


# Zaburzenia zachowania i zaburzenia psychotyczne w przebiegu otępienia

Tomasz Gabryelewicz  
2017 Warszawa



Instytut Medycyny Doświadczalnej i  
Klinicznej im. M. Mossakowskiego,  
PAN Warszawa



Objawy pozapoznawcze w otępieniu  
Zaburzenia zachowania, afektywne i psychotyczne  
Zaburzenia neuropsychiczne

## **BPSD**

Behawioralne i psychologiczne objawy w otępieniu

## **NPS (neuropsychiatric symptoms)**

Objawy neuropsychiatryczne

# Objawy pozapoznawcze w otępieniu

Zaburzenia afektywne, lękowe i zaburzenia snu	Zaburzenia psychotyczne	Zaburzenia zachowania (behawioralne)
Chwiejność afektywna	Urojenia	Apatia i wycofanie społeczne
Depresja	Halucynacje	Agresja słowna i fizyczna, wrogość, krzyczenie
Nastrój euforyczny	Mylne rozpoznawanie osób (misidentyfikacja)	Rozhamowanie, przeklinanie
Reakcje dysforyczne i katastroficzne		Bezczelowe chodzenie, błądzenie
Lęk, obawy, fobie		Ciągłe pytanie o to samo, nieodstępowanie opiekuna
Zaburzenia snu i czuwania		Negatywizm, upór, przekora
		Niewłaściwe zachowania społeczne i seksualne
		Niepokój i pobudzenie

# Rekomendacje dotyczące dobrej praktyki postępowania

- Leczenie nefarmakologiczne rekomendowane jest jako **pierwszego wyboru** - kiedy występujące objawy BPSD nie są mocno nasilone, utrwalone lub nawracające.
- Właściwa ocena zachowań pacjenta i znalezienie przyczyn wywołujących objawy BPSD może pozwolić na wystarczająco skuteczną interwencję nefarmakologiczną, bez stosowania leków psychotropowych.
- Postępowanie terapeutyczne pierwszego rzutu powinno być skierowane na potencjalne czynniki wpływające na wystąpienie konkretnych objawów BPSD.

