

Wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne u osób w podeszłym wieku

Chloe Leon, Phillip Gerretsen, Hiroyuki Uchida, Takefumi Suzuki, Tarek Rajji, David C. Mamo

Curr Psychiatry Rep (2010) 12:28–33

Leki przeciwpsychotyczne są powszechnie stosowane w terapii zaburzeń psychicznych i zachowania u osób w podeszłym wieku – między innymi w pierwotnych zaburzeniach psychicznych, takich jak schizofrenia, oraz zaburzeniach psychicznych i zaburzeniach zachowania związanych z otępieniem. W przypadku tych dwóch kategorii diagnostycznych zalecana długość leczenia jest skrajnie różna, ta pierwsza wymaga intensywnego leczenia niemal przez całe życie. Zasady dawkowania leków przeciwpsychotycznych były pierwotnie ustalane na podstawie badań z udziałem młodszych osób i dlatego mogą nie mieć zastosowania do leczenia osób w wieku podeszłym. Mając na względzie najnowsze, alarmujące dane wskazujące na to, że wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne jest zależna od wieku, szczególnie ważne jest, aby przy ich dawkowaniu uwzględnić to, że chorzy się starzeją. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych jest związane nie tylko z ryzykiem występowania somatycznych i neurologicznych objawów niepożądanych, ale również ze zwiększeniem całkowitej śmiertelności oraz nagłych zgonów sercowych w populacji narażonej na działanie tych leków. W tym artykule omówiono zagadnienie podatności osób w podeszłym wieku na wystąpienie objawów niepożądanych w trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych oraz najnowsze modele farmakokinetyczne i farmakodynamiczne wyjaśniające występowanie tego zjawiska.

Słowa kluczowe: leki przeciwpsychotyczne, starzenie się, schizofrenia

Wprowadzenie

Leki przeciwpsychotyczne są powszechnie używane w terapii objawów psychicznych i zaburzeń zachowania u osób w podeszłym wieku.¹ W najnowszych badaniach stwierdzono jednak, że ich stosowanie jest związane ze zwiększeniem ryzyka zachorowalności na choroby serca i śmiertelności z powodu tych chorób.^{2,3} Liczba osób, które przekroczyły 75 r.ż. stale rośnie:⁴ w 1998 roku osoby powyżej 75 r.ż. stanowiły 13% populacji Stanów Zjednoczonych, a szacuje się, że w 2030 roku liczba osób w podeszłym wieku będzie stanowiła przynajmniej 20% tej populacji.⁵ Można oczekiwać, że wraz ze wzrostem liczby osób w podeszłym wieku równolegle będzie zwiększać się liczba chorych stosujących leki przeciwpsychotyczne.¹ W jednym z badań stwierdzono, że odsetek pacjentów w podeszłym wieku przyjmujących leki przeciwpsychotyczne zwiększył się z 2,3% w 1993 roku do 3,0% w 2002 roku.⁶ Obserwowane zmiany demograficzne oraz dane wskazujące na zwiększenie chorobowości i śmiertelności przy stosowaniu leków przeciwpsychotycznych, zmuszają do opracowania metod indywidualizowania dawkowania w taki sposób, żeby zmniejszyć ekspozycję chorych na leki przeciwpsychotyczne przez ustalenie stanu równowagi między koniecznością leczenia objawów

psychopatologicznych a zachowaniem przez pacjentów poczucia dobrostanu. Do osiągnięcia tego celu potrzebne jest ustalenie jasnych wskazań do stosowania leków przeciwpsychotycznych u osób w podeszłym wieku, a także poznanie mechanizmów fizjologicznych związanej z wiekiem wrażliwości na te leki, które można by wykorzystać w praktyce klinicznej.

W artykule przedstawiono wskazania do stosowania farmakoterapii, zalecenia na temat dawkowania leków przeciwpsychotycznych u osób w podeszłym wieku oraz działania niepożądane i powikłania związane ze starzeniem się organizmu. Następnie omówiono teorie i najnowsze badania odnoszące się do względnego wpływu związanych z wiekiem zmian farmakodynamicznych na zjawisko wrażliwości na leki. Na koniec przedstawiono możliwość adaptowania tych badań do praktyki klinicznej.

Wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne

Dawkowanie

W opracowanych przez grupę ekspertów wytycznych dotyczących stosowania leków

przeciwpsychotycznych u osób w podeszłym wieku zaleca się ich stosowanie przede wszystkim u chorych z psychozą, a także w przypadku wystąpienia manii, majaczenia oraz pobudzenia u osób z otępieniem bez objawów wytwórczych.⁷ Food and Drug Administration (FDA) nie zarejestrowała leków przeciwpsychotycznych do terapii otępienia i nakazała umieszczenie na opakowaniu leku ostrzeżenia o zwiększonym ryzyku zgonu związanego ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w tej grupie chorych. W 2008 roku konieczność umieszczenia ostrzeżenia rozszerzono na wszystkie leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, włącznie z haloperidolem. Mimo to liczba wypisywanych leków przeciwpsychotycznych nie zmniejszyła się – po części z powodu braku alternatywnych metod leczenia farmakologicznego zaburzeń zachowania występujących u chorych z otępieniem.

