

Risperidon w ambulatoryjnym leczeniu zaburzeń zachowania u chorych z otępieniem typu Alzheimer'a: analiza retrospektywna

Risperidone for the treatment of behavioural symptoms in demented outpatients with Alzheimer's disease: a retrospective analysis

Tomasz M. Sobó w, Iwona Kłoszewska

Z I Kliniki Psychiatrycznej AM w Łodzi
p.o. kierownika: dr hab. med. I. Kłoszewska

W pracy przedstawiono wyniki stosowania risperidonu u 57 chorych z rozpoznaniem zaburzeń zachowania w otępieniu typu Alzheimer'a. Ocenie poddano skuteczność leku, jego profil bezpieczeństwa, a także podjęto próbę empirycznej optymalizacji dawkowania.

choroba Alzheimer'a
zaburzenia zachowania
leczenie
risperidon

A retrospective analysis of 57 consecutive cases of behavioural symptoms in outpatients with dementia of Alzheimer's type treated with risperidone was undertaken. Clinical efficacy and safety profile were evaluated. An optimum dose was also attempted to be established.

Alzheimer's disease
behavioural symptoms
treatment
risperidone

Wstęp

Obserwowanemu w krajach Europy Zachodniej i USA wydłużaniu się życia ludzkiego towarzyszy szybki wzrost liczby osób cierpiących na zespoły otępienne. Wraz z wiekiem maleje proporcja otępień naczyniopochodnych i wtórnych wobec innych stanów chorobowych, a wzrasta – otępień uwarunkowanych procesami zwyrodnieniowymi mózgu [1]. Otępienie występuje u 10% populacji po sześćdziesiątym roku życia oraz u 20–30% osób w ósmej i dziewiątej dekadzie życia [2].

Niezależnie od etiologii otępienia u ponad połowy chorych, obok upośledzenia funkcji poznawczych, występują inne zaburzenia psychiczne, takie jak objawy i zespoły psychotyczne, zaburzenia nastroju i zaburzenia zachowania. Pojawiają się one na ogół w bardziej zaawansowanych stadiach otępienia, będąc często podstawową przyczyną umieszczenia chorych w placówkach opiekuńczych [3]. Zaburzenia zacho-

wania, szczególnie pobudzenie i agresja fizyczna, są również przyczyną podwyższonej śmiertelności w tej grupie chorych, głównie w następstwie wypadków i urazów oraz ich powikłań (np. złamania szyjki kości udowej).

W literaturze zajmującej się problemem objawów, które nie są zaburzeniami funkcji poznawczych, nadal używany jest termin „szeroko rozumiane zaburzenia zachowania” dla określenia objawów zarówno psychotycznych, jak i ściśle związanych z zachowaniem pacjenta.

Brak jest przekonujących danych, wskazujących, że niektóre grupy leków lub leki są skuteczniejsze w leczeniu zaburzeń zachowania u chorych otępiątych. Podawane są praktycznie wszystkie istniejące środki, zarówno leki przeciwpsychotyczne, anksjolityki, leki przeciwpadaczkowe, lit, propranolol, jak i leki przeciwdepresyjne. Większość zaleceń co do ich stosowania wynika z prostego przeniesienia wyników badań klinicznych u ludzi młodszych na populację w wieku podeszłym. Nie wydaje się to słusznym postępowaniem, biorąc pod uwagę konieczność uwzględniania w leczeniu pacjentów starszych licznych odmienności w porównaniu z młodszymi wiekowo grupami chorych. Należy brać pod uwagę między innymi różnice farmakokinetyczne, współistniejące choroby somatyczne czy też ryzyko interakcji z innymi lekami. Badania leków przeprowadzane z udziałem pacjentów w wieku podeszłym są bardzo nieliczne i rzadko mają charakter kontrolowanych.

Leki przeciwpsychotyczne „nowej generacji” wywołują mniej objawów ubocznych od leków tradycyjnych, umożliwiają bezpieczniejszy sposób opanowania zaburzeń psychotycznych, agresji i pobudzenia u osób otępiątych w wieku podeszłym [4]. Szereg publikowanych przewodników terapeutycznych proponuje stosowanie tej grupy leków u chorych w wieku podeszłym, zamiast leków klasycznych, biorąc pod uwagę głównie ich profil objawów niepożądanych; nawet wobec względnie ubogiej literatury opisującej próby kliniczne z ich zastosowaniem [5, 6].

Istnieją wstępne doniesienia o skuteczności risperidonu w tych przypadkach. W otwartej próbie dotyczącej 109 pensjonariuszy domu dla przewlekle chorych [7] stwierdzono jego skuteczność i bezpieczny profil w leczeniu zaburzeń zachowania związanych z otępieniem. Wyniki te zostały potwierdzone w grupie 625 pacjentów z otępieniem o różnej etiologii, przejawiających istotne zaburzenia psychotyczne i zaburzenia zachowania [8]. Badanie przeprowadzono w warunkach podwójnie ślepej próby z placebo, dla dawek risperidonu 0,5 mg, 1 mg i 2 mg na dobę. Siedemdziesiąt procent pacjentów przyjmowało lek do końca badania. Uzyskano wyraźną poprawę zachowania, a najbardziej odpowiednią dawką okazał się 1 mg na dobę.