# OCENA potencjalnych, odwracalnych czynników somatycznych BPSD

Wszelkie ostre problemy medyczne

Ostry lub przewlekły ból

Infekcje, zatrucia

Nawrót przewlekłej choroby

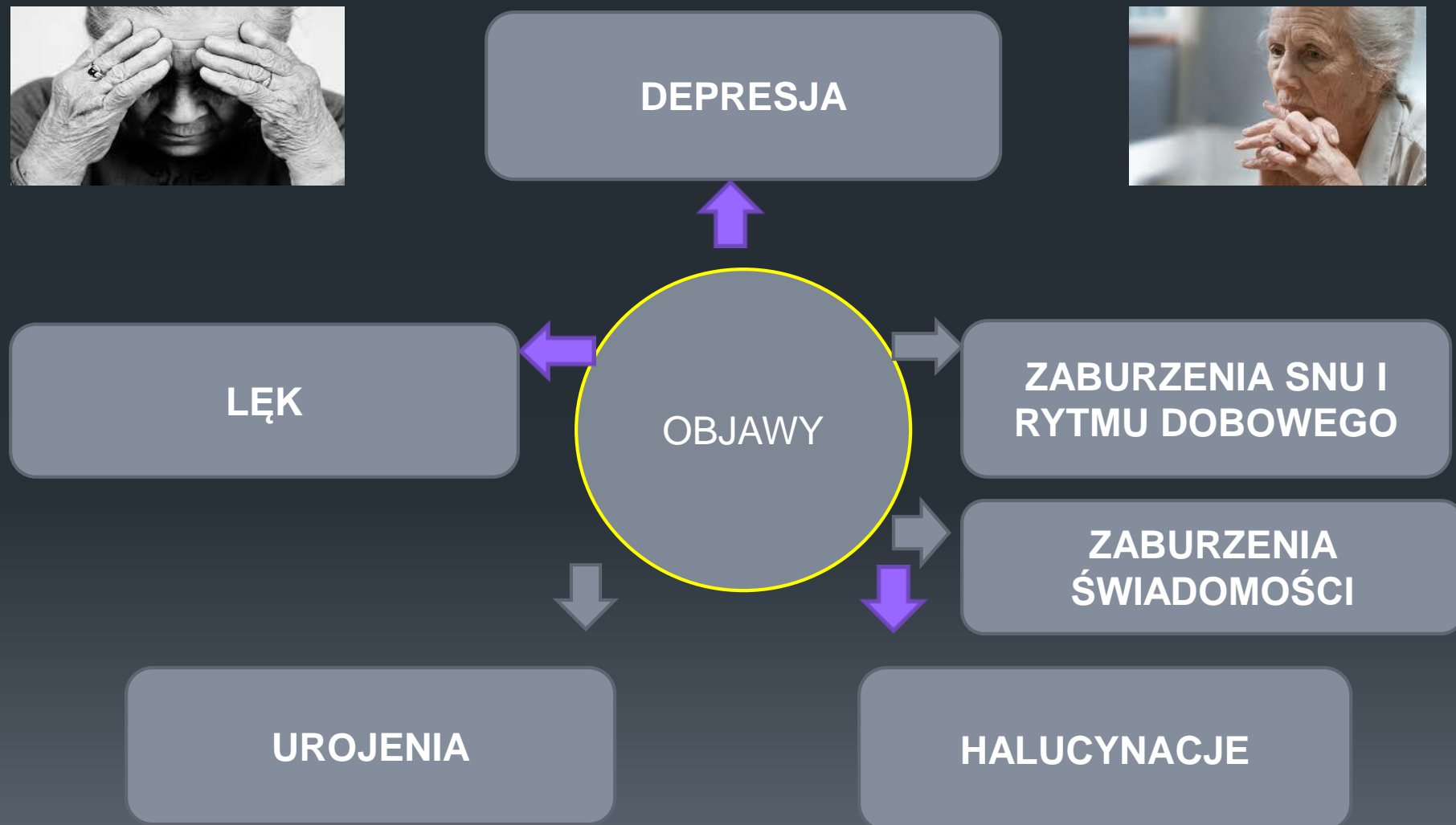
Ostatnie zmiany w diecie, użycie alkoholu