Wyniki badań z udziałem dużych grup osób z zaburzeniami zachowania w przebiegu choroby Alzheimera stały się przyczyną obaw osób zajmujących się zdrowiem publicznym co do bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpsychotycznych. Katz i wsp.⁸ opublikowali wyniki jednego z pierwszych dużych randomizowanych badań kontrolo-

C. Leon, P. Gerretsen, H. Uchida, T. Suzuki, T. Rajji, D.C. Mamo (autor korespondujący), Centre for Addiction and Mental Health, Multimodal Imaging Group, PET Centre, 250 College Street, Toronto, ON M5T1R8, Kanada, e-mail: david_mamo@camh.net

Dr Mamo jest beneficjentem zainicjowanego przez badaczy grantu z firmy Pfizer. Nie ujawniono innych potencjalnych konfliktów interesów związanych z tym artykułem. Dr Uchida otrzymał granty, honoraria za wykłady lub w artykuły od Daiinippon Sumitomo Pharma, Janssen Pharmaceutica, Pfizer i Otsuka Pharmaceutical Group.

wanych placebo, w którym chorych włączono do grupy przyjmującej placebo albo risperidon w dawce 0,5, 1 lub 2 mg/24 h. Autorzy stwierdzili, że przy stosowaniu risperidonu w dawce 1 mg/24 h obserwuje się stan idealnej równowagi między występowaniem objawów niepożądanych a skutecznością leczenia objawów behawioralnych i psychiatrycznych w przebiegu otępienia.⁸ Jest to jeden z wielu przykładów zbieżności wyników badań klinicznych z ustalonymi przez grupę ekspertów wskazówkami terapeutycznymi, w których zaleca się stosowanie risperidonu w dawce 0,5-2mg/24 h lub olanzapiny w dawce 5-7,5 mg w leczeniu objawów pobudzenia u chorych z otępieniem.^{8,9} W odróżnieniu od piśmiennictwa dotyczącego leczenia choroby Alzheimera, zalecenia dotyczące dawek leków przeciwpsychotycznych u osób w podeszłym wieku chorujących na schizofrenię są ustalane na podstawie bardzo małej liczby przesłanek,^{10,11} w większości pochodzących z analizy danych dotyczących przepisywanych recept lub wskazówek terapeutycznych ustalanych przez grupy ekspertów. Nie opublikowano wyników badań z udziałem dużych grup chorych w podeszłym wieku, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo różnych dawek poszczególnych leków przeciwpsychotycznych, więc dowody skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania w omawianej grupie chorych pochodzą jedynie z trzech randomizowanych badań kontrolowanych przeprowadzonych z podwójnie ślepią próbą, w których dawki leków były dobierane w zależności od stanu klinicznego pacjentów,^{12,13} oraz z wielu innych badań z udziałem małej liczby chorych.¹⁴ W najlepszym metodologicznie badaniu, z udziałem największej liczby chorych ($n=175$) stwierdzono, że średnie skuteczne dawki risperidonu i olanzapiny wynosiły odpowiednio 2 i 10 mg/24 h.¹³ Jest to uzasadnienie zalecenia, żeby u chorych w podeszłym wieku stosować dawki leków przeciwpsychotycznych o co najmniej połowę mniejsze niż u młodszych dorosłych.

Obecnie obowiązujące wskazówki terapeutyczne dawkowania leków psychiatrycznych u chorych w podeszłym wieku cierpiących na schizofrenię mają jeszcze jeden poważny słaby punkt: ustaloną arbitralnie definicję „podeszłego wieku”. Chociaż intuicyjnie wydaje się oczywiste, że przy stosowaniu mniejszych dawek działania niepożądane występują rzadziej, to starzenie się jest procesem dynamicznym. Dychotomiczny podział „młody” i „w podeszłym wieku” jest nie tylko nazbyt uproszczony, ale również potencjalnie szkodliwy klinicznie. Gdy chorzy leczeni dużymi dawkami leków osiągną arbitralnie ustalony podeszły wiek (w badaniach i programach klinicznych to często 60 lub 65 lat), stosowane dawki le-

ków mogą być zmniejszone, co może być przyczyną nawrotu choroby i negatywnie wpływać na jakość życia tych osób. Poznanie dynamicznych mechanizmów biologicznych związanych z wiekiem jest niezbędne do optymalizacji dawkowania leków w ciągu całego życia chorego.

Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leków przeciwpsychotycznych, występującymi szczególnie u osób w podeszłym wieku są parkinsonizm^{15,16} i późne dyskinezy. Wraz z wprowadzeniem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji pojawiła się nadzieja na złagodzenie objawów parkinsonizmu, chociaż nawet przy stosowaniu risperidonu i olanzapiny (dwóch najczęściej stosowanych leków przeciwpsychotycznych w tej populacji) ryzyko pojawienia się tych objawów wciąż istnieje, jednak występują one znacznie rzadziej.¹³ Ryzyko wystąpienia późnych dyskinez jest 4-5-krotnie większe u pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na schizofrenię niż u młodszych chorych.¹⁷ Po rozpoczęciu leczenia wydają się one pojawiać szybciej u starszych niż u młodszych chorych.¹⁷ Stosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, z risperidonem włącznie, wiąże się z mniejszą częstością występowania późnych dyskinez, w porównaniu z klasycznymi neuroleptykami.^{18,19} To oraz fakt, że podczas leczenia neuroleptykami atypowymi objawy pozapiramidowe występują stosunkowo rzadko, spowodowało, że leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji traktowane są jako leki pierwszego rzutu w leczeniu schizofrenii u osób w podeszłym wieku. W odróżnieniu od późnych dyskinez i parkinsonizmu, których ryzyko występowania wzrasta wraz z wiekiem, częstość występowania akatyzyj jest zbliżona w ciągu całego życia (ok. 14%),^{20,21} a dystonie spowodowane stosowaniem leków przeciwpsychotycznych są rzadko obserwowane u osób w podeszłym wieku (ok. 2 vs 30% u młodszych dorosłych).²² Zgodnie z obserwacjami wskazującymi, że stosowanie niektórych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wiąże się z występowaniem działań niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego niektóre dane potwierdzają, że terapia przy użyciu tych leków (jak również klopapiny) jest związana z większym ryzykiem upadków.²³

Od czasu wprowadzenia na rynek leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji miały niekwestionowaną pozycję w leczeniu osób w wieku podeszłym, gdyż rzadziej niż klasyczne neuroleptyki powodowały objawy pozapiramidowe i późne dyskinezy. Na stosowanie tych leków w omawianej grupie chorych zwrócono szczególną uwagę od czasu przeprowadzenia przez FDA przeglądu badań klinicznych dotyczącego skuteczności

i bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych. Wskutek tego przeglądu nakazano umieszczanie ostrzeżenia na opakowaniu leków dotyczącego zwiększenia ryzyka zgonu wśród pacjentów z otępieniem. Wyniki dwóch przeprowadzonych w 2007 roku w Kanadzie badań epidemiologicznych z udziałem dużych grup chorych spowodowały umieszczenia takiego ostrzeżenia również na opakowaniach klasycznych leków przeciwpsychotycznych.^{24,25} W tych badaniach retrospektywnie porównano wskaźniki śmiertelności w dużych grupach chorych w podeszłym wieku, którzy stosowali leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, drugiej generacji i niestosowali leków przeciwpsychotycznych. W obu badaniach stwierdzono, że ryzyko zgonu jest zbliżone w przypadku stosowania zarówno leków przeciwpsychotycznych pierwszej, jak i drugiej generacji. Na przykład w badaniu Gilla i wsp.²⁵ stwierdzono, że skorygowany iloraz zagrożeń zgonu w ciągu 30 dni od włączenia nowego leku przeciwpsychotycznego wśród pacjentów opieki długoterminowej wynosił 1,55 (95% przedział ufności [PU] 1,19-2,02). Patrząc z perspektywy klinicznej, odpowiada to zwiększeniu całkowitego ryzyka zgonu z 2,5% u osób nieleczonych neuroleptykami do 3,7% u chorych, którzy rozpoczęli leczenie przy użyciu tych leków. Zmiana ta jest stosunkowo niewielka, ale istotna statystycznie.²⁵ Chociaż związek przyczynowo-skutkowy między przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych a zgonami nie jest do końca poznany, to przyczyny tego stanu rzeczy mogą być sercopolochodne (niewydolność serca, zatrzymanie krążenia, wydłużenie odstępu QT prowadzące do niemierności), związane z uszkodzeniem naczyń mózgowych oraz zakażeniami (w szczególności zapaleniem płuc).^{26,27} U osób w podeszłym wieku mogą również częściej występować inne objawy niepożądane leków przeciwpsychotycznych, takie jak zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego lub złośliwy zespół neuroleptyczny, jednak autorom tego artykułu nie są znane żadne badania oceniające ryzyko wystąpienia powyższych powikłań w populacji osób w podeszłym wieku.

Chociaż w niektórych badaniach z udziałem chorych na schizofrenię stwierdzono, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych było związane z umiarkowaną poprawą w zakresie procesów poznawczych,²⁸⁻³⁰ to wiadomo również, że działaniami niepożądanymi neuroleptyków w szerokim zakresie dawek mogą być zaburzenia funkcji poznawczych.³¹⁻³³ Tego typu objawy niepożądane są najbardziej uciążliwe u chorych w podeszłym wieku, gdyż u chorych na schizofrenię z czasem występują utrwalone lub postępujące deficyty w zakresie procesów poznawczych.³⁴

Mechanizmy

Między wchłanianiem leku a jego pojawieniem się w ośrodkowym układzie nerwowym można wyróżnić kilka etapów. Po połyknięciu lek jest wchłaniany i trafia do krążenia wrotnego i wątroby. W wątrobie podlega metabolizmowi pierwszego przejścia. Następnie jest rozprowadzony po całym organizmie przez układ krwionośny (farmakokinetyka obwodowa) i przekracza barierę krew-mózg, gdzie wiąże się z receptorami ośrodkowymi (farmakokinetyka ośrodkowa). Na koniec, na poziomie komórkowym lek wykazuje pierwotne działanie neurochemiczne, uruchamiając odpowiedni układ drugiego przekazywacza (farmakodynamika). Na każdym z tych etapów pojawiają się zależne od wieku zmiany, które są przyczyną zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych u starszych chorych. Szczegółowy opis tych mechanizmów nie leży w zakresie zainteresowania tego artykułu i został opublikowany gdzieś indziej przez Uchidę i wsp.^{10,11} Krótkie streszczenie tego szczegółowego przeglądu zostało przedstawione na rycinie.