Inne atypowe neuroleptyki również były próbowane w opisywanej grupie chorych, a korzystne wyniki stosowania olanzapiny wykazano ostatnio w warunkach badania metodą podwójnie ślepej próby [9]. Quetiapina, ziprazidon czy zotepina nie były dotąd systematycznie badane i istnieją tylko pojedyncze opisy przypadków chorych leczonych nimi [10]. Rekomendacje dotyczące stosowania klozapiny dotyczą głównie chorych z rozpoznaniem choroby Parkinsona i są obwarowane szeregiem ograniczeń dotyczących bezpieczeństwa jej stosowania [11].

Celem badania była ocena skuteczności klinicznej oraz tolerancji risperidonu u chorych z zaburzeniami zachowania w przebiegu otępienia typu Alzheimer. Podjęto również próbę empirycznej optymalizacji dawkowania leku w tej grupie chorych.

Material i metoda

Badaniem objęto grupę 57 kolejnych pacjentów poradni przyklinicznej (22 mężczyzn i 35 kobiet), u których postawiono diagnozę kliniczną prawdopodobnej lub możliwej choroby Alzheimera (według kryteriów NINCSD-ADRDA) z towarzyszącymi zaburzeniami zachowania. U chorych tych zastosowano, na podstawie oceny klinicznej, leczenie atypowym neuroleptykiem (risperidon) w monoterapii (30 chorych) lub w skojarzeniu z inhibitorem acetylocholinesterazy (27 chorych). Wybór metody leczenia opierał się wyłącznie na przesłankach klinicznych. Typowo, u pacjentów z łagodnie lub umiarkowanym otępieniem podejmowano początkowo próbę leczenia inhibitorem acetylocholinesterazy (donepezil u 17 chorych, riwastigmina u 10), a w przypadku braku wpływu na zaburzenia zachowania dołączano risperidon. U niektórych pacjentów włączenie inhibitora acetylocholinesterazy w monoterapii spowodowało nasilenie objawów zaburzeń zachowania i konieczność odstawienia leku (3 przyjmujących początkowo donepezil i 2 riwastigminę). W takich sytuacjach podawano risperidon po tygodniowym okresie bez przyjmowania leków. Risperidon stosowano początkowo w dawce 0,5 mg/raz na dobę (zwykle na noc). Opiekunowie chorych, po odpowiednim pouczeniu, mieli możliwość indywidualnego modyfikowania dawki leku przed kolejną wizytą w poradni. Celem takiego postępowania była próba empirycznej optymalizacji dawkowania leku. Większość opiekunów dokonywała podwyższenia dawek po telefonicznym uzgodnieniu z lekarzem prowadzącym. Ponowna ocena kliniczna chorych miała miejsce po 4–6 tygodniach leczenia. W przypadku braku skuteczności stosowanego leczenia, rozważano możliwość podwyższenia dawki leku, biorąc pod uwagę jego tolerancję, głównie wystąpienie objawów pozapiramidowych, nadmiernej sedacji w ciągu dnia oraz upadków. Leczenie oceniano jako nieskuteczne w przypadku braku odpowiedzi klinicznej i wystąpienia objawów niepożądanych uniemożliwiających podwyższenie dawki risperidonu (6 chorych). U pozostałych chorych podejmowano próbę zastosowania wyższych dawek risperidonu. W przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie zmieniano dawki risperidonu w zależności od występowania objawów niepożądanych. U większości chorych proponowano opiekunom utrzymanie dotychczasowej dawki leku (w zgodzie z ogólną zasadą leczenia pacjentów w wieku podeszłym „start low, go slow”). Kolejna ocena kliniczna miała miejsce po 6–8 tygodniach (10–14 tygodni od inicjacji leczenia). Wtedy dokonywano analizy całego przebiegu dotychczasowego leczenia i podejmowano decyzję o jego kontynuacji bądź zaprzestaniu.

W trakcie leczenia stosowano rutynowo skalę Mini Mental State (MMS) do oceny zaawansowania otępienia. Do oceny nasilenia zaburzeń zachowania używano skali BEHAVE-AD. Objawy uboczne występujące podczas leczenia były odnotowywane w dokumentacji lekarskiej, nasilenie zaś objawów pozapiramidowych dodatkowo oceniane półilościowo (0=minimalne, 1=umiarkowane, nie wymagające modyfikacji leczenia, 2=znaczne, wymagające modyfikacji leczenia). Półilościowej oceny nasilenia objawów pozapiramidowych dokonano ex post na podstawie analizy wpisów do dokumentacji medycznej chorych. Również ex post dokonano klasyfikacji odpowiedzi klinicznej na stosowane leczenie (0=leczenie nieskuteczne, 1=częściowe ustąpienie

objawów, 2=całkowite ustąpienie objawów). W ogólnej ocenie skuteczności brano pod uwagę zarówno stan kliniczny chorych w momencie badania przez lekarza, jak i wypowiedzi opiekunów.

Wyniki

Analizą objęto dane z dokumentacji medycznej 57 chorych (22 mężczyzn i 35 kobiet) leczonych w Poradni Przyklinicznej dla Osób z Chorobą Alzheimera I Kliniki Psychiatrycznej Akademii Medycznej w Łodzi. Średnia wieku badanej grupy nieznacznie przekraczała 72 lata, a nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych oceniane za pomocą testu Mini Mental State pozwalało zaklasyfikować prawie wszystkich badanych w grupie do osób z co najmniej umiarkowanie zaawansowanym otępieniem. Dane demograficzne i początkowe wartości ocen w stosowanych skalach zestawiono w tabeli 1. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami mężczyzn i kobiet na początku badania. Różnica w liczbie lat formalnego wykształcenia (mężczyźni średnio nieco ponad rok więcej) nie osiąga poziomu istotności statystycznej (ma charakter trendu) i jest zgodna z obserwacjami dotyczącymi całej grupy wiekowej w Polsce (Rocznik Statystyczny 1998).