Odwodnienie, zaparcia

Ostatnie zmiany w leczeniu



# OCENA potencjalnych, odwracalnych czynników psychicznych

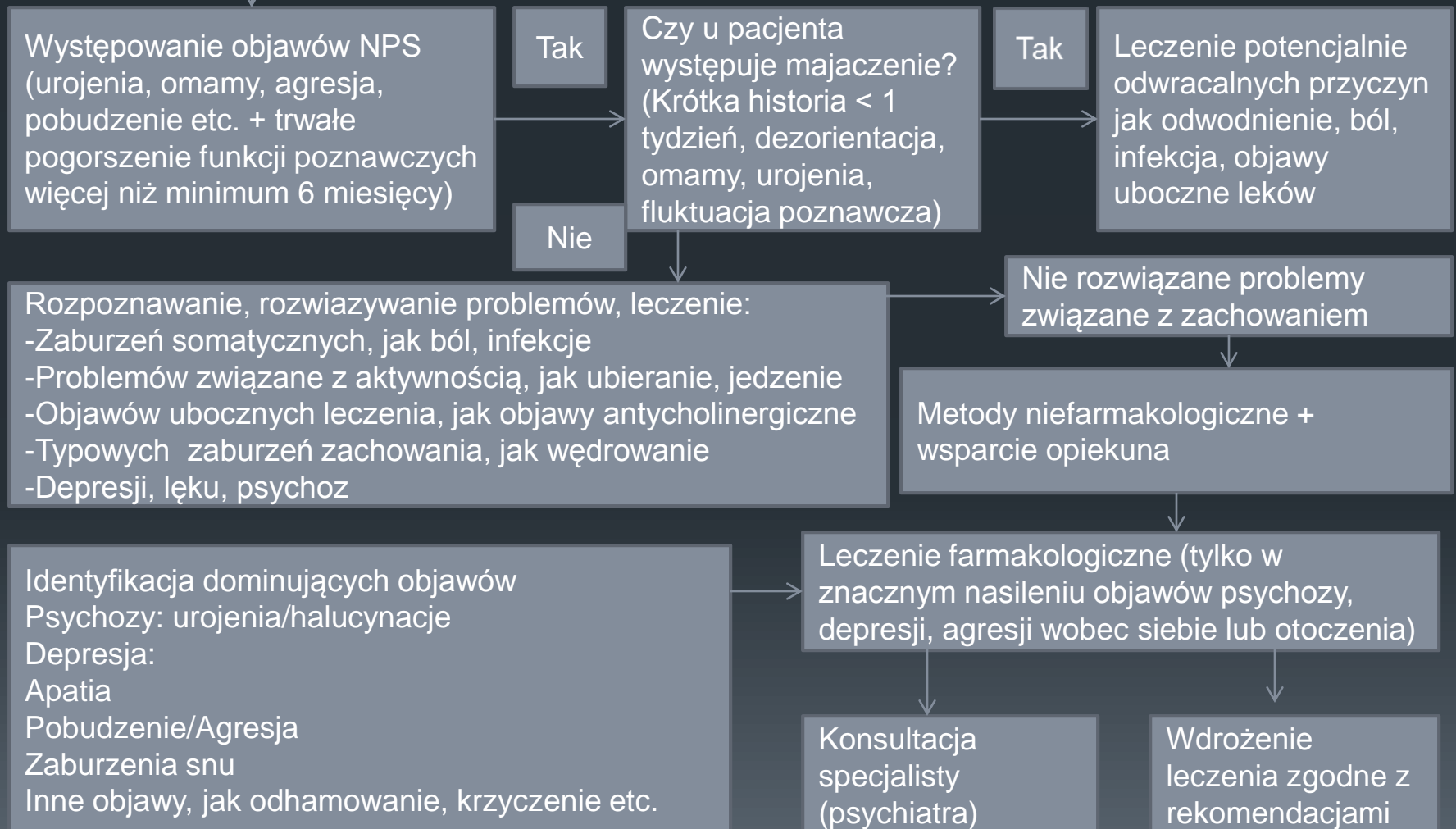


# OCENA czynników emocjonalnych i możliwości pacjenta



# NPS w otępieniu

## Schemat postępowania w leczeniu neuropsychiatrycznych objawów w otępieniu





## Leczenie i przegląd leczenia

1. Podstawą farmakoterapii pacjentów z otępieniem są dwa aksjomaty: **“bezpieczeństwo przede wszystkim”** i **“zaczynaj od niskiej dawki, zwiększaj dawkę powoli”**.
2. Po ustaleniu konkretnego celu terapii - najbardziej uciążliwych lub zagrażających zachowań, rekomendowane jest stosowanie monoterapii - aż do uzyskania zadawalającej poprawy, pojawienia się nieakceptowalnych objawów ubocznych lub osiągnięcia dawki maksymalnej wybranego leku.
3. W przypadku wielu uciążliwych zachowań realnym celem farmakoterapii jest złagodzenie, a nie „agresywne” leczenie zmierzające do całkowitego zlikwidowania objawów.

## Leczenie i przegląd leczenia

4. Regularne kontrolowanie efektów leczenia – rekomendowany okres przeglądu leczenia to 4 tygodnie.
5. Zalecany czas całkowitego leczenia związany z zastosowaną grupą leków – np. neuroleptyki mniej niż 12 tygodni.
4. Przy każdej ocenie kontrolnej szczególną uwagę należy zwracać na możliwość pojawienia się objawów pozapiramidowych i upadków.
5. Po ustąpieniu objawów zaburzeń zachowania i po ustabilizowaniu stanu psychicznego należy zmniejszyć dawkę leku, a przy braku pogorszenia – stopniowo odstawić lek.

# WYJAŚNIENIE



# Leczenie BPSD w AD (Cumbria Partnership NHS)

Objawy	Pierwszy wybór	Siła dowodu	Drugi wybór	Siła dowodu
Depresja	Sertralina Citalopram	2 (RPCT's) - 3 (Inne bad.)	Mirtazapina	3
Apatia	Sertralina Citalopram	2-3	Donepezil, Rywastygmina	2 2
Psychoza	Risperidon	1 (Meta- analiza)	Olanzapina, Aripiprazol	2 2
Agresja	Risperidon Haloperidol	1 2	Olanzapina, Karbamazepina	2 2
Niewielkie pobudzenie/lęk	Citalopram	3	Trazodon, Mirtazapina	2-4 (opinie ekspertów)
Silne pobudzenie/lęk	Risperidon	1	Olanzapina	2-4
Zaburzenia snu	Temazepam Zopiclone	3	Zolpidem	3