Generalnie przyjmuje się, że stężenie jakiegokolwiek leku we krwi przy stosowaniu tej samej dawki jest większe u osób w podeszłym wieku niż u młodszych.¹⁰ Pogląd ten jest ogólnie rzecz biorąc słuszny i stał się w geriatriczynie przyczynkiem do powstania maksymy „zaczynaj od małych dawek, zwiększaj je powoli” („start low, go slow”). Ta hipoteza farmakokinetyczna niekoniecznie jednak musi dotyczyć wszystkich leków, a w szczególności wszystkich leków przeciwpsychotycznych.

W przypadku tych ostatnich zadziwiająco mało danych potwierdza tę powszechnie przyjmowaną teorię,^{35,36} natomiast są mocne dowody na to, że jest inaczej.^{10,37,38} W ostatnio przeprowadzonym badaniu, w którym poszukiwano zmiennych wpływających na stężenie klozapiny w surowicy, stwierdzono, że palenie tytoniu i płeć męska korelowały ze zwiększonym wydalaniem leku, natomiast wiek nie wpływał istotnie na jego stężenie we krwi.³⁸ W innym badaniu ustalono, że w grupie osób powyżej 18 r.ż. (średnio 33,8±9,3 roku), wraz ze zwiększeniem wieku o rok stężenie klozapiny rośnie o 1,1%, norklozapiny o 1,0%, a N-oksyklozapiny o 1,0%.³⁹ To samo wynika z badań z udziałem chorych leczonych olanzapiną, risperidonem i ziprasidonem, w których nie obserwowano związku między stężeniem leku we krwi a wiekiem.^{37,40-42} Warto zauważyć, że 9-hydroksyperidon, który jest aktywnym metabolitem risperidonu, jest również odrębnym neuroleptykiem (paliperidon), różniącym się od innych leków przeciwpsychotycznych tym, że jest wydalany wyłącznie z moczem. Dlatego podczas leczenia risperidonem oraz paliperidonem starszych dorosłych ze związaną z wiekiem dysfunkcją nerek stężenie 9-hydroksyperidonu w surowicy może znacznie wzrastać.

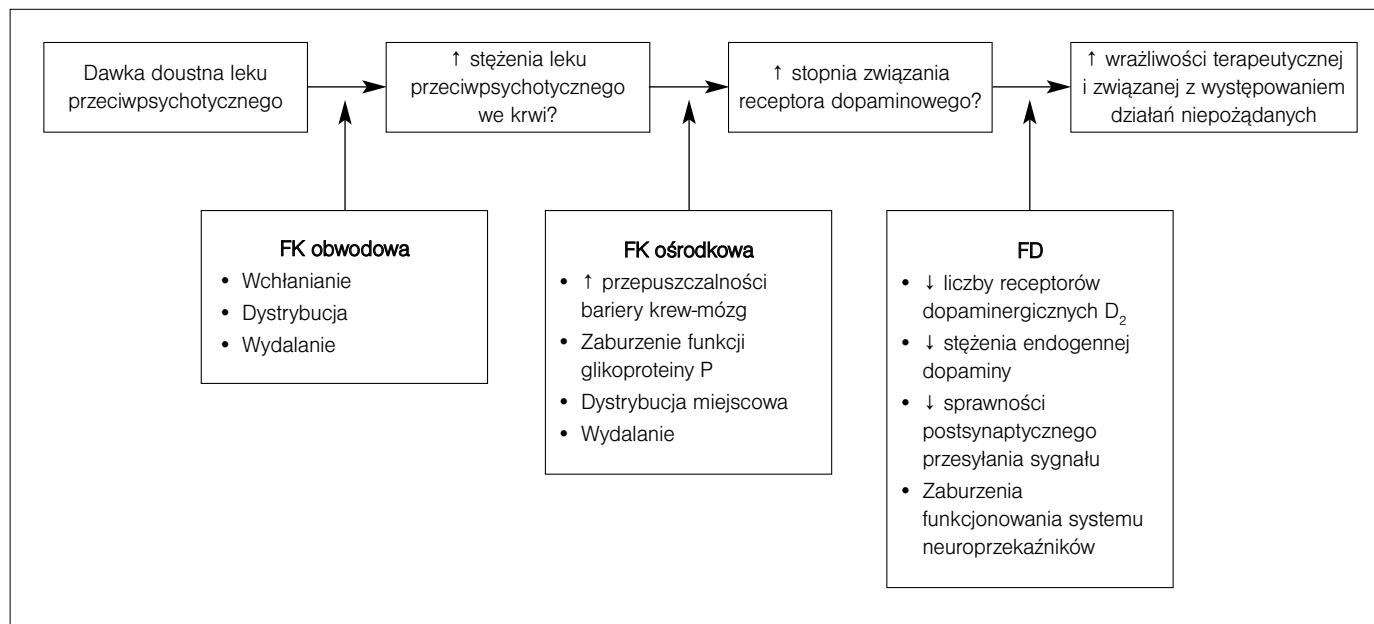
Innymi mechanizmami neurobiologicznymi mogącymi być przyczyną nadmiernej wrażliwości na leki przeciwpsychotyczne u pacjentów w podeszłym wieku są ośrodkowe zmiany farmakokinetyczne związane z procesem starzenia się. Uważa się, że przy-