Tabela 1

Dane demograficzne oraz średnie wyniki w skalach oceniających stan funkcji poznawczych i nasilenie zaburzeń zachowania na początku badania

PIEŁE		WIEK	Średni czas trwania objawów otępienia (w latach)	EDUKACJA w latach (formalne wykształcenie)	MMSE	BEHAVE-AD
Mężczyźni	Średnia	79,4	6,1	7,3	10,4	2,1
	N	22	22	22	22	22
	Odchylenie standardowe	6,1	2,2	2,1	3,9	0,7
Kobiety	Średnia	77,86	5,2	6	9,6	1,8
	N	35	35	35	35	35
	Odchylenie standardowe	6,46	1,8	2,8	4,8	0,7
Razem	Średnia	78,45	5,9	6,5	9,9	1,9
	N	57	57	57	57	57
	Odchylenie standardowe	6,33	2,3	2,6	4,4	0,7
	p*	0,27	0,36	0,06	0,5	0,27

*test T dla równości średnich w próbach niezależnych, przyjęto równy rozkład wariancji danych w obu grupach (test Levene'a)

Istotnie statystycznie różnice odnotowano w grupach chorych leczonych początkowo samym risperidonem, w porównaniu z chorymi otrzymującymi leczenie skojarzone (inhibitor acetylocholinesterazy + risperidon). Chorzy leczeni wyłącznie risperidonem byli średnio o 2,2 roku starsi ($p=0,036$), a osiągnięte przez nich wyniki w skali MMS były średnio o 3,1 punktu niższe ($p=0,005$) od wyników chorych otrzymujących leczenie skojarzone. Różnice te wynikają prawdopodobnie z przyjętej ogólnej zasady, aby próbę stosowania samego inhibitora acetylocholinesterazy podejmować u pacjentów z mniej zaawansowanym otępieniem (eo ipso młodszych).

Po 4–6 tygodniach odstawiono risperidon, oceniając leczenie jako nieskuteczne i/lub wywołujące objawy niepożądane uniemożliwiające jego kontynuację, u 6 pacjentów (4 w monoterapii). Grupa, w której nastąpiła konieczność zmiany leczenia, różniła się istotnie od pozostałych chorych. Zmiennymi odróżniającymi obie grupy były wiek, nasilenie objawów pozapiramidowych oraz osiągnięta dawka risperidonu. Chorzy, u których zdecydowano o odstawieniu leku, byli przeciętnie o 5 lat starsi ($t=2,3$, $p=0,04$), otrzymywali wyższe o około 0,5 mg dawki risperidonu ($t=3,5$, $p=0,001$) i występowały u nich bardziej nasilone objawy pozapiramidowe ($t=7,2$, $p=0,0001$). Lek odstawiono u 1 mężczyzny i 5 kobiet (różnica dotycząca rozkładu płci statystycznie nieistotna). Obie grupy nie różniły się też w zakresie początkowego nasilenia objawów zaburzeń zachowania ani zaawansowania otępienia.

Wśród chorych, u których kontynuowano leczenie (30 kobiet i 21 mężczyzn), u 25 osiągnięto ustąpienie objawów klinicznych przy korzystnym profilu objawów niepożądanych. Co ciekawe, średnia dawka risperidonu w grupie chorych, u których osiągnięto kontrolę zaburzeń zachowania ($0,75 \text{ mg} \pm 0,2$), była niższa od dawek w grupach pacjentów, u których odpowiedź na lek była częściowa ($1 \text{ mg} \pm 0,5$) lub żadna ($1,25 \pm 0,3$). Łącznie, po 4–6 tygodniach leczenia risperidonem, poprawę (co najmniej częściową) w zakresie nasilenia objawów zachowania odnotowano u 45 chorych (79%). Dane dotyczące skuteczności i średnich stosowanych dawek risperidonu w 4–6 tygodniu leczenia zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2

Wyniki leczenia po 4-6 tygodniach stosowania risperidonu

	Odpowiedź na leczenie*	Średnia dawka risperidonu (mg)	N	Odstąpienie standardowe
Grupa, w której odstawiono lek (N=6)	0	1,625	4	0,479
	1	1,250	2	0,354
	Razem	1,500	6	0,447
Grupa kontynuujących leczenie (N=51)	0	1,250	8	0,267
	1	0,972	18	0,469
	2	0,760	25	0,255
	Razem	0,912	51	0,333
Razem (N=57)	0	1,375	12	0,377
	1	1,000	20	0,459
	2	0,760	25	0,255
	Razem	0,974	57	0,427

*0 = brak reakcji, 1 = częściowy efekt, 2 = ustąpienie objawów

Po kolejnych 6–8 tygodniach dokonywano końcowej oceny skuteczności i tolerancji stosowanego leczenia. Dwóch chorych nie zgłosiło się na kontrolną wizytę (wykluczono ich z analizy skuteczności). U kolejnych 7 pacjentów zdecydowano ostatecznie o odstawieniu risperidonu, u 5 z powodu braku skuteczności, u 2 z powodu nasilenia objawów niepożądanych (w obu przypadkach zarówno objawy pozapiramidowe, jak i ortostatyczne spadki ciśnienia, prowadzące do upadków). Wśród chorych (N=42), których leczenie zdecydowano kontynuować, u 30 uzyskano całkowite ustąpienie objawów zaburzeń zachowania, u 11 ich znaczną redukcję, a u 1 brak efektu (w tym przypadku o kontynuacji leczenia zdecydowano po dokładnej analizie sytuacji klinicznej, uwzględniając prawdopodobne częściowe niestosowanie się do zaleceń lekarskich oraz brak objawów niepożądanych).