W pobudzeniu i agresji lek przeciwbólowy, np. Paracetamol 1mg powinien być brany pod uwagę jako alternatywa do leków psychotropowych. (Husebo et al. BMJ 2011;343:4065)

# Wybrane leki stosowane w terapii zaburzeń zachowania w otępieniu alzheimerowskim

Nazwa leku	Zakres dawek	Zastosowanie
<i>Inhibitory acetylocholinesterazy i memantyna</i>		
Donepezil	10 mg/dobę	Umiarkowane działanie w redukowaniu <b>pobudzenia</b> , objawów depresyjnych, <b>lękowych i w apatii</b>
Riwastygmina	6-12 mg/dobę	Umiarkowane działanie w redukowaniu <b>pobudzenia</b> , <b>objawów psychiatrycznych</b> , depresyjnych, <b>lękowych i w zaburzeniach snu</b>
Galantamina	16-24 mg/dobę	Umiarkowane działanie w redukowaniu objawów <b>lękowych i apatii</b>
Memantyna	20 mg/dobę	Umiarkowane działanie w redukowaniu <b>urojeń</b> , <b>pobudzenia i agresji</b>

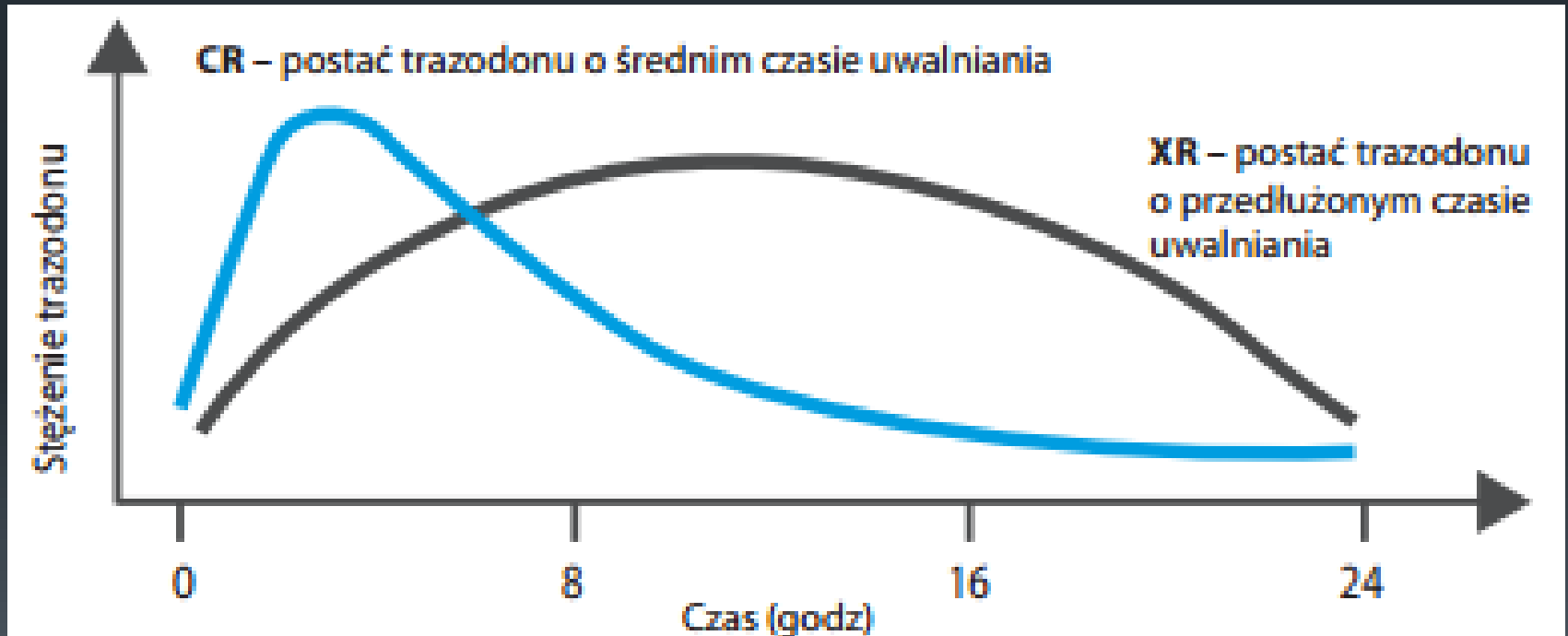
# Wybrane leki stosowane w terapii zaburzeń zachowania w otępieniu