czyną tego zjawiska są dwa odrębne procesy. Po pierwsze, upośledzenie bariery krew-mózg oraz dysfunkcja glikoproteiny P mogą być przyczyną zwiększenia przenikania leku bezpośrednio do mózgu.⁴³ Po drugie, stężenie endogennej dopaminy zmniejsza się wraz z wiekiem,⁴⁴ co może prowadzić do zmniejszenia reaktywności układu dopaminergicznego. Podobnie synteza enzymów oraz prekursorów dopaminy zmniejsza się wraz z wiekiem,⁴⁶ choć nie wszystkie doniesienia to potwierdzają.⁴⁵ Ponadto stwierdzono, że zmniejsza się również stężenie transportera dopaminy odpowiedzialnego za wychwyt zwrotny tego neuroprzekazywacza^{47,48} oraz zwiększa się aktywność monoaminooksydazy B – enzymu biorącego udział w katabolizmie dopaminy.⁴⁹ Podsumowując, zmniejszenie syntezy dopaminy i nasilenie jej enzymatycznej degradacji może wpływać na zmniejszenie stężenia dopaminy w starzejącym się mózgu.

Co więcej, kilka związanych z wiekiem zmian farmakokinetycznych w obrębie układu dopaminergicznego może również przyczynić się do powstawania zjawiska większej wrażliwości na leki przeciwpsychotyczne, obserwowanego u osób w podeszłym wieku. Należą do nich: zmniejszenie liczby neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej,^{10,50} zmniejszenie gęstości miejsc wiązania dopaminy w różnych rejonach mózgu (włącznie ze zwojami podstawy)⁵¹ oraz zakłócenia w dalszym przekazywaniu sygnału po związaniu się dopaminy z receptorem.⁵² Zmiany te mają znaczenie, gdyż przy okre-

RYCINA

Potencjalne czynniki wpływające na związaną z wiekiem wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne.



FD – farmakodynamika; FK – farmakokinetyka

ślonym poziomie związania leku z receptorem dopaminowym, osoby w podeszłym wieku – w porównaniu do osób młodszych – częściej doświadczają działań niepożądanych.⁵³ Problem jest jednak jeszcze bardziej złożony, gdyż w odniesieniu do mechanizmów kompensacyjnych, zarówno przed-, jak i poreceptorowych, istnieje prawdopodobnie zmienność osobnicza. Dotyczy to między innymi zaburzenia mechanizmów regulacji stężenia endogennej dopaminy i zaburzenie funkcji receptorowego układu przekazywania bodźców związanego z białkiem G. Wszystkie te mechanizmy mogą wpływać na zjawisko wrażliwości na leki przeciwpsychotyczne.

Najnowsze postępy

Chociaż związane z wiekiem zmiany farmakokinetyki obwodowej i ośrodkowej mogą wpływać na różnicę w stopniu wrażliwości na leki u osób w podeszłym wieku, to zgodnie z wynikami badań opublikowanych przez autorów tego artykułu główną rolę mogą odgrywać mechanizmy farmakodynamiczne.^{33, 53}

Autorzy przeprowadzili badanie krzyżowe z udziałem osób w podeszłym wieku cierpiących na schizofrenię, którzy długotrwale przyjmowali risperidon. W badaniu użyto pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), do obrazowania zastosowano [¹¹C] raklopryd. Stwierdzono występowanie objawów pozapiramidowych w grupie badanej przy stopniu związania risperidonu z receptorami D₂ niższym (33-79%) niż u osób młodszych, u których, jak konsekwentnie wynika z badań, objawy pozapiramidowe występują przy stopniu związania leku z receptorem >80%. Uważa się, że obecność działań niepożądanych lub ich brak zależy raczej od całkowitej niż względnej (odsetek receptorów D₂ niezwiązanych z lekiem) liczby wolnych receptorów, dostępnych dla zachowania prawidłowej aktywności dopaminergicznej. Autorzy uważają, że z powodu związanego z wiekiem stopniowego zmniejszania się całkowitej liczby receptorów dopaminergicznych występuje utrata rezerwy receptorowej, co jest przyczyną tego, że objawy pozapiramidowe występują przy niższym względnym poziomie związania leku z receptorami dopaminergicznymi niż ma to miejsce u osób młodszych – czyli mniejszym niż 80%. Tę obserwację należy jednak rozpatrywać w świetle międzyosobniczej zmienności co do stopnia zmniejszenia stężenia endogennej dopaminy, stopnia zaniku receptorów dopaminergicznych, liczby neuroreceptorów rezerwowych dostępnych dla endogennej dopaminy, oraz poziomu względnego związania receptorów z lekiem, przy którym występują objawy niepożądane.^{54, 55} Mimo to łączenie poziomu związania ośrodkowego leku z przebiegiem choroby – nieważne, czy ze skutecznością le-