Spośród początkowo włączonych do analizy 55 chorych, 30 pacjentów (52,6%) oceniono jako doskonale reagujących na leczenie, u kolejnych 12 (21%) stwierdzono częściowe ustąpienie objawów, 13 przerwano leczenie przed upływem 10–14 tygodni (22,8%) z powodu braku skuteczności leku (9 chorych) lub nasilenia objawów niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia (4 chorych).

Do końcowej analizy skuteczności leczenia włączono 54 chorych (dla 48 dostępne dane w 10–14 tygodniu leczenia). Dwóch pacjentów wyłączono z powodu niezgłoszenia się w 4–6 tygodniu leczenia, jednego chorego z powodu prawdopodobnego niestosowania się do zaleceń lekarskich (non-compliance) i braku dobrze współpracującego opiekuna. Wyniki skuteczności prowadzonego leczenia w 10–14 tygodniu terapii obejmujące 48 chorych zestawiono w tabeli 3.

W wykonanej analizie wieloczynnikowej (ANOVA z poprawką Bonferroniego na równość wariancji) żadna ze zmiennych demograficznych, takich jak płeć, wiek, wykształcenie, ani psychopatologicznych, takich jak zaawansowanie otępienia czy początkowe nasilenie zaburzeń zachowania, nie pozwalały przewidzieć końcowej odpowiedzi na leczenie. Dobrymi predyktorami (w każdym przypadku $p \leq 0,001$) były natomiast wczesna odpowiedź na leczenie (zarówno jako zmiana wyniku w skali BEHAVE-AD, jak i ogólna, dokonana post hoc ocena wyniku leczenia w 4–6 tygodniu) oraz dawka leku i nasilenie objawów pozapiramidowych w 4–6 tygodniu leczenia. Obserwowano pozytywną korelację między zmiennymi oceniającymi wczesną odpowiedź na leczenie a końcowym, co najmniej częściowym ustąpieniem objawów, co odzwierciedla fakt, że spośród 30 chorych ocenionych ostatecznie jako dobrze reagujących na leczenie, aż u 25 poprawę osiągnięto w ciągu pierwszych 4–6 tygodni leczenia. Negatywną korelację stwierdzono natomiast między nasileniem objawów pozapiramidowych i, nieoczekiwanie, dawką risperidonu w pierwszych tygodniach leczenia a końcową odpowiedzią na leczenie. Im bardziej nasilone były objawy pozapiramidowe obserwowane wcześniej w przebiegu leczenia i im wyższe były stosowane dawki, a także szybsze tempo ich podnoszenia, tym szansa na korzystny efekt leczenia była mniejsza (korelacje wykazane metodą Pearsona odpowiednio dla nasilenia objawów niepożądanych $-0,56$, $p < 0,001$ i dla dawki risperidonu $-0,44$, $p < 0,001$). Skuteczne dawki risperidonu okazały się również istotnie niższe od tych, które stosowano u chorych z niezadowolającym efektem (średnia dawka u chorych z całkowitym ustąpieniem objawów $1 \pm 0,6$ mg, średnia dawka u chorych z efektem częściowym lub brakiem efektu leczniczego $1,6 \pm 0,6$; średnia różnica między grupami $0,6 \pm 0,2$ mg, $t = 2,9$, $p = 0,005$).

Zaobserwowano również związek między występowaniem objawów pozapiramido-

Tabela 3

Wyniki leczenia w 10–14 tygodniu

Objawy na leczenie*		CIĘK	MMSE	EDUC.04 wzrostach	BEHAV/ESAD wyniku 0	Maksymalna stosowana dawkę risperidonu	Wzrost objawów pozapiramidowych w 10–14 tygodniu
0 (N=4)	0-dzień	80,00	2,50	3,75	1,00	1,750	1,50
	Odchylenie standardowe	5,48	2,06	0,50	0,00	0,289	0,58
1 (N=14)	0-dzień	77,71	3,79	6,93	1,86	1,500	1,64
	Odchylenie standardowe	5,47	4,85	2,64	0,88	0,760	0,50
2 (N=30)	0-dzień	77,70	10,40	6,53	1,97	0,967	0,37
	Odchylenie standardowe	7,17	4,70	2,64	0,61	0,669	0,56
Razem (N=48)	0-dzień	77,90	10,40	6,42	1,88	1,466	0,83
	Odchylenie standardowe	6,51	4,20	2,63	0,70	0,727	0,81

*0 = brak reakcji, 1 = częściowy efekt, 2 = ustąpienie objawów

wych a wiekiem chorych. Im starsi byli chorzy poddawani leczeniu, tym wyższe było prawdopodobieństwo wczesnego wystąpienia objawów pozapiramidowych (współczynnik korelacji Pearsona 0,38, $p=0,005$). Analiza regresji liniowej z uwzględnieniem podziału według płci wykazała, że zjawisko to dotyczy tylko kobiet (standaryzowany

współczynnik $\hat{a}=0,56$, $p=0,002$; w grupie mężczyzn $\hat{a}=0,096$, $p=0,68$). Wykres rozrzutu zmiennych ilustrujący powyższe zjawisko przedstawiono na rysunku 1.