Nazwa leku	Zakres dawek	Zastosowanie
<i>Leki przeciwdepresyjne</i>		
Citalopram	10-30 mg/dobę	Objawy depresyjne, <b>pobudzenie, objawy psychotyczne</b>
Sertralina	50-150 mg/dobę	Objawy depresyjne, <b>pobudzenie, objawy psychotyczne</b>
Trazodon	25-300 mg/dobę	Objawy depresyjne, <b>agresja słowna, pobudzenie, lęk, zaburzenia snu</b>
Moklobemid	150-300 mg/dobę	Objawy depresyjne, <b>lęk, apatia</b>
Tianeptyna	75-112,5 mg/dobę	Objawy depresyjne, <b>niepokój, pobudzenie</b>

# Wybrane leki stosowane w terapii zaburzeń zachowania w otępieniu

Nazwa leku	Zakres dawek	Zastosowanie
<i>Leki przeciwdepresyjne</i>		
Citalopram	10-30 mg/dobę	Objawy depresyjne, <b>pobudzenie, objawy psychotyczne</b>
Sertralina	50-150 mg/dobę	Objawy depresyjne, <b>pobudzenie, objawy psychotyczne</b>
<b>Trazodon</b>	25-300 mg/dobę	Objawy depresyjne, <b>agresja słowna, pobudzenie, lęk, zaburzenia snu</b>
Moklobemid	150-300 mg/dobę	Objawy depresyjne, <b>lęk, apatia</b>
Tianeptyna	75-112,5 mg/dobę	Objawy depresyjne, <b>niepokój, pobudzenie</b>

**Trazodon** – hamuje wychwyt doneuronalny serotoniny, blokuje receptory 5-HT i wywiera działanie alfa-adrenolityczne





# Repurposed drugs targeting eIF2 $\alpha$ -P-mediated translational repression prevent neurodegeneration in mice

Mark Halliday,<sup>1</sup> Helois Radford,<sup>1</sup> Karlijn A. M. Zents,<sup>2</sup> Collin Molloy,<sup>1</sup> Julie A. Moreno,<sup>1</sup> Nicholas C. Verity,<sup>1</sup> Ewan Smith,<sup>1</sup> Catharine A. Ortori,<sup>3</sup> David A. Barrett,<sup>3</sup> Martin Bushell<sup>1</sup> and Giovanna R. Mallucci<sup>1,2</sup>

See Mercado and Hetz (doi:10.1093/brain/awx107) for a scientific commentary on this article.

Signalling through the PERK/eIF2 $\alpha$ -P branch of the unfolded protein response plays a critical role in controlling protein synthesis rates in cells. This pathway is overactivated in brains of patients with Alzheimer's disease and related disorders and has recently emerged as a promising therapeutic target for these currently untreatable conditions. Thus, in mouse models of neurodegenerative disease, prolonged overactivation of PERK/eIF2 $\alpha$ -P signalling causes sustained attenuation of protein synthesis, leading to memory impairment and neuronal loss. Re-establishing translation rates by inhibition of eIF2 $\alpha$ -P activity, genetically or pharmacologically, restores memory and prevents neurodegeneration and extends survival. However, the experimental compounds used preclinically are unsuitable for use in humans, due to associated toxicity or poor pharmacokinetic properties. To discover compounds that have anti-eIF2 $\alpha$ -P activity suitable for clinical use, we performed phenotypic screens on a NINDS small molecule library of 1040 drugs. We identified two compounds, trazodone hydrochloride and dibenzoylmethane, which reversed eIF2 $\alpha$ -P-mediated translational attenuation *in vitro* and *in vivo*. Both drugs were markedly neuroprotective in two mouse models of neurodegeneration, using clinically relevant doses over a prolonged period of time, without systemic toxicity. Thus, in prion-diseased mice, both trazodone and dibenzoylmethane treatment restored memory deficits, abrogated development of neurological signs, prevented neurodegeneration and significantly prolonged survival. In tauopathy-frontotemporal dementia mice, both drugs were neuroprotective, rescued memory deficits and reduced hippocampal atrophy. Further, trazodone reduced p-tau burden. These compounds therefore represent potential new disease-modifying treatments for dementia. Trazodone in particular, a licensed drug, should now be tested in clinical trials in patients.

