowane przez psychiatrów. W Polsce jednym z nielicznych źródeł był rozdział piszącego te słowa w książce pt. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*.

Biorąc pod uwagę ważność zagadnienia i dotychczasową próżnię ekspercką, z zadowoleniem należy powitać rekomendacje opublikowane w 2016 roku przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (*American Psychiatric Association*, APA). Ten wielostronicowy (ponad 200 stron tekstu i zestawień tabelarycznych) dokument nie tylko zbiera większość istniejących wyników badań naukowych i poddaje je krytycznej ocenie, ale, przede wszystkim, formułuje 15 kluczowych zasad, którymi powinni kierować się psychiatrzy w zakresie postępowania z otępiałymi chorymi z towarzyszącymi zaburzeniami zachowania. Co istotne, aż 11 spośród tych rekomendacji dotyczy bezpośrednio stosowania leków przeciwpsychotycznych.

Oto lista rekomendacji APA 2016:

1. „Każdy pacjent z otępieniem powinien być oceniany w aspekcie typu, częstości, wzorca i czasu występowania zaburzeń behawioralnych”.
2. „Należy zwracać uwagę na ból oraz inne modyfikowalne czynniki mogące wpływać na występowanie objawów behawioralnych”.
3. „Odpowiedź na leczenie powinna być oceniana z wykorzystaniem ilościowego narzędzia”.
4. „Dla każdego chorego z zaburzeniami zachowania w przebiegu otępienia należy przygotować spersonalizowany plan postępowania, uwzględniający interwencje nefarmakologiczne i leki”.
5. „Długoterminowo i niedoraźnie leki przeciwpsychotyczne można stosować tylko wobec chorych, u których nasilenie objawów behawioralnych jest ciężkie, stwarza zagrożenie i/lub powoduje znaczne cierpienie pacjenta”.
6. „Przed podjęciem decyzji o niedoraźnym stosowaniu leków przeciwpsychotycznych zaleca się staranną ocenę skuteczności podjętych interwencji nefarmakologicznych”.
7. „Przed niedoraźnym włączeniem leków przeciwpsychotycznych powinno się starannie ocenić potencjalne ryzyko i korzyści takiego postępowania oraz omówić je z pacjentem (o ile to klinicznie możliwe) oraz opiekunem”.
8. „Zaleca się rozpoczynanie leczenia od niskich dawek i docelowe stosowanie jak najniższych dawek leków przeciwpsychotycznych”.
9. „Jeżeli chory po włączeniu leku przeciwpsychotycznego doświadcza klinicznie istotnych objawów niepożądanych, należy rozważyć redukcję dawki lub odstawienie leku”.
10. „Jeżeli po 4 tygodniach niedoraźnego stosowania leku przeciwpsychotycznego nie stwierdza się klinicznie istotnej poprawy, zaleca się stopniową redukcję dawki i odstawienie leku”.
11. „W przypadku chorych z dobrą odpowiedzią kliniczną na lek przeciwpsychotyczny decyzję o ewentualnej redukcji dawki i odstawieniu należy poprzedzić omówieniem korzyści i ryzyka z pacjentem i/lub opiekunem”.
12. „Po upływie 4 miesięcy od rozpoczęcia stosowania leku przeciwpsychotycznego powinno się rozważyć stopniową redukcję dawki i odstawienie leku, chyba że takie postępowanie prowadzi do nawrotu objawów”.
13. „U chorych, którym odstawiono lek przeciwpsychotyczny, zaleca się comiesięczną ocenę obecności objawów behawioralnych w trakcie redukcji dawki i przez okres co najmniej 4 miesięcy od odstawienia leku”.
14. „Z wyjątkiem majaczenia nie powinno się stosować haloperidolu jako leku pierwszego wyboru”.
15. „Leki przeciwpsychotyczne w iniekcjach o przedłużonym działaniu nie powinny być stosowane w leczeniu

zaburzeń zachowania w otępieniach. Wyjątek stanowią chorzy, u których leki w tej formie są wskazane z powodu współwystępującej przewlekłej choroby psychicznej, takiej jak schizofrenia”.

Warto zwrócić uwagę na kilka elementów powyższych zaleceń. Po pierwsze podkreślają one znaczenie starannej oceny klinicznej objawów behawioralnych z uwzględnieniem ich nasilenia i klinicznej istotności oraz **możliwej etiologii, zwłaszcza bólowej**. Po drugie zdecydowanie zaznaczono **priorytet interwencji nefarmakologicznych** i stosowanie leków dopiero przy udokumentowanej nieefektywności tychże. Po trzecie wreszcie warto zwrócić uwagę na wyraźne odróżnienie jednorazowego, „ratunkowego” podania leku przeciwpsychotycznego (także w kontekście majaczenia) od decyzji o długoterminowym stosowaniu, która powinna dotyczyć wybranych, szczególnie trudnych pacjentów. Wreszcie, co osobiście odbieram jako bardzo ważne i o co wielokrotnie apelowałem przy różnych okazjach, APA zdecydowanie **nie zaleca długoterminowego stosowania haloperidolu ani leków w iniekcjach o przedłużonym działaniu**. Identyczną rekomendację umieszczono w cytowanym powyżej polskim zbiorze „standardów”.