Dyskusja wyników

Mężczyźni

Rys. 1 Wykresy rozrzutu wiek (w latach) versus nasilenie objawów pozapiramidowych (w skali od 0 do 2). Linia ciągłą oznaczono obliczoną krzywą korelacji, liniami przerywanymi granice przedziału ufności (ustalonego a priori na 95%)

W retrospektywnej analizie skuteczności i tolerancji stosowania risperidonu w leczeniu zaburzeń zachowania w przebiegu choroby Alzheimera oceniono przebieg i wyniki standardowo prowadzonej terapii u 57 chorych. U ponad połowy leczonych pacjentów uzyskano całkowite ustąpienie objawów docelowych (zaburzenia zachowania) przy jednoczesnej dobrej tolerancji leczenia. U około 20% uzyskano częściowe ustąpienie objawów docelowych. Brak efektu leczniczego, definiowany jako niezadawalający wpływ na objawy docelowe lub zła tolerancja leku, dotyczył również około 20% chorych. Łącznie dobre lub bardzo dobre efekty leczenia uzyskano u ponad 75% chorych. Wynik ten jest porównywalny z rezultatami innych publikowanych otwartych prób lub retrospektywnych ocen na podstawie analizy dokumentacji medycznej [12, 7, 13, 14, 15]. W cytowanych badaniach odsetek dobrych i bardzo dobrych odpowiedzi klinicznych na zastosowanie risperidonu wahał się w granicach 55–93%. Lek był zwykle dobrze tolerowany, choć większość autorów zwracała uwagę na możliwość wystąpienia objawów pozapiramidowych, nawet przy jego niskich dawkach. Optymalna, dobrze tolerowana dawka wahała się w granicach 0,5–1 mg/dobę, a zatem podobnie jak w prezentowanej przez nas pracy.

Obserwowano również związek między dawką risperidonu a występowaniem i nasileniem objawów pozapiramidowych. Z wyników naszej analizy wynika, że

średnia optymalna dawka risperidonu w badanej grupie wyniosła około 1 mg/dobę, istnieje jednak liczna podgrupa chorych reagujących na dawkę 0,5 mg/dobę. Nieliczni, szczególnie wrażliwi pacjenci reagowali nasilonymi objawami pozapiramidowymi nawet przy dawce 0,5 mg/dobę, co sugeruje istnienie potrzeby wprowadzenia do leczenia postaci farmaceutycznej leku o niższym dawkowaniu. Występowanie innych niż pozapiramidowe objawów ubocznych było zjawiskiem marginalnym – najczęstsze wśród nich (podobnie jak w innych badaniach otwartych) to nadmierna senność (2 przypadki) i upadki (2 przypadki). Z wyników prezentowanej analizy wynika również, że wolne podnoszenie dawki połączone z pewnym „konserwatyzmem” w oczekiwaniach prowadzi do lepszej ogólnej tolerancji leczenia i mniejszej liczby objawów niepożądanych.

Wyniki badań otwartych zostały potwierdzone niedawno w dwóch dużych badaniach kontrolowanych. W pierwszym z nich porównywano risperidon z placebo [8], w drugim – z placebo i haloperidolem [16]. W badaniu grupy Katza (Risperidone Study Group) [8], które objęło 625 chorych (w tym 73% z rozpoznaniem choroby Alzheimera), korzystną odpowiedź na leczenie risperidonem uzyskano u 50% chorych w porównaniu z 33% pacjentów korzystnie reagujących na placebo (zwraca uwagę w tym badaniu bardzo wysoki odsetek odpowiedzi na placebo, a zatem prawdopodobne znaczenie czynników niespecyficznych w leczeniu zaburzeń zachowania u chorych otępiatych). Co istotne, w badaniu tym nie udało się wykazać przewagi risperidonu w dawce 0,5 mg/dobę nad placebo, co jest niezgodne z obserwacjami z naszego badania, a także innych badań otwartych. Optymalna dawka risperidonu w badaniu grupy Katza została określona na 1 mg/dobę.

W badaniu risperidon vs haloperidol vs placebo [16] wzięła udział niehomogenna grupa 325 chorych z różnego typu zespołami otępiennymi. Podobnie jak w badaniu Risperidone Study Group, odnotowano wysoki odsetek pozytywnych odpowiedzi na placebo. Risperidon w średniej dawce 1 mg/dobę okazał się skuteczniejszy od placebo w redukcji ciężkości i częstości występowania zaburzeń zachowania, szczególnie agresji. W porównaniu z haloperidolem w średniej dawce 1 mg/dobę nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności leków, risperidon był jednak wyraźnie lepiej tolerowany. Oba cytowane powyżej badania zostały przedłużone w formule otwartej w celu oceny długoterminowej tolerancji i utrzymywania się korzystnych efektów leczenia.