ku, czy z występowaniem objawów niepożądanych – jest ważne, gdyż wartość ta może być stosowana do ustalenia optymalnego dawkowania. Na przykład, osoby w podeszłym wieku chorujące na schizofrenię, leczone risperidonem, uzyskiwały mniejszą liczbę punktów w skali DRS (Dementia Rating Scale-2) oceniającej sprawność procesów poznawczych przy stopniu związania leku z receptorem D₂ większym niż 75%, co odpowiadało dawce dobowej przekraczającej 3 mg. Może to świadczyć o tym, że nawet stosowanie dawek mieszczących się w górnej granicy zakresu zalecanych dawek terapeutycznych może wiązać się z występowaniem zaburzeń procesów poznawczych. Wyniki pierwszych badań neurochemicznych z użyciem PET z udziałem pacjentów w podeszłym wieku chorujących na schizofrenię wskazują, że w przypadku związania ponad 70% receptorów z lekiem obserwuje się nie tylko pogorszenie procesów poznawczych, ale również dużo większe prawdopodobieństwo występowania objawów pozapiramidowych. Dane te empirycznie potwierdzają słuszność obecnie obowiązujących zaleceń dotyczących stosowania risperidonu w tej grupie chorych w dawkach 1,5-3,5 mg/24 h.

Implikacje kliniczne

W większości przypadków lekarze zalecają pacjentom w podeszłym wieku stosowanie mniejszych dawek leków przeciwpsychotycznych,^{11, 56-58} ale niewiele danych dotyczy wpływu indywidualnej zmienności na przebieg choroby oraz występowanie działań niepożądanych w czasie procesu starzenia się. Celem podejmowanych obecnie programów badawczych jest wyrwanie się z kręgu randomizowanych badań kontrolowanych i metaanaliz („medycyna uśredniająca”), w których indywidualne różnice są ignorowane, i w konsekwencji rozwój medycyny spersonalizowanej, w której ważne są zmienne indywidualne oraz charakterystyczne dla poszczególnych podgrup chorych. Jak dotąd, monitorowanie stężeń terapeutycznych leków, być może z wyjątkiem klozapiny, nie dostarczyło przekonujących i spójnych danych uzasadniających rutynowe stosowanie tej metody w codziennej praktyce w odniesieniu do leków przeciwpsychotycznych. Podobnie, chociaż ocena zmian neurochemicznych w mózgu przy użyciu PET okazała się niezwykle użyteczna i stała się podstawą do zmniejszenia zakresu zalecanych dawek oraz do przewidywania zakresu dawkowania dla nowych leków przeciwpsychotycznych II generacji, jednak powszechne zastosowanie tej metody jest obecnie niemożliwe z powodu znacznych kosztów i małej dostępności. Autorzy artykułu rozpoczęli ostatnio badanie możliwości zastosowania danych z PET do stworze-

nia modelu, który można by było stosować w warunkach klinicznych, korzystającego z danych dotyczących obwodowego stężenia i ośrodkowego poziomu wiązania określonego leku, zarówno u osób młodszych, jak i w podeszłym wieku, modelowania farmakokinetycznego populacji³⁸ oraz oceny stabilności stopnia wiązania z receptorami przez okres wielu miesięcy, co umożliwiałoby perspektywne, empiryczne potwierdzenie przydatności tego modelu.^{53, 59} Jeśli udałoby się uzyskać taki użyteczny model, to podobne zasady można byłoby zastosować do innych leków psychotropowych, dla których można uzyskać ośrodkowe i obwodowe dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, na przykład dla leków przeciwdepresyjnych.⁶⁰

Podsumowanie

Osoby w podeszłym wieku są szczególnie podatne na wystąpienie objawów niepożądanych przy stosowaniu leków przeciwpsychotycznych, gdyż starzenie się polega między innymi na upośledzeniu obwodowych i ośrodkowych procesów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Dane z badań neurochemicznych z użyciem PET dotyczących ośrodkowego wiązania leków psychotropowych mogą być pomocne w ustaleniu minimalnej skutecznej dawki tych środków i dają okazję do ustalenia narzędzi do stosowania klinicznego, pozwalających na indywidualizowanie farmakoterapii.

Finansowanie

Stypendium dr. Suzuki było sponsorowane przez Japanese Society of Clinical Psychopharmacology, Government of Canada Post-Doctoral Research Fellowship, Kanae Foundation oraz Mochida Memorial Foundation

Translated and reprinted with permission from Current Medicine Group LLC and Springer Science+Business Media. © Current Medicine Group LLC 2010. Neither of these parts assume any responsibility for the accuracy of the translation from English or endorse or recommend any commercial products, services, or equipment. All Rights Reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in an information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission.

Przetłumaczono i przedrukowano za zgodą Current Medicine Group LLC and Springer Science+Business Media. © Current Medicine Group LLC 2010. Żadna ze stron nie ponosi odpowiedzialności za dokładność tłumaczenia ani nie popiera, ani nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń. Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana, przechowywana lub przekazywana elektronicznie lub w innej formie bez pisemnej zgody.

Piśmiennictwo

- szczególnie interesujące
 - wybitnie interesujące
1. Jeste DV, Dolder CR, Nayak GV, Salzman C: Atypical antipsychotics in elderly patients with dementia or schizophrenia: review of recent literature. *Harv Rev Psychiatry* 2005,13:340-351.

2. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al.: Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005, 353:2335-2341.
3. •• Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al.: Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009, 360:225-235. (Published erratum appears in *N Engl J Med* 2009,361:1814). *W tym retrospektywnym badaniu kohortowym stwierdzono, że ryzyko nagłej śmierci sercowej wśród osób aktualnie leczonych typowymi i atypowymi neuroleptykami jest zwiększone w takim samym stopniu i zależne od dawki.*
4. Jeste DV, Alexopoulos GS, Bartels SJ, et al.: Consensus statement on the upcoming crisis in geriatric mental health: research agenda for the next 2 decades. *Arch Gen Psychiatry* 1999,56:848-853.
5. Colenda CC, Mickus MA, Marcus SC, et al.: Comparison of adult and geriatric psychiatric practice patterns: findings from the American Psychiatric Association's Practice Research Network. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002,10:609-617.
6. Rapoport M, Mamdani M, Shulman KI, et al.: Antipsychotic use in the elderly: shifting trends and increasing costs. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005,20: 749-753.
7. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients: Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004,65(Suppl 2):5-99.
8. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, et al.: Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999,60:107-115.
9. Alexopoulos GS, Jeste DV, Chung H, et al.: The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary. *Postgrad Med* 2005, Jan: 6-22.
10. • Uchida H, Mamo DC, Mulsant BH, et al.: Increased antipsychotic sensitivity in elderly patients: evidence and mechanisms. *Przegląd dowodów przemawiających za hipotezą zwiększonej czułości osób w podeszłym wieku na leki przeciwpsychotyczne.*
11. • Uchida H, Mamo DC: Dosing of antipsychotics in schizophrenia across the life-spectrum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009,33:917-920. *Przegląd zasad dawkowania leków przeciwpsychotycznych u starszych dorosłych i aktualnych teorii na temat zwiększonej wrażliwości na leki w tej populacji.*
12. Kennedy JS, Jeste D, Kaiser CJ, et al.: Olanzapine vs haloperidol in geriatric schizophrenia: analysis of data from a double-blind controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003,18:1013-1020.
13. Jeste DV, Barak Y, Madhusoodanan S, et al.: International multisite double-blind trial of the atypical antipsychotics risperidone and olanzapine in 175 elderly patients with chronic schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003,11:638-647. (Published erratum appears in *Am J Geriatr Psychiatry* 2004,12: 49).
14. Riedel M, Eich FX, Moller HJ: A pilot study of the safety and efficacy of amisulpride and risperidone in elderly psychotic patients. *Eur Psychiatry* 2009,24:149-153.
15. Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B: A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1999, 99: 160-170.
16. Jabs BE, Bartsch AJ, Pfulmann B: Susceptibility to neuroleptic-induced parkinsonism—age and increased substantia nigra echogenicity as putative risk factors. *Eur Psychiatry* 2003,18:177-181.
17. Jeste DV: Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in older adults. *J Clin Psychiatry* 2004, 65 (Suppl 9): 21-24.
18. Jeste DV, Okamoto A, Napolitano J, et al.: Low incidence of persistent tardive dyskinesia in elderly patients with dementia treated with risperidone. *Am J Psychiatry* 2000,157:1150-1155.
19. Correll CU, Leucht S, Kane JM: Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004,161:414-425.
20. Sachdev P, Kruk J: Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia. *Arch Gen Psychiatry* 1994,51:963-974.
21. Modestin J, Wehrli MV, Stephan PL, Agarwalla P: Evolution of neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes under long-term neuroleptic treatment. *Schizophr Res* 2008,100:97-107.
22. Addonizio G, Alexopoulos GS: Drug-induced dystonia in young and elderly patients. *Am J Psychiatry* 1988,145:869-871.
23. Hien le TT, Cumming RG, Cameron ID, et al.: Atypical antipsychotic medications and risk of falls in residents of aged care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2005, 53:1290-1295.
24. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, et al.: Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007, 176: 627-632. (Published erratum appears in *CMAJ* 2007,176:1613.)
25. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, et al.: Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007,146:775-786.
26. Setoguchi S, Wang PS, Alan Brookhart M, et al.: Potential causes of higher mortality in elderly users of conventional and atypical antipsychotic medications. *J Am Geriatr Soc* 2008,56:1644-1650.
27. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, et al.: Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008,56:661-666.
28. Harvey PD, Napolitano JA, Mao L, Gharabawi G: Comparative effects of risperidone and olanzapine on cognition in elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003,18:820-829.
29. Cuesta MJ, Jalón EG, Campos MS, Peralta V: Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2009, 194:439-445.
30. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, et al.: Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizopreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* 2009, 166: 675-682. (Published erratum appears in *Am J Psychiatry* 2009,166:731.)
31. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, et al.: Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006,86:138-146.
32. Morris M, Wezenberg E, Verkes RJ, et al.: Psychomotor and memory effects of haloperidol, olanzapine, and paroxetine in healthy subjects after short-term administration. *J Clin Psychopharmacol* 2007,27:15-21.
33. Uchida H, Rajji TK, Mulsant BH, et al.: D2 receptor blockade by risperidone correlates with attention deficits in late-life schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2009,29:571-575.
34. Rajji TK, Mulsant BH: Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2008,102:122-140.
35. Haring C, Meise U, Humpel C, et al.: Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology (Berl)* 1989,99(Suppl):S38-S40.
36. Jann MW, Grimsley SR, Gray EC, Chang WH: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine. *Clin Pharmacokinet* 1993,24:161-176.
37. Bigos KL, Pollock BG, Coley KC, et al.: Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharmacol* 2008,48:157-165.
38. Ng W, Uchida H, Ismail Z, et al.: Clozapine exposure and the impact of smoking and gender: a population pharmacokinetic study. *Ther Drug Monit* 2009,31: 360-366.
39. Lane HY, Chang YC, Chang WH, et al.: Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry* 1999,60:36-40.
40. Snoeck E, Van Peer A, Sack M, et al.: Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology (Berl)* 1995,122:223-229.
41. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM: Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet* 1999,37:177-193.
42. Wilner KD, Tensfeldt TG, Baris B, et al.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone in healthy young and elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000,49(Suppl 1):15S-20S.
43. Brenner SS, Klotz U: P-glycoprotein function in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2004,60:97-102.
44. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al.: Imaging endogenous dopamine competition with [¹¹C] raclopride in the human brain. *Synapse* 1994,16: 255-262.
45. Eidelberg D, Takikawa S, Dhawan V, et al.: Striatal 18F-dopa uptake: absence of an aging effect. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993,13:881-888.
46. Ota M, Yasuno F, Ito H, et al.: Age-related decline of dopamine synthesis in the living human brain measured by positron emission tomography with L-[beta-¹¹C] DOPA. *Life Sci* 2006,79:730-736.
47. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, et al.: Decreased dopamine transporters with age in health human subjects. *Ann Neurol* 1994,36:237-239.
48. Jaber M, Jones S, Giros B, Caron MG: The dopamine transporter: a crucial component regulating dopamine transmission. *Mov Disord* 1997,12:629-633.
49. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, et al.: Age-related increases in brain monoamine oxidase B in living healthy human subjects. *Neurobiol Aging* 1997, 18:431-435.
50. Cabello CR, Thune JJ, Pakkenberg H, Pakkenberg B: Ageing of substantia nigra in humans: cell loss may be compensated by hypertrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002, 28: 283-291.
51. Rinne JO: Muscarinic and dopaminergic receptors in the aging human brain. *Brain Res* 1987, 404: 162-168.
52. Hegner D, Platt D, Heckers H, et al.: Age-dependent physicochemical and biochemical studies of human red cell membranes. *Mech Ageing Dev* 1979,10: 117-130.
53. Uchida H, Kapur S, Mulsant BH, et al.: Sensitivity of older patients to antipsychotic motor side effects: a PET study examining potential mechanisms. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009,17:255-263.
54. Wong DF, Pearson GD, Tune LE, et al.: Quantification of neuroreceptors in the living human brain: IV. Effect of aging and elevations of D2-like receptors in schizophrenia and bipolar illness. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997,17:331-342.
55. Seeman P, Bzowej NH, Guan HC, et al.: Human brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse* 1987,1:399-404.
56. Jeste DV, Lacro JP, Gilbert PL, et al.: Treatment of late-life schizophrenia with neuroleptics. *Schizophr Bull* 1993,19:817-830.
57. Mamo DC, Sweet RA, Chengappa KN, et al.: The effect of age on the pharmacological management of ambulatory patients treated with depot neuroleptic medications for schizophrenia and related psychotic disorders. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002,17:1012-1017.
58. Uchida H, Suzuki T, Mamo DC, et al.: Effects of age and age of onset on prescribed antipsychotic dose in schizophrenia spectrum disorders: a survey of 1,418 patients in Japan. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008,16:584-593.
59. Uchida H, Graff-Guerrero A, Mulsant BH, et al.: Long-term stability of measuring D (2) receptors in schizophrenia patients treated with antipsychotics. *Schizophr Res* 2009,109:130-133.
60. Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, et al.: Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [¹¹C] DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2004,161:826-835.