W powyższym wykazie ogólnych zaleceń nie ma wytycznych co do wyboru leku przeciwpsychotycznego. W części szczegółowej („implementacje”) znajdujemy jednak szereg praktycznych wskazówek pozwalających, w opinii autorów przewodnika, podejmować racjonalne decyzje co do wyboru leku przeciwpsychotycznego w zależności od sytuacji klinicznej. Podkreślono, że **stosowanie klasycznych neuroleptyków (w tym zwłaszcza haloperidolu) niesie ze sobą więcej zagrożeń niż wybór leków II generacji**. Haloperidol i inne klasyczne neuroleptyki (także w iniekcjach o szybkim działaniu) mogą być nadal stosowane, ale wyłącznie w stanach ostrych lub majaczeniu. Spośród leków II generacji **risperidon** został wskazany jako skuteczny w zakresie pobudzenia i psychozy, a **aripiprazol i olanzapina** jako skuteczne w leczeniu pobudzenia. **Kwetiapinę**, zarejestrowaną i refundowaną w Polsce w leczeniu zaburzeń zachowania w otępieniach, oceniono jako lek o niejasnej pozycji w aspekcie skuteczności. Podkreślono ponadto, że ryzyko podwyższonej śmiertelności u chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji jest znaleziskiem z metaanaliz i nie ma udokumentowanego wzrostu dla żadnego leku indywidualnie w porównaniu ze stosowaniem placebo. Stosowanie innych leków II generacji, takich jak asenapina (w Polsce rejestracja tylko w manii), breksipirazol (nieдоступny w Polsce), karipirazyna (nieдоступna w Polsce), klozapina, iloperidon (nieдоступny w Polsce), lurazidon (nieдоступny w Polsce), paliperidon (nieдоступny w Polsce) oraz ziprazidon, nie zostało opisane z braku wystarczających danych. Warto zwrócić uwagę, że nie odniesiono się także do stosowania pochodnych benzamidowych (zwłaszcza chętnie stosowanego w Polsce i bezpiecznego tiaprydu), ale wynika to z faktu, że leki te nie są dostępne na rynku amerykańskim.

Autorzy zwrócili również uwagę na szereg aspektów, które należy brać pod uwagę przy wyborze leku przeciwpsychotycznego do stosowania długoterminowego u chorych z otępieniem:

- uprzednia odpowiedź na leki przeciwpsychotyczne;
- choroby współistniejące;
- farmakokinetyka leku i możliwe interakcje, obecność aktywnych metabolitów (np. norkwetiapina – aktywny metabolit kwetiapiny ma większą siłę niekorzystnego działania antycholinergicznego, a jednocześnie stosowanie leków silnie indukujących CYP 3A4 – karbamazepina, sterydy – może jeszcze nasilić ten efekt);
- diagnoza otępienia z ciałami Lewy’ego lub otępienia w chorobie Parkinsona determinuje wybór w pierwszej kolejności kwetiapiny lub klozapiny.

Czego nie ma w amerykańskich rekomendacjach, a co, być może, powinno się w nich znaleźć? Niestety, amerykańscy eksperci w ogóle nie odnieśli się do możliwości stosowania leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), zwłaszcza citalopramu/escitalopramu, ani trazodonu w leczeniu zaburzeń zachowania w otępieniach. Liczba badań wskazujących na korzyści nie jest zapewne wystarczająca, ale biorąc pod uwagę aspekty bezpieczeństwa terapii, warto pamiętać o tej potencjalnie wartościowej opcji. Milczeniem pominięto również inne leki, takie jak leki przeciwpadaczkowe czy benzodiazepiny, najprawdopodobniej uwzględniając ich małą skuteczność i znaczące ryzyko stosowania. Ponadto autorzy pominieli zupełnie podkreślane w innych rekomendacjach (EFNS-ENS, polskie „standardy”) znaczenie dobrze dobranego leczenia z wykorzystaniem inhibitorów cholinesterazy i/lub memantyny. Prawdopodobnie wynika to jednak z faktu, że takie leczenie jest w USA rutynowe, a jego brak uważany za błąd w sztuce. Serdecznie zachęcam Państwa do lektury całego dokumentu APA dostępnego w formule otwartej na stronie Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA): <http://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890426807>.

Tomasz Sobów, prof. nadzw., dr hab.

Redaktor Naczelny

„Psychiatrii i Psychologii Klinicznej”

(„Journal of Psychiatry and Clinical Psychology”)

Piśmiennictwo

1. American Psychiatric Association: The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients with Dementia. Available from: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890426807>.
2. American Academy of Neurology: Detection, diagnosis and management of dementia. Available from: http://tools.aan.com/professionals/practice/pdfs/dementia_guideline.pdf.
3. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T *et al.*; EFNS Scientist Panel on Dementia and Cognitive Neurology: EFNS-ENS guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1159–1179.
4. Sobów T, Kłoszewska I: Farmakoterapia otępień. In: Jarema M (ed.): Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Via Medica, Gdańsk 2015.