

Wpływ leczenia psychotropowego na funkcje poznawcze u osób w wieku podeszłym. Leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne

Impact of psychotropic medications on cognition among older adults. Antidepressants and antipsychotics

Leszek Bidzan^{1,2}

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

² Instytut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Pomorski w Słupsku

Streszczenie

Celem pracy opartej o przegląd piśmiennictwa jest ocena wpływu leków psychotropowych na funkcje poznawcze. Uwzględniono leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne. Wyniki badań dotyczące wpływu leczenia psychotropowego na funkcje poznawcze u osób w wieku podeszłym często są ze sobą sprzeczne. Trudnym do rozwiązania problemem metodologicznym jest ocena wpływu zaburzeń psychicznych, wobec których podejmuje się leczenie farmakologiczne na funkcje poznawcze. Jednak na ogół nie ma wątpliwości, co do negatywnego wpływu w pierwszym okresie stosowania danego leku. Jeżeli chodzi o kontynuację leczenia, w tym stosowanie przewlekłe leków, to wnioski wprowadzić nie są spójne, jednak zdaje się przeważać pogląd wskazujący na pogłębianie zaburzeń poznawczych u osób poddanych długotrwałej farmakoterapii, zwłaszcza środkami przeciwpsychotycznymi. Natomiast brak jest wiarygodnych dowodów wskazujących, że którykolwiek z omawianych leków może w istotny sposób przyczyniać się do nasilania procesów patogenetycznych leżących u podstaw stanów otępiennych. (Gerontol Pol 2025; 33; 136-142) doi: 10.53139/GP.20253318

Słowa kluczowe: funkcje poznawcze, otępienie, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne

Abstract

The aim of this literature review is to assess the impact of psychotropic drugs on cognitive functions. Antidepressants and antipsychotics were included. The results of studies on the impact of psychotropic treatment on cognitive functions in older adults are often contradictory. Proper assessment of the impact mental disorders have on cognitive functions for which pharmacological treatment is undertaken is a difficult methodological problem to solve. However, there is generally no doubt about the negative impact during the initial period of using a given drug. Regarding the continuation of the treatment, including chronic drug use, the view suggesting the deepening of cognitive impairments in individuals undergoing long-term pharmacotherapy, especially with antipsychotic agents, seems to prevail, albeit the conclusions are not consistent. Nonetheless, there is no reliable evidence to suggest that any of the discussed drugs can significantly contribute to the exacerbation of pathogenetic processes underlying dementia. (Gerontol Pol 2025; 33; 136-142) doi: 10.53139/GP.20253318

Keywords: cognitive functions, dementia, antidepressants, antipsychotics

Wstęp

Co czwarte osoba w wieku powyżej 65 lat cierpi na chorobę psychiczną, dominują zaburzenia lękowe i zaburzenia nastroju [1]. Najczęstszą metodą postępowania jest farmakoterapia. Przy często stwierdzanym u osób starszych pogorszeniu funkcji poznawczych zasadne

staje się pytanie o wpływ leków o działaniu psychotropowym na te funkcje [2]. Dotychczasowe badania w tym zakresie przyniosły zróżnicowane wyniki [3,4].

Celem pracy opartej o przegląd piśmiennictwa jest ocena wpływu leków psychotropowych na funkcje poznawcze. W artykule uwzględniono leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne.

Na wstępie należy wyjaśnić, że pod pojęciem wpływu na funkcje poznawcze można rozumieć zarówno bezpośredni wpływ leczenia na poziom tych funkcji, ale też możliwy wpływ farmakoterapii na procesy prowadzące do otępienia. W dalszej części podjęto próbę zróżnicowania tych zagadnień. Wyjaśnienia wymaga również samo pojęcie funkcji poznawczych używane w tekście. Jest to pojęcie ogólne, obejmujące szereg domen, w tym uwagę, pamięć, funkcje wykonawcze, percepcję i prakcję, a także funkcje językowe. Jednak w większości publikacji, na których oparto niniejszy tekst nie wskazano na konkretne obszary poznawcze, pozostając przy ogólnej ich ocenie. Stąd poprzestano w opracowaniu na ogólnym terminie „funkcje poznawcze”, jedynie tam gdzie w oparciu o dostępne piśmiennictwo było to możliwe wskazano na konkretne domeny. Poniższy przegląd opiera się na artykułach opublikowanych w bazach PubMed i Google Scholar.