1 MRC Toxicology Unit, Hodgkin Building, Lancaster Road, Leicester LE1 9HN, UK

2 Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AH, UK

3 Centre for Analytical Bioscience, School of Pharmacy, University of Nottingham, Nottingham NG7 2RD, UK

# Wybrane leki stosowane w terapii zaburzeń zachowania w otępieniu

Nazwa leku	Zakres dawek	Zastosowanie
<i>Leki anksjolityczne</i>		
Buspiron	15-30 mg/dobę	<b>Lęk, niepokój</b>
Lorazepam	0,5-5 mg/dobę	Ograniczenie stosowania tylko do stanów <b>ostrego pobudzenia</b>
Alprazolam	0,5-3 mg/dobę	Ograniczenie stosowania tylko do stanów <b>ostrego lęku</b>
Zolpidem	5 -10 mg/dobę	Zaburzenia snu
Zopiklon	3,75-7,5 mg/dobę	Zaburzenia snu

## Wybrane leki stosowane w terapii BPSD

Nazwa leku	Zakres dawek	Zastosowanie
<i>Leki przeciwpadaczkowe</i>		
Karbamazepina	50-300 mg/dobę	Pobudzenie, agresja
Kwas walproinowy	150-600 mg/dobę	Pobudzenie, drażliwość, labilność afektywna
Pregabalina	75-225 mg/dobę	GAD

## Wybrane leki stosowane w terapii BPSD

Nazwa leku	Zakres dawek	Zastosowanie
<i>Typowe leki przeciwpsychotyczne</i>		
Haloperidol	0,25-1,5 mg/dobę	Ograniczenie stosowania tylko do stanów ostrego pobudzenia i majaczenia
Perazyna	25 mg – 150 mg/dobę	Pobudzenie psychoruchowe, urojenia, lęk

# Wybrane leki stosowane w terapii zaburzeń zachowania i psychotycznych w otępieniu

Nazwa leku	Zakres dawek	Zastosowanie
<i>Atypowe leki przeciwpsychotyczne</i>		
Tiapryd	50-250 mg/dobę	Pobudzenie, agresja, lęk
Kwetiapina	25-200 mg/dobę	Pobudzenie, agresja, objawy psychotyczne
Risperidon	0,5-2.0 mg/dobę	Objawy psychotyczne, pobudzenie, agresja
Olanzapina	2,5-10 mg/dobę	Pobudzenie, agresja, objawy psychotyczne
Aripiprazol	5-10 mg/dobę	Objawy psychotyczne, pobudzenie

# Wybrane leki stosowane w terapii zaburzeń zachowania i psychotycznych w otępieniu

Nazwa leku	Zakres dawek	Zastosowanie
<i>Atypowe leki przeciwpsychotyczne</i>		
<b>Tiapryd</b>	50-250 mg/dobę	Pobudzenie, agresja, lęk
Kwetiapina	25-200 mg/dobę	Pobudzenie, agresja, objawy psychotyczne
Risperidon	0,5-2.0 mg/dobę	Objawy psychotyczne, pobudzenie, agresja
Olanzapina	2,5-10 mg/dobę	Pobudzenie, agresja, objawy psychotyczne
Aripiprazol	5-10 mg/dobę	Objawy psychotyczne, pobudzenie

# Tiapryd - pochodna benzamidu, która ma selektywne działanie antagonistyczne wobec receptora dopaminowego typu D2

- ▶ **Minimalne ryzyko** wywoływania objawów pozapiramidowych i minimalne niepożądane działania kardiologiczne, metaboliczne i w zakresie sedacji powodują, że jest właściwym lekiem w leczeniu pobudzenia, agresji i lęku w przebiegu otępienia
- ▶ Dodatkowo **nie wywołuje** zaburzeń procesów poznawczych