Wstępne wyniki badań potwierdzają skuteczność i dobrą tolerancję risperidonu w dawce dobowej 1 mg [17, 18]. Wydaje się, że dla pełnej oceny niezbędne są długoterminowe badania porównawcze risperidonu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń zachowania w przebiegu otępienia – dotyczy to szczególnie innych atypowych neuroleptyków, takich jak olanzapina czy quetiapina – a także sprawdzenie skuteczności i tolerancji łączenia risperidonu z inhibitorami acetylocholinesterazy. W prezentowanym badaniu część chorych otrzymywała takie kombinowane leczenie. W analizie wieloczynnikowej nie wykazano żadnych różnic w skuteczności leczenia pomiędzy grupą pacjentów leczonych monoterapią a pobierającymi oba leki. Dwa przypadki poważnych objawów niepożądanych (spadki ciśnienia połączone z upadkami) dotyczyły leczenia skojarzonego (jeden z donepezilem, jeden z riwastigminą), różnica jednak nie była istotna statystycznie. Nie obserwowano też różnic w nasile-

niu ani częstości występowania objawów pozapiramidowych. Takie wyniki leczenia skojarzonego sugerują jego względne bezpieczeństwo, nakazują jednak wyjątkową ostrożność w ocenie celowości jego stosowania.

Wnioski

1. Risperidon w niskich dawkach – 0,5–1 mg/dobę jest skuteczny w leczeniu ambulatoryjnym około 75% chorych z zaburzeniami zachowania w przebiegu choroby Alzheimera. U niektórych pacjentów korzystne mogą być nawet niższe dawki dobowe risperidonu niż stosowane obecnie.
2. U większości chorych odpowiedź kliniczną uzyskiwano w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Brak wczesnej dobrej odpowiedzi na stosowane leczenie był w naszym badaniu negatywnym predyktorem końcowej odpowiedzi na leczenie.
3. Brak odpowiedzi na niskie dawki leku (0,5–1 mg/dobę) często oznaczał również niesatysfakcjonującą reakcję kliniczną na dawki wyższe (brak poprawy w zakresie zaburzeń zachowania, objawy niepożądane). Może to oznaczać konieczność stosowania wolniejszego niż w opisywanej próbie podwyższania dawek w razie braku skuteczności lub niespecyficzny, niekorzystny efekt dawek wysokich w szczególnej grupie chorych.
4. Risperidon w dawkach 0,5–1 mg/dobę jest lekiem dobrze tolerowanym. Nasilone objawy pozapiramidowe występują względnie rzadko (ma je mniej niż 10% chorych) i w sposób istotny statystycznie zależą od dawki leku, a także od tempa jej osiągania. Dla dobrej tolerancji leku istotne wydaje się więc rozpoczynanie leczenia od niskich dawek i bardzo wolne ich podnoszenie w razie braku oczekiwanych efektów leczniczych.
5. Występowanie objawów pozapiramidowych koreluje również dodatnio z wiekiem chorych (im starsi pacjenci, tym wyższe ryzyko); w przedstawionej analizie zależność ta dotyczyła jednak jedynie kobiet, co może sugerować ich większą podatność na występowanie objawów pozapiramidowych.

Summary

Behavioural disturbances are common in the course of dementia in Alzheimer's disease (AD) and their treatment is usually difficult. Different pharmacological and non-pharmacological options are employed basing mainly on clinical experience, still the number of well-designed, controlled studies in the field is very small. Novel, atypical neuroleptics, including risperidone might potentially be one of these options, taking into account their good safety profile and clinical efficacy in closely related syndromes.

We present the results of a retrospective analysis of 57 outpatients with behavioural symptoms complicating AD treated with risperidone, either alone or in combination with one of the acetylcholinesterase inhibitor (AChEI; donepezil or rivastigmine).

Seventy five percent of patients treated responded to risperidone with the usual effective dose of 0.5-1 mg/day. The influence of risperidone treatment on behavioural symptomatology was irrespective to the use of AChEI and equally well safe in both groups.

The clinical response to the treatment was seen usually within first 2-3 weeks, those who did not respond early tended not to respond later on as well. Additionally, if not responding to low doses of risperidone (0.5-1 mg/day), patients usually did not respond to higher doses or could not tolerate them, mainly due to emerging extrapyramidal symptoms (EPS).

Low doses of risperidone were well tolerated, with the fraction of patients experiencing EPS not achieving 10%. EPS observed, were dose dependent and tended to appear if the dose acceleration was fast. We then recommend low doses of risperidone and its slow titration if needed.

Đlnd'čđcāi d'đc ēl=licē irđorlicē d'ālallic' ó reāoērnāđiúó āreūiúó n ālēliōlē d'đc ālelčic Rēuñōālēēldr. Đlnd'čđcāiúē rīrēč