Leki przeciwdepresyjne

Wśród pacjentów w wieku podeszłym częstość występowania zaburzeń depresyjnych określa się na 10-15% [5]. W terapii najczęściej stosuje się selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), które obecnie już niemal zupełnie zastąpiły wcześniej powszechnie stosowane leki przeciwdepresyjne trójpierścieniowe (TCA) [6]. Zwrócić wypada uwagę, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych nie ogranicza się jedynie do zaburzeń nastroju, ale obejmuje szerokie spektrum zaburzeń psychicznych. W efekcie jest to jedna z najczęściej stosowanych grup lekowych [7]. W odniesieniu do funkcji poznawczych lekom przeciwdepresyjnym przypisywano wiele, często sprzecznych ze sobą efektów. Istnieją publikacje przypisujące lekom przeciwdepresyjnym korzystny wpływ na funkcje poznawcze, w tym zwłaszcza na funkcje pamięci [8]. Postuluje się, że działania tego rodzaju mogą opierać się na neuroprotekcyjnym działaniu środków wpływających na obrót serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym [9]. Pojawiły się nawet pojedyncze publikacje postulujące pozytywny wpływ tej klasy leków w stanach otępiennych, w tym w chorobie Alzheimera. Niektóre z tych doniesień oparte były na badaniach zaślepionych z kontrolą placebo [10]. Warte odnotowania jest to, że poprawa w odniesieniu do funkcji poznawczych, wiązała się z pozytywną odpowiedzią na leczenie przeciwdepresyjne. U osób niereagujących na terapię albo nie notowano żadnego efektu, albo pogorszenie funkcjonowania poznawczego. W badaniach Culang i wsp. [11] oraz Diaconescu i wsp. [12] stwierdzono korelację między stopniem poprawy w zakresie objawów depresji a oce-

ną funkcji poznawczych. Wydawać by się mogło, że powyższe wyniki dość prosto można uzasadnić bezpośrednim wpływem depresji na funkcje poznawcze. Znany jest bowiem związek zaburzeń nastroju z pogorszeniem szczególnie takich funkcji jak uwaga, pamięć i funkcje wykonawcze [13]. Okazuje się jednak, że takie wyłuszczenie jest zdecydowanie niewystarczające. Pomijając już fakt, że pewne deficyty poznawcze utrzymują się również w okresie remisji (przynajmniej odnosi się to pacjentów z chorobą afektywną) [14], to również można przytoczyć badania, w których efekt w postaci poprawy funkcji poznawczych był niezależny od utrzymujących objawów depresji [15].

U osób w wieku podeszłym omawiając związek funkcji poznawczych z leczeniem farmakologicznym nie można pomijać wpływu zmian neurobiologicznych mózgowia. Dlatego wartościowe mogą być badania osób nie obciążonych w chwili podejmowania leczenia problemami poznawczymi. W kilku badaniach, w których ocenie poddano inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny u zdrowych (tj. bez deficytów poznawczych) starszych osób nie wykazano żadnego związku pomiędzy ich stosowaniem a poziomem poznawczym [16,17]. W tym miejscu warto zwrócić uwagę na jeszcze jeden aspekt niewątpliwie utrudniający obiektywną ocenę omawianego wpływu, a mianowicie efekt placebo, który w odniesieniu do zastosowania leków przeciwdepresyjnych zdaje się być wyjątkowo wysoki [18]. Potencjalnie ważne są prace Wang i wsp. [20] oraz Goveas i wsp. [19], w których stwierdzono, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych u osób bez zaburzeń poznawczych wiązało się na początku badania z większym obniżeniem funkcji poznawczych w porównaniu z badanymi, u których nie stosowano leczenia farmakologicznego. Wnioski dotyczyły zarówno leków z grupy SSRI, jak i innych grup leków przeciwdepresyjnych [19; 20]. Natomiast w badaniach prowadzonych w grupach osób, u których wyjściowo stwierdzano dysfunkcje poznawcze o różnym nasileniu, począwszy od łagodnych zaburzeń poznawczych (ang. MCI – Mild Cognitive Impairment) do nasilonych otępień odnotowano dość rozbieżne wyniki, które w jakiejś mierze mogą wynikać z odmienności patogenetycznej procesów mózgowych. O ile w odniesieniu do otępień z dominującymi dysfunkcjami czołowymi odnotowano pogorszenie funkcjonowania pamięci związane ze stosowaniem SSRI [21], to w odniesieniu do zmian w innych obszarach mózgowia (w tym w obszarach skroniowych) wyniki są bardziej zróżnicowane, w tym odnotowano w niektórych badaniach pewną poprawę [22]. Na przykład w pracy Allard i wsp. [23] stwierdzono znaczną poprawę w zakresie werbalnego i wzrokowego przypominania u osób przyjmujących