# Tiapryd

- ▶ Tiapryd jest jedynym z dwóch neuroleptyków zarejestrowanym w Polsce ze wskazaniem / *leczenie pobudzenie psychomotorycznego i zachowań agresywnych u osób w podeszłym wieku z otępieniem*
- ▶ Lek nie jest w znaczącym stopniu metabolizowany w wątrobie i jest uznawany jako jeden z **najbezpieczniejszych** leków przeciwpsychotycznych, nawet u chorych z niewydolnością wątroby



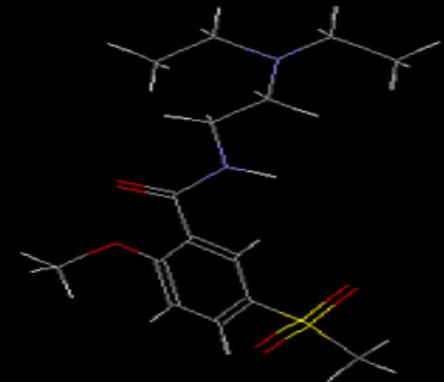
# Tiapryd

- ▶ W badaniu *head-to-head* tiapryd vs. haloperidol wykazano, że leki nie różniły się skutecznością w leczeniu pobudzenia i agresywności u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami funkcji poznawczych, ale **tiapryd był znacznie lepiej tolerowany**

Cecha kliniczna	Tiapryd	Haloperidol
Skuteczność w leczeniu pobudzenia	tak	tak
Zalecane (równoważne klinicznie) dawkowanie	100-300 mg	2-6 mg
Objawy niepożądane (częste)	parkinsonizm i nadmierna sedacja (ryzyko < niż przy halo)	parkinsonizm, późne dystonie, spadki ciśnienia, nadmierna sedacja
Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i udaru	nie opisano	tak, ostrzeżenie FDA
Ryzyko złośliwego zespołu neuroleptycznego	tak, pojedyncze opisy przypadków	tak, obok chlorpromazyny najczęściej raportowany
Wpływ na próg drgawkowy	brak wpływu	tak, szczególnie pod. wiek

# Tiapryd – cechy farmakokinetyczne

- Szybkie wchłanianie i początek działania  $T_{max}$  2 h
- Relatywnie krótki czas działania (3-6 h)
- Wydalanie głównie przez nerki
- Niskie ryzyko interakcji

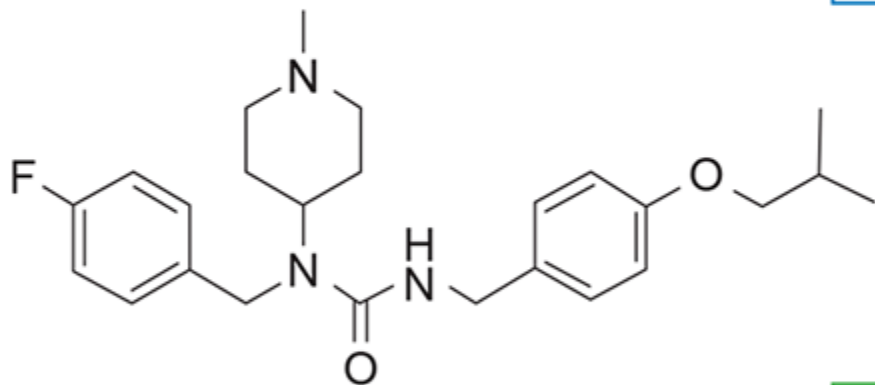


# LBD i DPD

- Rywastygmina
- Olanzapina (2,5 mg)
- Kwetiapina (6,25mg)
- Klozapina (wtórne psychozy do leków dopaminergicznych) (6,25mg)
- Pimavanserin

# Pimavanserin: niedawno zaakceptowane leczenie zaburzeń psychiatrycznych w chorobie Parkinsona

Pimavanserin



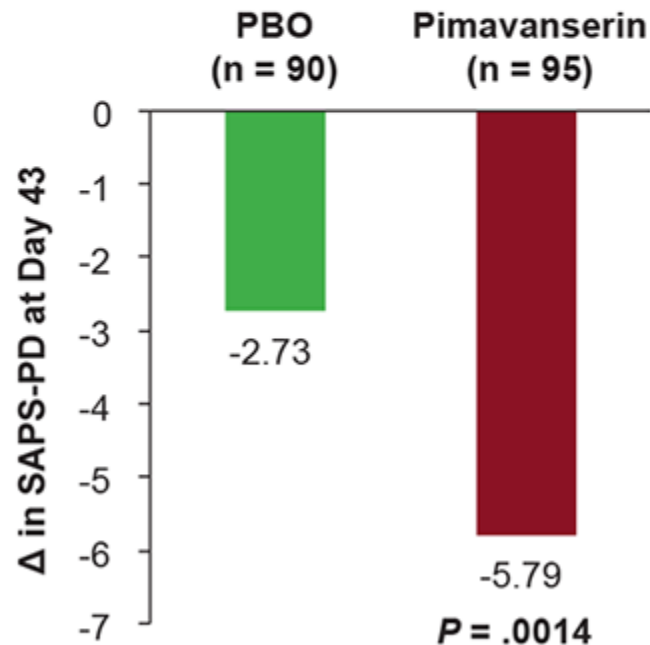
Selective serotonin 5-HT<sub>2A</sub>  
inverse agonist



Without dopaminergic,  
adrenergic, histaminergic,  
or muscarinic affinity

# Randomizowane, kontrolowane placebo badanie 3 fazy Pimavenseryny u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi w chorobie Parkinsona

- N = 199; 6-week
- Randomized, double-blind study
- Primary endpoint:  $\Delta$  from baseline SAPS-PD



Outcome (at Day 43)	PBO (n = 90)	Pimavanserin (n = 95)
CGI-I	3.45	2.78 <i>P</i> = .0011
CGI-responder	26%	49% <i>P</i> = .0015
Caregiver burden	0.40	-3.94 <i>P</i> = .0016

# FTD

- SSRIs (trazodon, fluoksetyna, sertralina, paroksetyna)
- Atypowe antypsychotyczne (aripiprazol, olanzapina, kwetiapina)
- Memantyna ?

# Nieprawidłowe zachowania seksualne

- Gabapentyna, karbamazepina
- Trazodon
- Paroksetyna, citalopram
- Cimetydyna
- Medroxyprogesteron

# IPA rekomendacje

- Pierwszy wybór postępowania - nefarmakologiczna terapia.
- Leczenie farmakologiczne przy umiarkowanym i ciężkim nasileniu objawów, które istotnie wpływają na pogorszenie jakości życia pacjenta lub opiekuna lub są zagrażające, często razem z interwencją nefarmakologiczną.
- Dawki leków niższe od stosowanych u młodszych i starszych bez otępienia, dobierane indywidualnie.
- Leki przeciwpsychotyczne najbardziej skuteczne w leczeniu objawów psychotycznych, pobudzenia i agresji.
- Preferowane neuroleptyki atypowe, chociaż zarówno atypowe jak i typowe neuroleptyki zwiększają ryzyko udaru i śmierci.
- Antydepresanty mogą być stosowane w leczeniu pobudzenia.
- Inhibitory cholinesteraz i memantyna mogą być użyteczne również w leczeniu BPSD.
- Leki przeciwpadaczkowe, szczególnie karbamazepina mogą być opcją w leczeniu pobudzenia kiedy inne leki są nieskuteczne.



# Rekomendacje PTA leczenia BPSD



1. Przed zastosowaniem leków psychotropowych analiza i korekcja czynników wywołujących BPSD.
2. Włączenie IChE i/lub memantyny albo korekcja ich dawek.
3. Neuroleptyki klasyczne i atypowe stosować z dużą ostrożnością, możliwie krótko w przypadku psychoz i pobudzenia.
4. W trakcie kuracji lekiem przeciwpsychotycznym monitorować stan poznawczy, a po uzyskaniu efektu terapeutycznego redukować dawkę i próbować odstawić lek.



# Rekomendacje PTA leczenia BPSD

5. W stanach pobudzenia, zwłaszcza z drażliwością, labilnością afektywną i agresją można zastosować karbamazepinę (50-300mg) lub kwas walproinowy (150-600mg/dobę).
6. Leki uspokajające i nasenne stosować ostrożnie i możliwie krótko. Towarzyszy im zwiększone ryzyko upadków. Alternatywą dla typowych leków nasennych może być trazodon (25-150mg).
7. W przypadku zaburzeń depresyjnych i lękowych jako leki pierwszego rzutu rekomendowane są SSRIs, spośród których najlepiej przebadane są citalopram i sertralina.

Dziękuję bardzo za uwagę.