Nāldēriēl

Irdorlic' d'ālallic' +rnn' d'i' āē' tnn' ó āreūiúó n ācrañčicē ālelčic Rēuñōālēēldr, r cō ēl=licē nā' cfi n āreūrēcē ndoāinn' ēc. Nōulnāōln niēuēi ilcīr=ēnlēuīr' adōd' d'r' cñnēlāiāricē, iōlicārtūcō yōōlēncāiinn' ē ālcīd' rñiinnū d'rēcē+iúō ēlnāiā d'ncōiōrdēreieāc=lnēiāi d'ālallic' ó yncō āreūiúó. Niādēliiūl ilēdiēld'ncēc, r ndlāc iōō plnd'čđcāi, 'āē' tnn', d'i'-ācācēiēō, rñd'rēōcīiūē nldr'lanč=lē-iē d'điādrēiē, mīāliūl lnēc d'đcī nū āi āicēriēl cō yōōlēncāiūē d'điōcēū d'āi=iúō 'āēlicē. Ā d'rāml d'đlānñrāēli d'đlnd'čđcāiūē rīrēč ēl=licē d'đlnd'čđcāiūē 57 āreūiúó n ācrañčicē irđorlicē d'ālallic' ā nī=licē ālelčic Rēuñōālēēldr. Ó 75% āreūiúō ēlēfdnnāi yōōlēncāi ēiñd'rēcđiāreī d'i' āē' tūcln' nēcđ'niēū, r d'đcēliiūl' nldāi' āiqr d'fāi' ērñū 0,5–1 ēā ā nōñc. Eēcīc=lēcē mālñ ir n'rēl ēl=licē mēl=rēn', eřc d'đrācēi, ā nī=licē d'ldāiūō 2–3 ilālēū, r mñōññācēl d'rēōcē ir ičcēēl āiçū ēlēfdnnār +rnn' iāçir=rē n'rēcl nēraūl yōōlēñū (n'rēcl d'āi=iūl nēcđ'niēū, ā.i. yēnnd'r' d'cđrēcāiūl) d'đc d'đcēliiēc āiēl āūñcēō āiç. Đlnd'čđcāi, d'đcēli' lēūē ā āiçrō 0,5–1 ēā ā nōñc oīd'iī d'ldlīnčēn' āreūiūēc. Yēnnd'r' d'cđrēcāiūl nēcđ'niēū n' n' c'lēūēc d'rēōcē ēc iāōñiācēcāreī d'điāriēl āalālic' d'đl'd'rđmī, r ync d'āi=iūl nēcđ'niēū mēl=rēcēnū ó iēiēi 10% āreūiúō. Ync nēcđ'niēū cřācñcēē m āiçū ēlēfdnnār, r n'rēcl m nēd'r' ēiñōlnd'rōcē. Āē' oīd'iīlē mēl'driniinnē ēlēfdnnār nōulnāliiūē, d'i'-ācācēiēō, 'āē' lnn' ir=rēi ēl=licē n' ičcēcō āiç ē i=liū ēlāēliiūl cō oālēc=licēl d'đc mñōññācē iēcārleūō ēl=liāiūō d'çō-ēūññiā. Ó +rnnē āreūiúō ēl=licēl d'đlnd'čđcāiūē nīd' ārēiñū n' cīācācñid'rēc rōlnēcēiōiēcīyñnld'rçū – (āiūld'çcē cēcē d'cāfññcāēcī). Il mēl=liū nōulnāliiūō d'rēcē=cē ēlcāō adōd' d'rēcē āreūiúō, ó ēiñd'ūō d'đcēli' ēn' niēuēi d'đlnd'čđcāi n' cīiūēc, ó ēiñd'ūō d'đcēli' ēiñū nīd' d'clīiūl ēl=licēl. Yñi ēiēlñ oēřçūārñū ir ālcīd' rñiinnū n'rēiāi nīō +rñc' d'đl'd'rđmīā, 'ōiñ', ilñiēliiūl, eřc ā nēō+r' ō eřcāiē ēiēācīcđiāriiūē nldr'đc, āē' d'rēiē iōliēc ilñāōiācēū āreūiēlēl cñnēlāiāric'.

Risperidon in Behandlung behavioraler Störungen bei Kranken mit Demenz in Alzheimer Krankheit: retrospektive Analyse

Zusammenfassung

Die behavioralen Störungen treten oft bei Kranken mit der Diagnose Alzheimer Krankheit auf und ihre Behandlung bereitet viele Schwierigkeiten. Es gibt nur wenige Forschungen zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher psychopharmakologischer Strategien bei diesen Kranken. Neue Neuroleptika, darunter auch Risperidon, sind eine potentiell attraktive therapeutische Option, besonders wenn man ihre kleinen Nebenwirkungen in Betracht zieht.

In der Arbeit wurde die retrospektive Analyse bei der Behandlung mit Risperidon bei 57 Kranken mit der Diagnose behaviorale Störungen im Verlauf der Alzheimer Krankheit besprochen. Bei 75% der Kranken kontrollierte das Medikament die auftretenden Symptome und die angewandte Dosis betrug 0.5 - 1 mg am Tag. Die klinische Antwort auf die Behandlung erzielte man normalerweise in den ersten 2 - 3 Behandlungswochen. Der Mangel an Reaktionen auf eine kleine Medikamentendosis bedeutete oft Erfolglosigkeit (unerwünschte Symptome, hauptsächlich außerpyramidale) bei der Anwendung einer höheren Dosis. Risperidon war bei der angewandten Dosis ein gut bekömmliches Medikament. Die außerpyramidalen Symptome mit der Intensität, die den Entzug des Medikaments begründete, beobachtete man bei ca. 10% der Kranken und sie waren von der Medikamentendosis abhängig. Für die gute Arzneimitteltoleranz

soll man die Behandlung mit kleiner Medikamentendosis beginnen und sie langsam erhöhen falls keine erwarteten Behandlungserfolge auftreten. Bei einem Teil der Kranken wurde die Behandlung mit Risperidon mit dem Inhibitor der Acetylcholinesterase verbunden. Es wurden keine besonderen Unterschiede zwischen den Krankengruppen bemerkt, bei denen man nur Risperidon angewandt hat und denen mit der verbundenen Behandlung. Es lässt vermuten, dass eine solche Verbindung sicher sein kann, aber wie im Falle jeder verbundenen Therapie sind für eine volle Beurteilung kontrollierte Forschungen notwendig.

