

Leki przeciwdrgawkowe w leczeniu pobudzenia i zachowań agresywnych w przebiegu otępienia

Anticonvulsants as possible treatment for agitation and aggression in patients with dementia

Leszek Bidzan^{1,2}

¹ Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Instytut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Pomorski w Słupsku

Streszczenie

Znaczna część osób z otępieniem prezentuje pobudzenie i zachowania agresywne. Praca omawia korzyści i ograniczenia w stosowaniu leków p. drgawkowych takich jak karbamazepina, okskarbazepina, kwas walproinowy, lamotrygina, gabapentyna i topiramad jako potencjalną opcję leczenia pobudzenia i agresji w przebiegu otępienia. Najwięcej pozytywnych danych przemawia za karbamazepiną, jednak szereg możliwych interakcji farmakokinetycznych ogranicza jej zastosowanie. W chwili obecnej brak jest wystarczającej ilości wiarygodnych danych potwierdzających zasadność stosowania leków p. drgawkowych u osób otępiiałych. Leki te nie są rekomendowane w leczeniu pobudzenia i zachowań agresywnych w przebiegu otępienia. *Geriatrics 2024;18:240-248. doi: 10.53139/G.20241823*

Słowa kluczowe: leki przeciwdrgawkowe, pobudzenie, otępienie

Abstract

Significant number of people with dementia experience agitation and aggression. This article focuses on benefits and limitations of anticonvulsants such as carbamazepine, oxcarbazepine, valproate, lamotrigine, gabapentin and topiramate as possible treatment options for agitation and aggression in patients with dementia. Most positive data are available for carbamazepine, however, pharmacokinetic interactions limit its use. So far, data of using anticonvulsants in demented patients with agitation are not convincing. And now anticonvulsants are not recommended to be used as pharmacological treatments for agitation and aggression in patients with dementia. *Geriatrics 2024;18:240-248. doi: 10.53139/G.20241823*

Keywords: Anticonvulsants, agitation, dementia

Wprawdzie zaburzenia funkcji poznawczych stanowią o istocie klinicznej otępienia, jednak w jego przebiegu notuje się szereg innych objawów psychopatologicznych [1]. Objawy pozapoznawcze, nazywane również objawami neuropsychiatrycznymi są często przyczyną wyraźnego pogorszenia funkcjonowania pacjenta stając się bezpośrednią przyczyną umieszczenia w placówce opiekuńczej [2]. Problemem stają się zwłaszcza zachowania agresywne i impulsywne, które są stosunkowo częste wśród osób z otępieniem [3,4]. Zwykle mają one tendencję do nasilania się w miarę postępu procesów otępiennych, chociaż niejednokrotnie ujawniają się już na początku choroby [5].

Pobudzenie, często połączone z zachowaniem agresywnym i impulsywnym obserwuje się u blisko 2/3 pacjentów z otępieniem [3]. Postać etiologiczna otępienia jak się zdaje może mieć wpływ na częstość występowania tego rodzaju zachowań [6]. Istotne znaczenie ma umiejscowienie zmian zwyrodnieniowych w mózgowiu. Szczególnie zajęcie płatów czołowych, w tym zwłaszcza obszarów oczodołowych i przedniego zakrętu obręczy będzie się wiązać z nasileniem zachowań impulsywnych [7]. Występują one częściej np. w tzw. czołowym wariantcie choroby Alzheimera, co koreluje z większą ilością splotków neurofibrylarnych, a więc z większym nasileniem zmian zwyrodnieniowych [7,8]. Zmiany

histochemiczne białek tau są charakterystyczne dla otępień czołowych, w przebiegu których często dochodzi do zachowań impulsywnych i agresywnych [9,10].

Z uwagi na szereg negatywnych konsekwencji jakie wiążą się z zachowaniami impulsywnymi podejmuje się próby ich leczenia. W pierwszym rzędzie należy zastosować strategie behawioralne, które dość często przynoszą bardzo dobry skutek. W części przypadków konieczna będzie jednak farmakoterapia. Obecnie dominuje pogląd, że podstawową grupą leków przy pobudzeniu w przebiegu otępienia, szczególnie z towarzyszącymi formami zachowań agresywnych, są leki p. psychotyczne. Jednak z różnych powodów stosowanie tej grupy leków może wiązać się z istotnymi ograniczeniami. Zdaniem części autorów alternatywnym postępowaniem w stosunku do leków p. psychotycznych może być zastosowanie leków przeciwdrgawkowych [11].

Zastosowanie leków p. drgawkowych w leczeniu zaburzeń psychicznych ma długą i dobrze udokumentowaną tradycję. Również obecnie z powodzeniem są stosowane w terapii szeregu objawów psychopatologicznych w młodszych grupach wiekowych. Dotyczy to zarówno środków od dawna stosowanych, jak np. karbamazepina i kwas walproinowy jak i preparatów stosunkowo nowszych (lamotrygina, gabapentyna). Preparaty te były i są nadal stosowane w leczeniu pobudzenia, zwłaszcza z towarzyszącą agresją w przebiegu otępień [12]. Ocena ich skuteczności jak i bezpieczeństwa nie jest jednak jednoznaczna. Co dość znamienne po pierwszych optymistycznych doniesieniach mówiących o ich skuteczności, bliższa analiza ich działania poddawała w wątpliwość skuteczność, a przy tym niejednokrotnie wskazywała na niewłaściwą ich tolerancję.

Karbamazepina

Udokumentowane próby stosowania karbamazepiny celem redukcji zachowań impulsywnych u osób z otępieniem sięgają drugiej połowy XX wieku. W roku 1975 opublikowano pierwsze opisy kazuistyczne, w których zwrócono uwagę na pozytywne działanie tego leku. W kolejnych latach ukazało się kilka dalszych doniesień podtrzymujących, jak się mogło wydawać, pozytywną opinię o skuteczności karbamazepiny w redukcji pobudzenia u pacjentów otępiątych [13]. W kolejnej publikacji, tym razem opartej na ocenie otwartej próby stosowania karbamazepiny u ośmiu osób z organicznym uszkodzeniem mózgowia przejawiających zachowania agresywne wykazano znaczące zmniejszenie liczby incydentów z agresją czynną u wszystkich badanych.

Dodatkowo istotny był fakt zastosowania karbamazepiny w następstwie braku skuteczności wcześniejszej kuracji neuroleptycznej [14]. Trzeba jednak w tym wypadku zwrócić uwagę, że nie wszyscy z poddanych obserwacji wykazywali objawy otępienne. Natomiast w pracy Gleasona i Schneidera (1990) uwzględniono wyłącznie osoby z rozpoznaniem choroby Alzheimera, u których również wcześniejsze leczenie neuroleptyczne nie przyniosło poprawy w odniesieniu do pobudzenia. U przynajmniej pięciu badanych (z dziewięciu włączonych do obserwacji) uzyskano wyraźną poprawę [15]. Uzyskane w poprzednich badaniach wyniki dodatkowo potwierdzono w kolejnym badaniu przeprowadzonym na większej liczbie pacjentów z nasiloną chorobą Alzheimera (n = 15). Wcześniej osoby te były leczone bez powodzenia lekami p. psychotycznymi. Ocena nasilenia objawów psychopatologicznych w ocenie skalą BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) wykazała istotną statystycznie poprawę [16].

Ocenie skuteczności karbamazepiny poświęcono kilka badań randomizowanych z kontrolą placebo (tzw. RCTs – *Randomized controlled clinical trials*). W chronologicznie pierwszym z nich opartym jednak na niewielkiej grupie badanych (n = 19) stosowanie karbamazepiny w dawce od 100 do 300 mg na dobę przez okres czterech tygodni nie miało widocznego wpływu na nasilenie objawów pobudzenia w przebiegu otępienia. Ponadto odnotowano pewne pogorszenie funkcjonowania poznawczego w badanej grupie [18]. W kolejnym badaniu wprawdzie nierandomizowanym, ale kontrolowanym placebo ocenie poddano 25 pacjentów przejawiających werbalną lub fizyczną agresję, uzyskując znacząco lepsze wyniki w grupie leczonych aktywnym preparatem. W tym wypadku dawkę karbamazepiny ustalano w oparciu o poziom leku w surowicy, za pożądaną przyjmując przedział od 5 do 8 mikrogramów w mililitrze [18]. Jednym z najważniejszych badań wskazujących na skuteczność karbamazepiny było badanie Tariota i wsp. opublikowane w 1998 roku. Sześciotygodniowe stosowanie karbamazepiny w dawce do 300 mg (dawkę stopniowo zwiększano, począwszy od początkowej 100 mg, kontrolując poziom leku w surowicy) przyniosło istotną statystycznie poprawę w ocenie skalami BPRS oraz CGI-C (*Clinical Global Impression: Change*). Nie obserwowano pogorszenia funkcjonowania poznawczego. Badanie było randomizowane i kontrolowane placebo [19].

Przy stosowaniu karbamazepiny należy liczyć się z dość często występującymi objawami ubocznymi,

do których można zaliczyć biegunkę, wzmózoną senność oraz zawroty głowy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Znacznie groźniejsza jest możliwość wystąpienia poważnych reakcji skórnych (zespołu Stevensa – Jahnsona i toksycznej epidermalnej nekrozy), zwłaszcza u pacjentów z allelem HLA-B 1502. Według części rekomendacji dotyczących stosowania karbamazepiny przed jej włączeniem należy wykonać badanie genetyczne na obecność HLA-B 1502, dotyczy to przede wszystkim populacji azjatyckich [21]. Do listy potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem karbamazepiny należy jeszcze dodać obniżenie poziomu sodu i możliwość wywołania leukopenii [21]. Należy podkreślić istotne znaczenie kontroli morfologii, ponieważ zawsze istnieje ryzyko wywołania agranulocytozy, szczególnie jako efekt interakcji, w tym interakcji z niektórymi lekami p. psychotycznymi, a zwłaszcza z klozapiną [16].

Podsumowując można stwierdzić, że pomimo danych wskazujących na korzystne działanie karbamazepiny w leczeniu pobudzenia z towarzyszącą agresją u osób otepiatych możliwość jej zastosowania jest ograniczona. Trzeba bowiem wziąć pod uwagę, że ryzyko wystąpienia objawów nietolerancji jest wyraźnie wyższe u osób starszych. [22]. Również w tej grupie wiekowej trzeba się liczyć z większym zagrożeniem wystąpieniem interakcji z uwagi na częstą współchorobowość.

Okskarbazepina

Okskarbazepina, analog ketonowy karbamazepiny, wzbudza zainteresowanie z uwagi na sugerowaną lepszą tolerancję w porównaniu do związku macierzystego. Problem z jej właściwą oceną w leczeniu zachowań agresywnych u osób z zaburzeniami otepiennymi stanowi brak odpowiedniej liczby prawidłowo przeprowadzonych badań. Zasadniczo można powołać się na zaledwie jedno badanie. Badanie to było randomizowane z kontrolą placebo i dotyczyło osób z otepieniem typu Alzheimera oraz naczyniopochodnym oraz postaciami mieszanymi prezentującymi pobudzenie i zachowania agresywne. Do badania włączono 103 osoby przebywające w placówkach opiekuńczych. Porównanie osób przyjmujących preparat czynny (okskarbazepinę) z grupą kontrolną (placebo) w okresie ośmiotygodniowej obserwacji nie wykazało istotnych statystycznie różnic w wynikach stosowanych narzędzi oceny stanu psychicznego (NPI – Neuropsychiatric Inventory, BARS – Brief Agitation Rating Scale). Jedynie zaobserwowano pewną tendencję, nie potwierdzoną jednak statystycznie

do lepszej odpowiedzi terapeutycznej w grupie stosującej okskarbazepinę w odniesieniu do skali BARS [23].

Oprócz braku badań dotyczących jej skuteczności pojawiły się pewne zastrzeżenia w stosunku do jej tolerancji u leczonych osób. Mianowicie w badaniu pacjentów z napadami padaczkowymi wskazano na zwiększone ryzyko wywołania hiponatremii. Warto przy tym odnotować jest to, że ryzyko hiponatremii było większe u osób starszych [24].

Kwas walproinowy

Kwas walproinowy jest drugim obok karbamazepiny środkiem, któremu poświęcono najwięcej uwagi w leczeniu zachowań agresywnych w przebiegu otepień. Pierwsze doniesienia były opisami pojedynczych przypadków klinicznych. Przykładowo Mellow i wsp (1993) opisali czterech pacjentów otrzymujących kwas walproinowy w okresie od jednego do trzech miesięcy. U dwóch z leczonych uzyskano znaczną poprawę, natomiast trzecia osoba prezentowała poprawę przejściową [25]. Podobne pozytywne wyniki polegające na istotnej redukcji zachowań impulsywnych i agresywnych u większości leczonych kwasem walproinowym uzyskano w kolejnych badaniach otwartych, w których miarą oceny był wynik w skali CGI-C. Należy jednak podkreślić, że każde z nich oparte było na niewielkiej grupie leczonych (od 10 do 13 osób) [26-28]. Dodatkowym dowodem mogącym wskazywać na pozytywne działanie kwasu walproinowego były próby jego stosowania w terapii skojarzonej z lekami p. psychotycznymi. W badaniu Narayana i Nelsona (1997) zauważono, że o ile stosowanie kwasu walproinowego w monoterapii przyniosło poprawę u około połowy leczonych, to w połączeniu z neuroleptykiem skuteczność wyraźnie wzrastała. Ocena podobnie jak w powyżej przytoczonych badaniach oparta była na skali CGIC. Również i to badanie oparte było na relatywnie małej grupie badanych, co niewątpliwie mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki [29].

Wśród prac poświęconych ocenie skuteczności kwasu walproinowego uwagę zwraca badanie Forester i wsp (2007), w którym zwrócono uwagę na różne formy zachowań impulsywnych, wyróżniając fizyczną i werbalną agresję oraz pobudzenie tak fizyczne jak i werbalne. Takie zróżnicowanie wydaje się mieć istotne znaczenie dla właściwej oceny zachowań impulsywnych, które w znacznej części badań traktowane były jako jeden problem. W omawianym badaniu odnotowano zróżnicowaną odpowiedź terapeutyczną w zależności od

wyróżnionej kategorii zachowań impulsywnych, dotyczyło to zarówno monoterapii kwasem walproinowym jak i terapii skojarzonej z lekami p. psychotycznymi II generacji [30].

W przeciwieństwie do badań otwartych próby kliniczne oparte na randomizacji z kontrolą placebo nie przyniosły już tak obiecujących wyników. Przeprowadzono przynajmniej pięć tego rodzaju badań opartych na ocenie stanu psychicznego skalą BPSD, w których stosowano kwas walproinowy w monoterapii. Trzy ze wspomnianych badań nie potwierdziły skuteczności kwasu walproinowego w globalnej ocenie skalą BPSD [31-33]. Również w odniesieniu bezpośrednio do prezentowanej przez badanych agresji nie odnotowano skuteczności terapeutycznej w trzech z badań [32,34,35], natomiast w czwartym z nich stwierdzono pogorszenie stanu psychicznego [31]. Dodatkowym potwierdzeniem negatywnych wyników uzyskanych w powyższych badaniach była metaanaliza dokonana przez Lonergana i Luxenberga (2009) [36]. Ujawniła ona ponadto większą częstość szeregu objawów ubocznych w grupie otrzymującej preparat czynny w odniesieniu do grupy placebo. Do najczęstszych należały: sedacja, zaburzenia gastryczne, infekcje przewodu moczowego i trombocytopenia [36]. W innych jeszcze opracowaniach wskazuje się na zwiększone ryzyko upadków wskutek nasilonej polekowej senności oraz zaburzeń równowagi [37].

W nowszych opracowaniach dotyczących zastosowania kwasu walproinowego w zespołach otępiennych, które ukazały się w ciągu ostatnich lat autorzy wskazują na brak dowodów potwierdzających jego skuteczność w odniesieniu do zachowań impulsywnych i agresywnych. Ponadto podkreśla się wyraźnie zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych [38].

Niewyjaśnionym problemem wydaje się postulowany w niektórych badaniach negatywny wpływ stosowania kwasu walproinowego na objętość mózgowia [39]. Z drugiej jednak strony istnieją też doniesienia sugerujące znaczenie kwasu walproinowego w spowalnianiu progresji objawów choroby Alzheimera [40]. Powyższemu twierdzeniu zdają się jednak przeczyć badania Liu i Wang (2020), w którym nie uwidoczono różnic w ocenie funkcji poznawczych pomiędzy osobami otrzymującymi placebo i kwas walproinowy [41]. Faktem jednak jest, że ocena była oparta na wynikach skali MMSE (*Mini-Mental Status Exam*), której znaczenie dla monitorowania zmian w zakresie funkcji poznawczych jest co najmniej wątpliwe.

Lamotrigina

Lamotrigina została wprowadzona do lecznictwa później w porównaniu do karbamazepiny i kwasu walproinowego, obecnie jest jednak często stosowana w leczeniu szeregu zaburzeń psychopatologicznych. Była również stosowana w próbach leczenia zachowań agresywnych i pobudzenia u osób otępiących. Jedną z pierwszych publikacji wskazującą na zdecydowaną poprawę po zastosowaniu lamotriginy u pacjenta z otępieniem czołowym ukazała się w roku 2000 [42]. W kolejnych latach ukazywały się opisy kliniczne prób jej stosowania w zachowaniach agresywnych i impulsywnych. Zastosowanie leku u 46 pacjentów z otępieniem przyniosło poprawę u znacznej ich większości (42 osoby) w ocenie skalą CGI [43; 44]. W opisie innej serii przypadków ocenianych skalą YMRS (*Young Mania Rating Scale*) również uzyskano poprawę [45]. Nie wszystkie jednak opublikowane próby stosowania lamotriginy przyniosły zadowalający efekt kliniczny. Przykładowo w badaniu Tekin i wsp. (1998) wprawdzie odnotowano korzystną zmianę w odniesieniu do objawów depresyjnych, ale nie uwidoczono wpływu leczenia na inne elementy stanu psychicznego, w tym pobudzenie [46].

Podjęto próby łącznego stosowania lamotriginy z innymi lekami. Przykładem może być otwarte badanie Suzuki i wsp. (2015), w którym połączono lamotryginę z risperidonem lub diazepamem w grupie hospitalizowanych 40 pacjentów z nasiloną postacią choroby Alzheimera. Szesnastotygodniowe badanie dowiodło, że dołączenie do leczenia lamotriginy wiązało się z możliwością zastosowania niższych dawek risperidonu lub diazepanu [47].

Skuteczność lamotriginy wydaje się być uwodniona w odniesieniu do leczenia zaburzeń nastroju, natomiast w przypadku zaburzeń zachowania w przebiegu otępienia dotychczasowe dane są zbyt skąpe, aby pozwalały na formułowanie jednoznacznych opinii [48].

Gabapentyna

Podobnie jak to ma miejsce w odniesieniu do lamotriginy **również** działanie gabapentyny w redukowaniu zachowań impulsywnych i agresywnych w przebiegu otępień jest niedostatecznie udokumentowane. Jednym z pierwszych opublikowanych opisów było jej zastosowanie w przebiegu otępienia naczyniopochodnego. Uzyskano znaczącą redukcję pobudzenia, niewłaściwych zachowań seksualnych i labilności emocjonalnej [49]. W innych doniesieniach, które również stanowiły opisy pojedynczych przypadków klinicznych noto-

wano pozytywne działanie gabapentyny zarówno przy pobudzeniu w przebiegu otępienia typu Alzheimera jak i naczyniopochodnym. Nie zaobserwowano natomiast pozytywnej reakcji w odniesieniu do choroby rozsianych ciało Leviego [49-52]. Zastosowaniu gabapentyny w chorobie Alzheimera poświęcono opracowanie, w którym przedstawiono serię trzech przypadków z tą postacią otępienia i jednego z otępieniem mieszanym. Ocena dokonana w oparciu o skalę OASS (*Overt Agitation Severity Scale*) wskazała na pozytywną reakcję po zastosowaniu gabapentyny w dawce dobowej od 300 do 2400 mg [53]. Innym z badań wartych odnotowania w związku z zastosowaniem gabapentyny jest otwarta, piętnastomiesięczna próba jej stosowania u 20 osób z otępieniem typu Alzheimera wykazujących istotne zaburzenia zachowania. Dodatkowo osoby te były obciążone szeregiem chorób towarzyszących. Stosowanie gabapentyny spowodowało istotną redukcję zachowań impulsywnych i innych stanowiących obciążenie dla osób sprawujących opiekę. Metodą pomiaru w tym przypadku była skala NPI [54]. Podobnie w innym otwartym (niekontrolowanym) badaniu, opartym na ocenie skalą NPI, uznano gabapentynę za skuteczną w odniesieniu do agresji, lęku, apatii i zaburzeń snu [54]. Natomiast w badaniu Herrmann i wsp. (2000) opartym na ocenie 12 pacjentów nie potwierdzono skuteczności gabapentyny. Badanie to podobnie jak i poprzednie miało charakter otwarty [55]. Faktem jednak jest, że w badaniu tym poddano łącznej obserwacji różne etiologicznie postacie otępień, w tym o odmiennym podłożu histopatologicznym. W dotychczasowych doniesieniach autorzy zgodnie wskazywali na dobrą tolerancję gabapentyny. Najczęstszym notowanym objawem niepożądanym była sedacja [56].

Brak badań opartych na większych liczebnościach, a nade wszystko badań kontrolowanych placebo, randomizowanych nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących możliwości stosowania gabapentyny w stanach pobudzenia i agresji w przebiegu otępień [22].

Topiramát

Topiramát jest kolejnym lekiem z grupy p. drgawkowych, w którym upatruje się potencjalnie korzystnego działania w stanach agresji w przebiegu otępień. W 2003 roku Fhager i wsp. ocenili efektywność topiramatu u 15 osób z otępieniem przejawiających nasilone zachowania agresywne, u których stosowane leczenie neuroleptyczne było nieskuteczne. Zarówno zastoso-

wanie leku w monoterapii jak i w połączeniu z lekami p. psychotycznymi przyniosło istotną poprawę [57]. Należy podkreślić, że metodą pomiaru była skala CMAI (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*) [57]. W przeciwieństwie do niektórych z powyżej przedstawianych leków p. drgawkowych topiramát doczekał się oceny w badaniu randomizowanym, kontrolowanym placebo. Do badania włączono 48 osób z rozpoznaną chorobą Alzheimera, które otrzymywały topiramát (25-50 mg/dobę) lub risperidon (1,9 mg/dobę). W oparciu o ocenę skalami NPI i CMAI stwierdzono poprawę. Przy czym nie było istotnych różnic pomiędzy grupami leczonymi topiramatem i risperidone[m] [58].

Problemem, który trzeba wziąć pod uwagę omawiając potencjalne możliwości stosowania topiramatu, jest jego możliwy negatywny wpływ na funkcje poznawcze. W jednym z opublikowanych opisów klinicznych przedstawiono pacjenta, u którego stosowanie topiramatu w dawce 200 mg/dobę mogło spowodować na tyle głębokie upośledzenie poznawcze, że osiągnęło one poziom demencji. Zaburzenia te ustąpiły po odstawieniu leczenia [59]. Ponadto obniżenie sprawności poznawczej notowano w młodszych wiekowo grupach pacjentów leczonych z powodu napadów padaczkowych [60].

Omowienie

Miarodajna ocena skuteczności leków p. drgawkowych w oddziaływaniu na zachowania agresywne w przebiegu otępień jest trudna z uwagi na niewielką liczbę lub zupełny brak, w odniesieniu do części leków, badań o odpowiedniej wiarygodności naukowej. Z leków p. drgawkowych stosunkowo najlepiej udokumentowana skuteczność terapeutyczna dotyczy karbamazepiny. Jednak i w odniesieniu do tego leku istnieją poważne ograniczenia związane z bezpieczeństwem jego stosowania. Przede wszystkim należy brać pod uwagę możliwe poważne konsekwencje wynikające z licznych, związanych z tym lekiem interakcji. Obecnie przeważa opinia, że karbamazepina nie powinna być rekomendowana w rutynowym leczeniu objawów zachowania agresywnego u pacjentów z otępieniem [61]. Pomimo początkowych, dość licznych doniesień wskazujących na dobrą efektywność kwasu walproinowego, dalsze badania oparte na randomizacji z kontrolą placebo nie potwierdziły ostatecznie jego skuteczności [56,61]. Podobnie w odniesieniu do okskarbazepiny badanie kontrolowane nie potwierdziło wcześniejszych, zachęcających wyników jej stosowania [23]. Z kolei z użyciem gabapentyny w ogóle nie przeprowadzono

badan kontrolowanych. Stosowanie topiramatu z kolei wzbudza obawy z uwagi na postulowany negatywny wpływ na funkcje poznawcze [59]. Bardziej wiążąca ocena dotycząca lamotriginy wydaje się wymagać jeszcze dalszych badań kontrolowanych. W kilku otwartych obserwacja potwierdzono jej skuteczność w odniesieniu do pobudzenia, agresji oraz zaburzeń nastroju. Jedynie w odniesieniu do tej ostatniej kategorii zaburzeń skuteczność lamotriginy można uznać za potwierdzoną [62]. Związkowi leków p. drgawkowych z wpływem na regulację nastroju w aspekcie ich potencjalnego działania na objawy agresji warto poświęcić nieco miejsca. Przede wszystkim trzeba zwrócić uwagę, że zachowania agresywne mają złożoną i wieloczynnikową naturę. Przynajmniej pewna część zachowań impulsywnych i agresywnych może wynikać z zaburzeń nastroju. Taki związek został potwierdzony w innych badaniach [64]. Nie jest wobec tego niczym zaskakującym, że w tego typu sytuacjach wpływ leków p. drgawkowych na stabilizację nastroju pośrednio ma związek z redukcją zachowań impulsywnych.

Kolejnym problemem, który ma podstawowe znaczenie dla właściwej oceny wyników badań poświęconych ocenie leków p. drgawkowych jest zdefiniowanie samego pojęcia agitacji oraz agresji i miarodajne oszacowanie ich nasilenia. Od dość dawna toczy się dyskusja na temat właściwego określenia oraz zróżnicowania tych dwóch pojęć [64]. W cytowanych powyżej pracach autorzy niejednokrotnie utożsamiali pojęcie pobudzenia z zachowaniem agresywnym. Nie jest to właściwe, ale faktem pozostaje, że w warunkach klinicznych tego rodzaju zachowania niejednokrotnie są trudne do właściwego zakwalifikowania. Również w odniesieniu do samej agresji trzeba pamiętać o jej różnych formach, jak np. agresja werbalna lub fizyczna. Efekt terapeutyczny może być zatem odmienny w zależności od formy prezentowanej agresji. Jako przykład można przedstawić powyżej cytowane badanie Forester i wsp (2007), gdzie efekt terapeutyczny uzależniony był od postaci zachowania agresywnego [30].

Metodą pozwalającą rozwiązać problem mało precyzyjnego określenia badanych zagadnień jest stosowanie odpowiednich narzędzi pomiaru. Przegląd badań poświęconych zastosowaniu leków p. drgawkowych w leczeniu zachowań impulsywnych i agresywnych uwidacznia jak różnymi narzędziami pomiaru badanych zjawisk posługiwano się. W wielu badaniach w ogóle

nie używano specyficznych narzędzi oceny przeznaczonych do monitorowania zachowań impulsywnych i agresywnych. Przykładowo skale CGIC albo BPSD są narzędziami przeznaczonymi jedynie do ogólnej oceny stanu psychicznego [5].

Bardziej specyficzne skale badające objawy tzw. neuropsychiatryczne (rozumiane jako towarzyszące organicznym procesom mózgowym), np. NPI, a zwłaszcza skalę CMAI, która kategoryzuje poszczególne postacie zachowań agresywnych zaczęto stosować stosunkowo późno. Być może jest to też przyczyną tego, że wcześniejsze doniesienia optymistycznie oceniające zastosowanie leków p. drgawkowych nie zostały w większości potwierdzone późniejszymi badaniami.

W chwili obecnej żaden z leków p. drgawkowych nie jest rekomendowany do stosowania w stanach agresji i pobudzenia w przebiegu zaburzeń otępiennych. Zgodnie z wytycznymi European Academy of Neurology (EAN) zachowania impulsywne i agresywne u osób z otępieniem w przypadku nieskutecznego zastosowania metod pozabiologicznych powinny być leczone atypowymi lekami p. psychotycznymi. Przy czym terapia powinna być przerwana bezpośrednio po ustąpieniu objawów pobudzenia/agresji lub w przypadku pojawienia się objawów ubocznych [65]. Nie oznacza to jednak definitywnej rezygnacji z prób stosowania leków p. drgawkowych w stanach pobudzenia u osób z otępieniem. Wydaje się, że problem polega na precyzyjnym określeniu wskazań do stosowania, przynajmniej niektórych ze środków. Wydaje się, że obiecujące może być bliższe poznanie wzajemnych związków zaburzeń nastroju i zachowań impulsywnych. W takim wypadku stosowanie leków o względnie dobrej tolerancji może mieć uzasadnienie.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego, Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Srebrniki 17, 80-282 Gdańsk

☎ (+48 58) 344 60 85

✉ leszekbidzan@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. VI, LJ, AE, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia *Am J Psychiatry*. 2016;173(5):543-6.
2. Kongpakwattana K, Sawangjit R, Tawankanjanachot I, et al. Pharmacological treatments for alleviating agitation in dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84: 1445–56.
3. Ringman JM, Schneider L. Treatment options for agitation in dementia. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21:30.
4. C, M, Filomena FD, et al. Agitation and Dementia: Prevention and Treatment Strategies in Acute and Chronic Conditions. *Front. Neurol*. 2021;12.
5. Amann B, Pantel J, Grunze H, et al. Anticonvulsants in the treatment of aggression in the demented elderly: an update. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2009;5:14. Published online 2009 Jun 16.
6. Senanaronga V, Cummings JL, Fairbanks L, et al. Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;17:14-20.
7. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2001;49:355-61.
8. Esteban De Antonio E, López-Álvarez J, Rábano A, et al. Pathological correlations of neuropsychiatric symptoms in institutionalized people with dementia. *J Alzheimer's Dis*. 2020;78:1731-41.
9. Gotovac K, Nikolac Perković M, Pivac N, Borovečki F. Biomarkers of aggression in dementia. *Prog Neuro Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2016;69:125-30.
10. Ghetti B, Oblak AL, Boeve BF, et al. Invited review: frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41:24-46.
11. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl. 2):5-20.
12. Carnahan RM, Saliba D. MD. Anticonvulsant use in persons living with dementia: When is it justified? *J Am Geriatr Soc*. 2023;71:15-17.
13. Essa M. Carbamazepine in dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6:234-6.
14. Patterson JF. Carbamazepine for assaultive patients with organic brain disease. *Psychosomatics*. 1987;28:579-81
15. Gleason RP, Schneider LS. Carbamazepine treatment of agitation in Alzheimer's outpatients refractory to neuroleptics. *J Clin Psychiatry*. 1990;51:115-8.
16. Lemke MR. Effect of carbamazepine on agitation in Alzheimer's inpatients refractory to neuroleptics. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:354-7.
17. Chambers CA, Bain J, Roshottom R, et al. Carbamazepine in senile dementia and overactivity: a placebo, controlled double-blind trial. *IRCS Med Sci*. 1982;10:505-6.
18. Tariot PN, Erb R, Leibovici A, et al. Carbamazepine treatment of agitation in nursing home patients with dementia: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42:1160-6.
19. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry*. 1998;155:54-61.
20. US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: Dangerous or even fatal skin reactions – carbamazepine (marketed as Carbatrol, Equetro, Tegretol, and generics). www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124718.htm.
21. Kaeley N, Kabi A, Bhatia R, Mohanty A. Carbamazepine-induced hyponatremia – A wakeup call. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(5):1786.
22. Gallagher D, Herrmann N. Antiepileptic drugs for the treatment of agitation and aggression in dementia: do they have a place in therapy? *Drugs*. 2014;74(15):1747-55.
23. Sommer OH, Aga O, Cvancarova M, et al. Effect of oxcarbazepine in the treatment of agitation and aggression in severe dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(2):155-63.
24. X. Dong IE, Leppik J, White J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology*. 2005;65:1976-8.
25. Mellow AM, Solano-Lopez C, Davis S. Sodium valproate in the treatment of behavioral disturbance in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1993;6:205-9.
26. Lott AD, McElroy SL, Keys MA. Valproate in the treatment of behavioral agitation in elderly patients with dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995;7:314-9.
27. Haas S, Vincent K, Holt J, Lippmann S. Divalproex: a possible treatment alternative for demented, elderly aggressive patients. *Ann Clin Psychiatry*. 1997;9:145-7.
28. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, Gaile S. An open trial of valproate for agitation in geriatric neuropsychiatric disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1997;5:344–51.
29. Narayan M, Nelson JC. Treatment of dementia with behavioral disturbance using divalproex or a combination of divalproex and a neuroleptic. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:351-4.
30. Forester B, Vanelli M, Hyde J, et al. Report on an open-label prospective study of divalproex sodium for the behavioral and psychological symptoms of dementia as monotherapy and in combination with second-generation antipsychotic medication. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5:209-17.

31. Herrmann KL, Lanctot LS, Rothenburg G. A placebo-controlled trial of valproate for agitation and aggression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23:116-9.
32. Tariot PN, Schneider LS, Mintzer JE, et al. Safety and tolerability of divalproex sodium in the treatment of signs and symptoms of mania in elderly patients with dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research*. 2001;62:51-67.
33. Tariot PN, Raman R, Jakimovich L, et al. Divalproex sodium in nursing home residents with possible or probable Alzheimer disease complicated by agitation: a randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:942-9.
34. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, et al. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9:58-66.
35. Sival RC, Haffmans PM, Jansen PA, et al. Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia—a randomized placebo controlled clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17:579-85.
36. Loneragan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:1-45.
37. Tariot PN, Schneider LS, Cummings J, et al. Chronic divalproex sodium to attenuate agitation and clinical progression of Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(8):853.
38. Baillon SF, Narayana U, Luxenberg JS, Clifton AV. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(10):CD003945. Published online 2018 Oct 5.
39. Fleisher AS, Truran D, Mai JT, et al. Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77 (13):1263-71.
40. Zhang XZ, Li XJ, Zhang HY. Valproic acid as a promising agent to combat Alzheimer's disease. *Brain Res. Bull*. 2010;81:3-6.
41. Liu J, Wang L. Efficacy and safety of valproic acid in dementia: a systematic review with meta-analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr*. 2020;89:104091.
42. Devarajan S, Dursun SM. Aggression in dementia with lamotrigine treatment. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1178.
43. Berkowitz AL, Semenchuk M. Effectiveness and tolerability of lamotrigine for acute agitation and aggression in dementia. Honolulu, Hawaii: American Association for Geriatric Psychiatry. 2003, 16th Annual Meeting.
44. Aulakh JS, Hawkins JW, Athwal HS, et al. Tolerability and effectiveness of lamotrigine in complex elderly patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005;18:8-11.
45. Ng B, Camacho A, Bardwell W, Sewell DD. Lamotrigine for agitation in older patients with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2009;21:207-8.
46. Tekin S, Aykut-Bingol C, Tanridag T, Aktan S. Antiglutamatergic therapy in Alzheimer's disease-effects of lamotrigine. Short communication. *J Neural Transm*. 1998;105:295-303.
47. Suzuki H, Gen K. Clinical efficacy of lamotrigine and changes in the dosages of concomitantly used psychotropic drugs in Alzheimer's disease with behavioural and psychological symptoms of dementia: a preliminary open-label trial. *Psychogeriatrics*. 2015;15(1):32-7.
48. A, D, S, H, J, Q. Understanding neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: challenges and advances in diagnosis and treatment. *Front Neurosci*. 2023;17:1263771. Published online 2023 Sep 5.
49. Miller LJ. Gabapentin for treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Ann Pharmacother*. 2001;35:427-31.
50. Regan WM, Gordon SM. Gabapentin for behavioral agitation in Alzheimer's disease. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:59-60.
51. Sheldon LJ, Ancill RJ, Holliday SG. Gabapentin in geriatric psychiatry patients. *Can J Psychiatry*. 1998;43:422-3.
52. Alkhalil C, Hahar N, Alkhalil B, et al. Can gabapentin be a safe alternative to hormonal therapy in the treatment of inappropriate sexual behavior in demented patients? *Int Urol Nephrol*. 2003;35:299-302.
53. Roane DM, Feinberg TE, Meckler L, et al. Treatment of dementia-associated agitation with gabapentin. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12:40-3.
54. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Gabapentin for the treatment of behavioural alterations in dementia: preliminary 15-month investigation. *Drugs Aging*. 2003;20:1035-40.
55. Herrmann N, Lanctot K, Myszak M. Effectiveness of gabapentin for the treatment of behavioral disorders in dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:90-3.
56. Yi-Chun Y, Wen-Chen O. Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: an update review. *Kaohsiung J Med Sci*. 2012;28(4):185-93.
57. Fhager B, Meiri IM, Sjögren M, Edman A. Treatment of aggressive behavior in dementia with the anticonvulsant topiramate: a retrospective pilot study. *Int Psychogeriatr*. 2003;15:307-9.
58. Mowla A, Pani A. Comparison of topiramate and risperidone for the treatment of behavioral disturbances of patients with Alzheimer disease: a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:40-3.
59. Aldenkamp AP. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*. 2000;54:271-2.
60. Aldenkamp AP. Effects of antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia*. 2001;42(Suppl.1):46-49.
61. Rabins PV. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementia. *Am J Psychiatry*. 2007;164:5-56.
62. Martens MA, Zghoul T, Watson E, et al. Acute neural effects of the mood stabilizer lamotrigine on emotional processing in healthy volunteers: a randomized control trial. *Translational Psychiatry*. 2024;14:211.
63. Paribello P, Manchia M, Pinna F, Carpiniello B. Impulsivity, aggressivity and mood disorders: a narrative review. *J Psychopathol*. 2024;30:62-72.

64. Raskind MA. Evaluation and management of aggressive behavior in the elderly demented patient. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(Suppl 15):45-9.
65. Frederiksen KS, Cooper C, Frisoni GB, et al. A European academy of neurology guideline on medical management issues in dementia. *Eur J Neurol*. 2020;27:1805-20.