leki przeciwdepresyjne w porównaniu z grupą kontrolną. Istotne jest to, że w badaniu uwzględniono potencjalny wpływ samej depresji na funkcjonowanie poznawcze. Nie brakuje jednak również doniesień wiążących stosowanie SSRI z upośledzeniem funkcji poznawczych u osób ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera [21]. Dodatkowo w innych badaniach wskazano na większy zanik kory zwłaszcza w obszarach parahipokampalnych u osób leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, we wczesnych stadiach AD i otępieniu z ciałami Lewy'ego (LBD) [24]. Zwrócić tutaj jednak trzeba uwagę, że do badań włączono osoby z już toczącymi się procesami degeneracyjnymi. Tym samym nie było możliwości rozstrzygnięcia, który z czynników odpowiada za nasilone zmiany degeneracyjne. W niektórych badaniach uwzględniono konkretne domeny składające się na funkcje poznawcze. Zwracano uwagę m. in. na deficyty płynności werbalnej i szybkości psychomotorycznej wśród osób przyjmujących leki przeciwdepresyjne. Efekt ten był zwłaszcza widoczny w początkowym okresie stosowania leczenia [16].

Przy próbie podsumowania wyników pomocne może być odwołanie się do badań osób bez obciążeń chorobowych. W próbach z udziałem tzw. dorosłych zdrowych ochotników stwierdzono negatywny wpływ stosowania SSRI na uczenie się, pamięć epizodyczną i pamięć krótkotrwałą [25]. Negatywny efekt utrzymywał się w początkowym okresie stosowania leku, a po ustabilizowaniu jego poziomu ulegał redukcji. Jest to obserwacja zgodna z wieloma spostrzeżeniami z codziennej praktyki, kiedy obserwuje się objawy gorszej tolerancji leku, w tym SSRI i innych przeciwdepresyjnych, zwłaszcza na początku terapii. Trzeba jednak zwrócić uwagę, że powyższe badania odnoszą się do osób zdrowych. Wówczas kiedy z powodu toczącego się procesu zwyrodnieniowego dochodzi do zmian w funkcjonowaniu mózgowia można spodziewać się odmiennych efektów towarzyszących prowadzonej farmakoterapii. Od nasilenia procesów patogenetycznych zależeć będzie zarówno odpowiedź terapeutyczna jak i ewentualne objawy nietolerancji. Być może tłumaczy to tak duże zróżnicowanie wyników badań. Ponadto badania osób zdrowych oceniające wpływ leków przeciwdepresyjnych na funkcje poznawcze wskazują, że efekt ten aczkolwiek obiektywnie mierzalny, to jednak jest niewielki i ograniczony w czasie [26]. Jeżeli efekt ten jest w rzeczywistości niewielki, to u osób dotkniętym nasilonym, postępującym procesem zwyrodnieniowym może być niewidoczny. Bowiemy w tym wypadku to proces zwyrodnieniowy będzie odpowiedzialny w zdecydowanej większości za postępujące upośledzenie poznawcze natomiast efekt

związany z samym lekiem, aczkolwiek być może obecny, to w efekcie będzie niemierzalny.

Leczenie przeciwdepresyjne a ryzyko otępienia

Osobnym problemem związanym z postulowanym wpływem leczenia przeciwdepresyjnego na funkcje poznawcze jest pytanie o ich możliwy współudział w akceleracji zmian otępiennych. W odniesieniu do potencjalnego wpływu na progresję zaburzeń poznawczych wyniki badań są również bardzo zróżnicowane. Niektóre z nich wykazały spowolnienie spadku funkcji poznawczych, ale inne badania wskazały na zwiększoną progresję zmian lub brak jakiegokolwiek efektu [26,27]. Jako przykład badań, w których odnotowano wolniejszy spadek funkcji poznawczych wśród osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI) były badania Bartelsa i wsp (2020). W badaniu tym obejmującym czteroletnią obserwację mniejsza progresja zaburzeń łączyła się wyłącznie z przewlekłym (przez okres obserwacji) stosowaniem SSRI, natomiast inne leki przeciwdepresyjne lub ich brak wiązała się z większym ryzykiem konwersji w kierunku otępienia [4]. Podobny, pozytywny efekt odnotowano w odniesieniu do trazodonu, który, co warto odnotować, był widoczny zwłaszcza u osób z dominującymi w obrazie klinicznym zaburzeniami snu [28]. Jednak większość badań łączy stosowanie leczenia przeciwdepresyjnego z większym ryzykiem konwersji w kierunku otępienia [26,29]. W jednym z badań oceniono zwiększenie ryzyka nasilenia zaburzeń poznawczych na 70% [19]. Również u osób, które w momencie podejmowania leczenia przeciwdepresyjnego nie wykazywały zaburzeń poznawczych zaobserwowano zwiększone ryzyko progresji. Szczególnie zjawisko to miało się wiązać ze stosowaniem paroksetyny oraz leków trójpierścieniowych [30]. W dużym badaniu populacyjnym, obejmującym ponad milion ocenionych osób przeprowadzonym w Danii stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem leków przeciwdepresyjnych a zwiększonym ryzykiem wystąpienia otępienia. Ponadto wskazano na różnice w tym zakresie pomiędzy poszczególnymi grupami leków [31]. Co może budzić zdziwienie stosunkowo najkorzystniej w świetle potencjalnego ryzyka wystąpienia otępienia klasyfikowały się osoby przyjmujące leki trójpierścieniowe, pomimo ich wyraźnego działania cholinolitycznego [32].

Omawiając badania dotyczących progresji zaburzeń poznawczych należy zastrzec, że wyniki te nie muszą wskazywać na udział leków przeciwdepresyjnych w inicjowaniu bądź przyspieszaniu procesu zwyrodnieniowego. Istota jest przyczyna, dla której podejmuje się tera-

pię, a są to zróżnicowane objawy obejmujące zaburzenia nastroju, lęk, problemy ze snem, zaburzenia zachowania, apatia (choć tutaj leki przeciwdepresyjne są nieskuteczne!) i wiele innych. W znacznej liczbie badań wskazano, że w okresach przedklinicznych otępień często występuje szereg objawów pozapoznawczych, które im wyraźniej są zaznaczone tym z większym prawdopodobieństwem będą poddane terapii farmakologicznej. I chyba z tego punktu widzenia należy ocenić „związek” leczenia przeciwdepresyjnego z ryzykiem wystąpienia zaburzeń otępiennych.

Leki przeciwpsychotyczne

W przeciwieństwie do leków p.depresyjnych wyniki badań dotyczące neuroleptyków są bardziej spójne. To znaczy w większości z nich wykazano negatywny wpływ na funkcje poznawcze [33,34]. Pewne nadzieje na ograniczenie tego zjawiska pokładano we wprowadzeniu leków tzw. II generacji (tzw. atypowe). Pojawiły się nawet doniesienia wiążące ich stosowanie z pewną poprawą poznawczą [36]. Badania te jednak dotyczy chorych na schizofrenię, ponadto korzystny efekt był w rzeczywistości niewielki i co naistotniejsze późniejsze badania randomizowane z podwójnie ślepą próbą nie potwierdziły pozytywnego efektu [36]. Obecnie dominuje pogląd, że leki przeciwpsychotyczne zarówno I jak II generacji wiążą się z pogorszeniem funkcji poznawczych, przynajmniej w odniesieniu do pacjentów w wieku podeszłym, a szczególnie z już toczącym się procesem otępiennym [37]. Na pytanie o to, który z leków II generacji można uznać za najlepszy wybór w odniesieniu do wpływu na funkcje poznawcze u osób z otępieniem chyba najbardziej przekonującej odpowiedzi dostarczyło badanie CATIE-AD, w którym porównano kwetiapinę, risperidon i olanzapinę. W badaniu uczestniczyło 421 pacjentów w różnym stadium choroby Alzheimera, u których z uwagi na objawy psychotyczne lub zachowania agresywne lub impulsywne zaistniała konieczność włączenia leczenia neuroleptycznego. We wnioskach stwierdzono, że nie zaobserwowano różnicy w tempie pogarszania się funkcji poznawczych między kwetiapiną, risperidonem i olanzapiną [37]. Dalszych dowodów na negatywny wpływ leków przeciwpsychotycznych na funkcje poznawcze dostarczają dwa badania randomizowane z podwójnie ślepą próbą. W pierwszym z nich przeprowadzonym na grupie 80 osób wykazano większe pogorszenie funkcji poznawczych u osób przyjmujących kwetiapinę w odniesieniu do grupy placebo [38]. W drugim, w którym wzięło udział 268 pacjentów z chorobą Alzheimera, w grupie przyjmującej olanzapinę w porównaniu z placebo odnotowano większe po-

gorszenie w zakresie funkcji poznawczych, określone wynikiem skal MMSE (Mini Mental State Examination) i ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale). Warto zwrócić uwagę, że w badaniu tym uczestniczyły osoby bez objawów psychotycznych, których obecność może wpływać na wyniki pomiaru funkcji poznawczych [39].

Podobnie jak w przypadku leków przeciwdepresyjnych pojawia się pytanie o możliwy udział neuroleptów w patogenezie procesów otępiennych. Badania populacyjne wyraźnie sugerują zwiększone ryzyko wystąpienia otępień u osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne [33]. Jednak wytłumaczenie tego efektu zdaje się być podobne jak to ma miejsce przy lekach przeciwdepresyjnych, nie ma bowiem przekonujących danych wskazujących na możliwy udział neuroleptyków w mechanizmach leżących u podstaw procesów otępiennych.

Postulowane mechanizmy działania leków na funkcje poznawcze

Związek omawianych grup leków z funkcjami poznawczymi jest niewątpliwie złożony, angażujący wiele różnorodnych mechanizmów. Najprostszym wytłumaczeniem negatywnego wpływu leczenia na funkcje poznawcze jest wskazanie na właściwości antycholinergiczne niektórych z leków, co ma szczególne znaczenie u osób w wieku podeszłym [40]. O ile jednak taki mechanizm działania można przypisać np. lekom przeciwdepresyjnym trójpierścieniowym albo paroksetynie to trudno odnieść do szeregu pozostałych stosowanych środków. Jednak brak wyraźnego potencjału antycholinergicznego nie wyklucza udziału w procesach poznawczych. Trzeba bowiem pamiętać, że nie tylko układ cholinergiczny uczestniczy w tych procesach. W tym podkreśla się znaczenie układu serotonergicznego, któremu dodatkowo przypisuje się rolę w regulacji neuroplastyczności [41]. W badaniach osób młodszych wykazano związek pomiędzy stosowaniem leków z grupy SSRI a poprawą pamięci długotrwałej [42]. W tym momencie pojawia się pytanie dlaczego wobec tego badania u osób starszych częściej wskazują na negatywny wpływ leczenia przeciwdepresyjnego (w tym SSRI) w odniesieniu do funkcji poznawczych. Pomijając trudności metodologiczne, w tym problem z wyodrębnieniem wpływu zaburzeń nastroju, istnieje wytłumaczenie w oparciu o badania podstawowe. Jak wyjaśnia Gray i wsp. [43] powołując się na badania innych autorów dla optymalnego funkcjonowania pamięci wymagany jest pewien poziom serotoniny, zarówno jego zmniejszenie jak i podwyższenie może powodować zakłócenia w tym obszarze. Zjawiskiem tym można tłumaczyć zróżnicowa-

ne wyniki badań nad lekami wpływającymi na poziom tego neuroprzekaźnika. Dodatkowo u osób starszych metabolizm poszczególnych leków może być znacząco inny niż ma to miejsce u osób młodszych. Wreszcie wraz z wiekiem zmienia się, na ogół zmniejszając się, powinowactwo wiązania receptorów serotoninowych [44]. Innym jeszcze mechanizmem mogącym tłumaczyć wpływ leczenia na funkcje poznawcze mogą być zaburzenia równowagi pomiędzy wzajemną aktywnością poszczególnych neuroprzekaźników. Przykładowo u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodzi do znacznego obniżenia poziomu dopaminy [45]. Być może podanie neuroleptyków dodatkowo pogłębia zaburzenia równowagi międzyprzeknikowej, co prowadzi do nasilenia zaburzeń poznawczych. Innym jeszcze mechanizmem, który może tłumaczyć związek leczenia farmakologicznego z poziomem funkcji poznawczych jest jego wpływ na sen. Zaburzenia snu i ich wpływ na funkcjonowanie poznawcze zostało dobrze udokumentowane w literaturze. Leki psychotropowe mogą powodować szereg odmiennych, często uwarunkowanych osobniczo efektów, prowadząc do wydłużenia, skrócenia lub fragmentacji snu. Pewnym przykładem wiążącym stosowanie farmakoterapii z poprawą funkcji poznawczych poprzez wpływ na sen jest badanie Bartels i wsp. [4] w którym uzyskano poprawę po zastosowaniu trazodonu.

Podsumowanie

Wyniki badań dotyczące wpływu leczenia psychotropowego na funkcje poznawcze u osób w wieku podeszłym często są ze sobą sprzeczne. Wynika to zapewne z różnic metodologicznych przyjętych w poszczególnych badaniach. Jednak problemem zasadniczym jest trudność z właściwą oceną wpływu zaburzeń psychicznych, wobec których podejmuje się leczenie farmakologiczne na funkcje poznawcze [47]. Dotyczy to wszystkich grup wiekowych, jednak u osób starszych należy się spodziewać bardziej nasilonego efektu. Oddzielenie

efektu związanego z zaburzeniami depresyjnymi lub innymi od bezpośredniego wpływu na funkcje poznawcze wywieranymi przez leki stanowi istotne wyzwanie badawcze.

Dodatkowo tolerancja wszelkich leków, nie tylko psychotropowych, u osób starszych będzie inna niż w młodszych grupach wiekowych. Przyczyną tego są zmiany metaboliczne w starzejącym się organizmie. Problem polega jednak na tym, że tempo zmian w starzejącym się organizmie, w tym zmian mózgowych jest bardzo zróżnicowane pomiędzy poszczególnymi osobami. Powszechne kierowanie się kryterium wielu metrykalnego przy kwalifikacji do badań nie zapewnia spójności metodologicznej grupy badawczej.

W oparciu o dotychczasową wiedzę można przyjąć, że wpływ leczenia tak przeciwdepresyjnego jak i przeciwpsychotycznego na funkcje poznawcze u osób w wieku podeszłym jest udokumentowany. Na ogół nie ma wątpliwości, co do negatywnego wpływu w pierwszym okresie stowania danego leku. Jeżeli chodzi o kontynuację leczenia, w tym stosowanie przewlekle leków, to wnioski wprowadzić nie są spójne, jednak zdaje się przeważać pogląd wskazujący na pogłębianie zaburzeń poznawczych u osób poddanych farmakoterapii. Szczególnie może to dotyczyć osób przewlekle przyjmujących leczenie przeciwpsychotyczne [37]. Efekt ten jest bardziej widoczny u osób z zaburzeniami poznawczymi obecnymi w momencie rozpoczęcia terapii. Natomiast brak jest wiarygodnych dowodów wskazujących, że którakolwiek z omawianych tutaj grup leków może w istotny sposób przyczyniać się do nasilania neurozwyrodnieniowych procesów patogenetycznych. To raczej progresja procesów otępiennych jest przyczyną pojawiania się szeregu objawów psychopatologicznych (nazywanych wówczas neuropsychiatrycznymi), które stanowią przyczynę podejmowanej farmakoterapii [47,48].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak / None

Piśmiennictwo / References

1. Andreas S, Schulz H, Volkert J, et al. Prevalence of mental disorders in elderly people: the European MentDis_ICF65+ study. *Br J Psychiatry*. 2017;210:125-31.
2. Juan SMA, Adlard, P. A. Ageing and cognition. *SCBI* 2019;91:107-22.
3. Aldaz P, Garjón J, Beitia G, et al. Association between benzodiazepine use and development of dementia. *Med Clin*. 2021; 156: 107-11.
4. Bartels C, Belz M, Vogelgsang J, et al. To be continued? Long-term treatment effects of antidepressant drug classes and individual antidepressants on the risk of developing dementia: a german case-control study. *J Clin Psychiatry* 2020;81:232-41.

5. Hybels CF, Blazer DG. Epidemiology of late-life mental disorders. *Clin. Geriatr. Med.* 2003;19(4):663-96.
6. Lindsley CW. The top prescription drugs of 2011 in the United States: antipsychotics and antidepressants once again lead CNS therapeutics. *ACS Chem. Neurosci.* 2012;15;3(8):630-1.
7. Brett J , Karanges EA , Daniels B, Buckley N, Schneider C, Nassir A, et al. Psychotropic medication use in Australia, 2007 to 2015: Changes in annual incidence, prevalence and treatment exposure. *Aust N Z J Psychiatry* 2017 Oct; 51(10): 990-999.
8. Schmitt JA, Wingen M, Ramaekers JG, Evers EA, Riedel WJ. Serotonin and human cognitive performance. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12(20): 2473–2486.
9. Banasr M, Duman RS. Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007 Oct; 6(5): 311–320.
10. Mowla A, Mosavinasab M, Haghshenas H, Borhani-Haghighi A. Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? – A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharm.* 2007 Oct; 27(5): 484–487.
11. Culang ME , Sneed JR, Keilp JG, Rutherford BR, Pelton GH, Devanand DP, et al. Change in cognitive functioning following acute antidepressant treatment in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009 Oct;17(10):881-8.
12. Diaconescu AO , Kramer E, Hermann C, Ma Y, Dhawan V, Chaly T i wsp. Distinct functional networks associated with improvement of affective symptoms and cognitive function during citalopram treatment in geriatric depression.. *Hum Brain Mapp.* 2011 Oct; 32(10): 1677-91.
13. Scott J, Stanton B, Garland A, Ferrier IN. Cognitive vulnerability in patients with bipolar disorder. *Psychol Med.* 2000; 30: 467–472.
14. Basso MR, Lowery N, Neel J, Purdie R. Neuropsychological impairment among manic, depressed and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology.* 2002; 16: 84–91.
15. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: An 8-week, double-blind, placebo-controlled trial.. *Am J Psychiatry* 2007 Jun; 164(6): 900-9.
16. Carrière I, Norton J, Farré A, Wyart M, Tzourio C, Noize P, et al. Antidepressant use and cognitive decline in community-dwelling elderly people—The Three-City Cohort. *BMC Medicine* 2017; 15(1): 81.
17. Leng Y, Diem SJ, Stone KL, Yaffe K. Antidepressant use and cognitive outcomes in very old women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* . 2018 Sep 11;73(10): 1390-1395.
18. Irving Kirsch Placebo Effect in the Treatment of Depression and Anxiety. *Front Psychiatry.* 2019;10:407.
19. Goveas J , Hogan PE, Kotchen JM, Smoller JW, Denburg NL, Manson JE, et al. Depressive symptoms, antidepressant use, and future cognitive health in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *Int Psychogeriatr.* 2012 Aug; 24(8): 1252-64.
20. Wang C, Gao S, Hendrie HC, Kesterson J, Campbell NL, Shekhar A, et al. Antidepressant use in the elderly is associated with an increased risk of dementia.. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016 Apr-Jun; 30(2): 99-104.
21. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: The CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(7): 682–691.
22. Brendel M , Sauerbeck J , Greven S , Kotz S , Scheiwein F , Blautzik J, et al. Serotonin selective reuptake inhibitor treatment improves cognition and grey matter atrophy but not amyloid burden during two-year follow-up in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients with depressive symptoms.. *J Alzheimers Dis.* 2018; 65(3): 793-806.
23. Allard J, Artero S, Ritchie K. Consumption of psychotropic medication in the elderly: a re-evaluation of its effect on cognitive performance. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18, 874-8.
24. Lebedev AV, Beyer MK, Fritze F, Westman E, Aarsland D. Cortical Changes Associated with Depression in Alzheimer's Disease: An Mri Surface-Based Morphometric. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;(1):4-13.e1.
25. Skandali N, Rowe JB, Voon V, et al. Dissociable effects of acute SSRI (escitalopram) on executive, learning and emotional functions in healthy humans. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43(13): 2645–2651.
26. Chandramouleeswaran S, Khan WU, Inglis F, Rajji TK. Impact of psychotropic medications on cognition among older adults. *Int Psychogeriatr.* 2024 Dec;36(12):1110-1127.
27. Han F , Bonnett T , Brenowitz WD, et al. Estimating associations between antidepressant use and incident mild cognitive impairment in older adults with depression. *PloS One* 2020; 15, e0227924.

28. La AL, Walsh CM, Neylan TC, et al. Long-term trazodone use and cognition: a potential therapeutic role for slow-wave sleep enhancers. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(3):911-21.
29. Heath L, Gray SL, Boudreau DM, Thummel K, Edwards KL, Fullerton SM et al. Cumulative antidepressant use and risk of dementia in a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(10):1948-55.
30. Heath L, Gray SL, Boudreau DM, Thummel K, Edwards KL, Fullerton SM, et al. Cumulative antidepressant use and risk of dementia in a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2018 Oct; 66(10): 1948-1955.
31. Kessing LV, Sondergard L, Forman JL, Andersen PK. Antidepressants and dementia. *J Affect Disorders.* 2009 Sep; 117(1-2):24-29.
32. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Do continued antidepressants protect against dementia in patients with severe depressive disorder?. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011 Nov; 26(6): 316-22.
33. Kim J, Hyon Ha TH, Kim K, Lee EM, Kim H, Kim DK, et al. Atypical antipsychotics augmentation in patients with depressive disorder and risk of subsequent dementia: a nationwide population-based cohort study. *J Alzheimers Dis.* 2021; 80(1): 197-207.
34. Tournier, M., Pambrun, E., Maumus-Robert, S., Pariente, A. and Verdoux, H. The risk of dementia in patients using psychotropic drugs: antidepressants, mood stabilizers or antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand.* 2022 Jan; 145(1): 56-66.
35. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 1999;25(2):201-22.
36. Harvey PD, Keefe RS. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry.* 2001 Feb; 158(2): 176-84.
37. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, Sano M, Sultzer DL, Stroup TS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011 Aug; 168(8): 831-9.
38. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *Bmj.* 2005; 330(7496): 874.
39. Kennedy J, Deberdt W, Siegal A, Micca J, Degenhardt E, Ahl J, et al. Olanzapine does not enhance cognition in non-agitated and non-psychotic patients with mild to moderate Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005 Nov; 20(11):1020-7.
40. Boccardi V, Baroni M, Paolacci L, Ercolani S, Longo A, Giordano M, et al. Anticholinergic burden and functional status in older people with cognitive impairment: results from the regal project. *J Nutr Health Aging* 2017; 21(4): 389-396.
41. Kraus, C., Castren, E., Kasper, S. and Lanzenberger, R. Serotonin and neuroplasticity – links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Jun; 77: 317-326.
42. Harmer CJ, Bhagwagar Z, Cowen PJ, Goodwin GM. Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2002 Aug; 163(1): 106-10.
43. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ.* 2016 Feb 2; 352: i90.
44. Fidalgo S, Ivanov DK, Wood SH. Serotonin: From top to bottom. *Biogerontology.* 2013 Feb; 14(1): 21-45.
45. Snowden SG, Ebshiana AA, Hye A, Pletnikova O, O'Brien R, Yang A, et al. Neurotransmitter imbalance in the brain and Alzheimer's disease pathology. *J Alzheimers Dis.* 2019; 72(1): 35-43.
46. Marazziti D, Consoli G, Picchetti M, Carlini M, Faravelli L. Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol.* 2010 Jan 10; 626(1): 83-6.
47. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013 May; 202(5): 329-35.
48. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; 396, 413-446.