**Le risperidone dans la thérapie du dispensaire des troubles du comportement
des malades souffrant de la démence au cours de la maladie d'Alzheimer
– analyse rétrospective**

Résumé

Les troubles du comportement se manifestent souvent chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et leur thérapie cause plusieurs difficultés. Il n'y a que peu de recherches estimant l'efficacité et la sûreté de différentes stratégies thérapeutiques psychopharmacologiques. Les neuroleptiques nouveaux, et surtout le risperidone, donnent des possibilités thérapeutiques intéressantes à cause de leur profil favorable quant à l'effet défavorable. Ce travail présente l'analyse rétrospective de la thérapie de risperidone de 57 malades avec le diagnostic des troubles du comportement dans la maladie d'Alzheimer. Chez la plupart de malades (75%) ce médicament contrôle les symptômes d'une manière très efficace, sa dose moyenne est de 0.5–1 mg par jour. La réponse clinique thérapeutique arrive d'habitude après 2–3 semaines de la thérapie, le manque de la réaction après les petites doses signifie aussi le manque d'effet après les doses plus élevées (et aussi la présence des symptômes indésirables, surtout extra pyramidales). Les doses de 0.5–1 mg par jour sont bien tolérées, seulement chez 10% de patients on observe les effets défavorables et ils dépendent de la dose et de la vitesse d'application. Pour la bonne tolérance il faut débiter par les petites doses et il faut les augmenter lentement dans la cas du manque des résultats thérapeutiques. Chez certains patients on combine la thérapie de risperidone avec le donepezil ou la rivastigmine. On ne note pas de différences importantes dans les groupes de malades traités seulement avec le risperidone et dans les groupes suivant la thérapie combinée. Ces résultats suggèrent la sûreté de la thérapie combinée, pourtant pour être sûr définitivement il faut encore continuer les recherches.

Piśmiennictwo

1. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, Hofman A. *Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study.* BMJ 1995; 310: 970–973.
2. Herbert LE, Scherr PA, Beckett LA, Albert MS, Pilgrim DM, Chown MJ, Funkenstein HH, Evans DA. *Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population* JAMA 1995; 273: 1354–1359.
3. Finkel S, Silva CE, Cohen G, Miller S, Sartorius M. *Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: A consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment.* Int. J. Geriatr. Psychiatry 1997; 12: 1060–1061.
4. Sweet RA, Nimgaonkar VL, Kamboh MI, Lopez OL, Zhang F, DeKosky ST. *Dopamine receptor genetic variation, psychosis and aggression in Alzheimer disease.* Arch. Neurol. 1998; 55: 1335–1400.
5. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. *Treatment of special populations with the atypical antipsychotics.* J. Clin. Psychiatry 1998; 59, suppl. 12: 46–52.
6. Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH. *Behavioural problems associated with dementia: the role of*

- newer antipsychotics*. *Drugs Aging* 1999; 14: 41–54.
7. Goldberg JR, Goldberg J. *Risperidone for dementia-related disturbed behavior in nursing home residents: a clinical experience*. *Int. Psychoger.* 1997; 9: 65–68.
 8. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. *Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial*. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60: 107–115.
 9. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, Milan SJ, Kadam DL, Sanger TM, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A & the HGEU Study Group. *Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57: 968–976.
 10. MacKnight C, Rojas-Fernandez C. *Quetiapine for sexually inappropriate behavior in dementia*. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48: 707.
 11. Juncos JL. *Management of psychotic aspects of Parkinson's disease*. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60, supl. 8: 42–53.
 12. Frenchman BI, Prince T. *Clinical experience with risperidone, haloperidol and thioridazine for dementia-associated behavioral disturbances*. *Int. Psychogeriatr.* 1997; 9: 431–435.
 13. Herrmann N, Rivard MF, Flynn M, Ward C, Rabheru K, Campbell B. *Risperidone for the treatment of behavioral disturbances in dementia: a case series*. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci* 1998; 10: 220–223.
 14. Lavretsky H, Sultzer D. *A structured trial of risperidone for the treatment of agitation in dementia*. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 1998; 6: 127–135.
 15. Irizarry MC, Ghaemi SN, Lee-Cherry ER, Gomez-Isla T, Binetti G, Hyman BT, Growdon JH. *Risperidone treatment of behavioral disturbances in outpatients with dementia*. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci* 1999; 11: 336–342.
 16. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA. *A randomized trial of risperidone, placebo and haloperidol for behavioral symptoms of dementia*. *Neurol.* 1999; 53: 946–955.
 17. Bhana N, Spencer CM. *Risperidone: a review of its use in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia*. *Drugs Aging* 2000; 16: 451–471.
 18. De Deyn PP, Katz IR. *Control of aggression and agitation in patients with dementia: efficacy and safety of risperidone*. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2000; 15: 14–23.

Otrzymano: 21.11.2000

Zrecenzowano: 02.01. 2001

Przyjęto do druku: 20.02.2001

Adres: Tomasz M. Sobów
I Klinika Psychiatryczna
Akademia Medyczna
92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka

