

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση των ψυχολογικών και των συμπεριφορικών συμπτωμάτων της νόσου Alzheimer

Η συχνότητα της νόσου Alzheimer (NA) αυξάνει με ταχύτατους ρυθμούς, τείνοντας να λάβει διαστάσεις επιδημίας. Τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα (ΣΨΣ) αποτελούν συχνά τμήμα της κλινικής εικόνας της νόσου και η εμφάνισή τους σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση ως προς την εξέλιξη της νόσου. Η αντιμετώπισή τους συνιστά πρόκληση λόγω της σημασίας τους για την ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικείων τους. Η εφαρμογή μη φαρμακολογικών μεθόδων αποτελεί το πρώτο βήμα στον έλεγχο αυτών των συμπτωμάτων. Όταν οι μη φαρμακολογικές μέθοδοι αποβούν ανεπαρκείς, τότε η φαρμακοθεραπεία μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση της κλινικής εικόνας. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας διαφόρων φαρμάκων παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος αναφορικά με τον έλεγχο των ΣΨΣ της NA. Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που σχετίζεται με τη θεραπεία των ΣΨΣ πραγματοποιήθηκε μέσω των μηχανών αναζήτησης MEDLINE και PubMed. Τα αντικαταθλιπτικά φαίνεται να είναι αποτελεσματικά αποκλειστικά και μόνο στην αντιμετώπιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων της NA. Οι αναστολείς της χολινεστεράσης γενικά έχουν μια κλινικά περιορισμένη, αλλά στατιστικά σημαντική συμβολή στον έλεγχο των ΣΨΣ. Οι μέχρι σήμερα μελέτες της δράσης των κλασικών αντιψυχωσικών δείχνουν μια μικρή, στην καλύτερη περίπτωση, δραστηριότητα έναντι των ανωτέρω συμπτωμάτων, ενώ προκαλούν συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα αποτελέσματα των μελετών της συμβολής των άτυπων αντιψυχωσικών δείχνουν μια μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα, ενώ η χορήγησή τους σε χαμηλές δόσεις σπάνια προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες. Η χορήγηση άτυπων αντιψυχωσικών σε ομάδες πληθυσμού μεγάλης ηλικίας σχετίστηκε με αύξηση της θνησιμότητας. Νεότερες αναδρομικές πληθυσμιακές μελέτες κατέδειξαν όμως ότι τα άτυπα αντιψυχωσικά προκαλούν την ίδια, εάν όχι μικρότερη, αύξηση της θνησιμότητας με τα κλασικά αντιψυχωσικά. Τα δεδομένα που αφορούν στη δράση της μεμαντίνης και της καρβαμαζεπίνης είναι αλληλοσυγκρουόμενα. Το βαλπροϊκό νάτριο δεν φαίνεται να συμβάλλει στη θεραπεία των ΣΨΣ.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ανοϊκά σύνδρομα χαρακτηρίζονται ως επιδημία των καιρών μας. Η συχνότητα της νόσου Alzheimer (NA), του πλέον διαδεδομένου τύπου άνοιας, αυξάνει με ταχύτατους ρυθμούς, λόγω της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης και της υπογεννητικότητας στις χώρες του δυτικού κόσμου. Τα συμπεριφορικά και τα ψυχολογικά συμπτώματα (ΣΨΣ) θεωρούνται πλέον ένα από τα κύρια στοιχεία της κλινικής εικόνας των ανοϊκών συνδρόμων και έχουν την ίδια κλινική σημασία με τις γνωστικές διαταραχές.¹

Ο όρος συμπεριφορικά συμπτώματα αναφέρεται σε διαταραχές που εντοπίζονται μέσω της παρατήρησης της συμπεριφοράς του ασθενούς. Τέτοιες διαταραχές είναι η επιθετικότητα, οι κραυγές, οι διαταραχές του ρυθμού ύπνου-εγρήγορσης, οι τάσεις φυγής, οι κοινωνικά μη αποδεκτές συμπεριφορές, η άρση αναστολών, η ανησυχία, οι διαταραχές της πρόσληψης τροφής. Τα ψυχολογικά συμπτώματα αντλούνται μέσω συνεντεύξεων των ασθενών και των οικείων τους και είναι ο φόβος, η αγωνία, η καταθλιπτική διάθεση, οι οπτικές ψευδαισθήσεις, το παραλήρημα, οι παραληρητικές ιδέες κ.ά.²

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(6):707-719
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(6):707-719

Π. Αλεξόπουλος,¹
Φ. Γουρζής²

¹Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland
²Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο

The pharmacological treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Νευροψυχιατρικά συμπτώματα
Νόσος Alzheimer
Φαρμακευτική θεραπεία

Υποβλήθηκε 12.12.2007
Εγκρίθηκε 7.2.2008

Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα εμφανίζονται σε κάποιο στάδιο της εξέλιξης της κλινικής εικόνας έως και σε ποσοστό 90% των ασθενών με ΝΑ.^{3,4} Παρά τη διαδεδομένη αντίληψη ότι αφορούν μόνο στο τελικό στάδιο της νόσου, μπορούν να εκδηλωθούν ακόμα και πριν από τον κλινικό εντοπισμό των γνωστικών διαταραχών.⁵

Στην εμφάνιση των ΣΨΣ συμβάλλουν οι νευροεκφυλιστικές βλάβες του εγκεφάλου, περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η ακατάλληλη περίθαλψη-φροντίδα, οι υψηλές απαιτήσεις για λειτουργικότητα, στις οποίες ο ασθενής δεν μπορεί να ανταποκριθεί, και βιολογικοί παράγοντες δημιουργίας άγχους και ανησυχίας, όπως ο πόνος, η δυσκοιλιότητα, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού, του ανώτερου αναπνευστικού, καθώς και οι διαταραχές της λειτουργίας των αισθητηρίων οργάνων και της κινητικότητας.⁶

Η σημασία των ΣΨΣ είναι εξαιρετικά μεγάλη. Τα συμπτώματα αυτά συνιστούν την πρώτη αιτία ασυλοποίησης ασθενών με ΝΑ, επειδή η περίθαλψη και η φροντίδα στο σπίτι είναι βασανιστική ή ανέφικτη πλέον. Η εμφάνιση τέτοιων συμπτωμάτων συνοδεύεται συχνά από αύξηση της συχνότητας εισαγωγής των ασθενών σε τμήματα οξέων ψυχιατρικών περιστατικών. Τα ΣΨΣ επιφέρουν ακόμα υποβάθμιση της ποιότητας ζωής τόσο των ασθενών όσο και των υπευθύνων για την περίθαλψή τους, συμβάλλουν στην ταχεία επιδείνωση της λειτουργικότητας των ασθενών και συνεπάγονται την κατακόρυφη αύξηση του οικονομικού κόστους περίθαλψής τους.⁷ Κατά συνέπεια, η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπισή τους αποτελεί κεντρικό θέμα της θεραπευτικής της ΝΑ.

Στα πλαίσια της ΝΑ, η αντιμετώπιση των ΣΨΣ δεν είναι ούτε συστηματοποιημένη ούτε δεδομένη. Για πολλά χρόνια, τα κλασικά αντιψυχωσικά με κατασταλτική δράση αποτελούσαν τη θεραπεία εκλογής, παρότι δεν υπάρχουν δεδομένα πέρα από τα αποτελέσματα κάποιων μεμονωμένων ερευνητικών προσπαθειών, δίχως τον απαιτούμενο σχεδιασμό και με χαμηλό αριθμό ασθενών- που να πιστοποιούν τη δραστηριότητά τους στο συγκεκριμένο πεδίο^{8,9} και παρά τη συχνότατη εμφάνιση σημαντικών αντιχολινεργικών και εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών, στις οποίες οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι.¹⁰ Με την είσοδο στη θεραπεία των άτυπων αντιψυχωσικών, των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης, της μεμαντίνης και των αναστολέων της χολινεστεράσης ο χάρτης των δυνατοτήτων φαρμακευτικής αντιμετώπισης των ΣΨΣ έγινε εξαιρετικά περίπλοκος. Σκοπός αυτής της σύντομης ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των νέων δεδομένων στη φαρμακοθεραπεία των ΣΨΣ. Η μελέτη βασίζεται κυρίως σε τυχαίοποιημένες, διπλές-τυφλές με εικονικό φάρμακο (placebo) ελεγχθείσες μελέτες (ΤΔΤΡ μελέτες), που εντοπίστηκαν μέσω των μηχανών αναζήτησης PubMed και

MEDLINE. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: Alzheimer's disease, dementia, neuropsychiatric symptoms, behavioral and psychological symptoms, antipsychotics, antidepressants, mood stabilizers, cholinesterase inhibitors, memantine, benzodiazepines. Η ποσοτικοποίηση και αντικειμενικοποίηση των ΣΨΣ και η διαπίστωση βελτίωσης, επιδείνωσης ή σταθερότητας της κλινικής εικόνας βασίστηκαν σε ψυχομετρικές κλίμακες καταγραφής των ΣΨΣ, όπως οι ακόλουθες: the behavioral pathology in Alzheimer's disease scale (BEHAVE-AD),¹¹ the neuropsychiatric inventory (NPI),¹² the Cohen-Mansfield agitation inventory (CMAI),¹³ the clinician interview-based impression of change plus caregiver assessment inventory (CIBIC-Plus)¹⁴ κ.ά.

Ο αποκλεισμός της υπερπυρεξίας, της απορρύθμισης του διαβήτη, του άλγους, της αφυδάτωσης, των ανεπιθύμητων ενεργειών νέου φαρμάκου, της αναιμίας, του υποθυρεοειδισμού, της αλλαγής περιβάλλοντος, των εντάσεων με τους περιθάλποντες ως γενεσιουργών αιτιών των ΣΨΣ¹⁰ και η εφαρμογή μη φαρμακολογικών μεθόδων αντιμετώπισης, όπως η μουσικοθεραπεία, η θεραπεία με τη χρήση των εικαστικών τεχνών (art-therapy), η κινησιοθεραπεία και η θεραπεία της συμπεριφοράς, καθώς και η κατάλληλη εκπαίδευση του προσωπικού, επιβάλλεται να προηγούνται της φαρμακευτικής αγωγής.¹⁵⁻¹⁸ Εξαιρετικά κρίσιμος θεωρείται ο ακριβής προσδιορισμός του συμπτώματος ή των συμπτωμάτων¹⁹ και ο εντοπισμός των συνθηκών υπό τις οποίες εμφανίζεται (πόσο συχνά; πότε; πού; ποια άτομα είναι παρόντα; τι συμβαίνει πριν από την εμφάνιση του συμπτώματος και τι έπεται της υποχώρησής του; κ.λπ.),¹⁶ προκειμένου οι προσπάθειες αντιμετώπισης του συμπτώματος να είναι στοχοκατευθυνόμενες και να μην αποσκοπούν απλά στην καταστολή του ασθενούς.

2. ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

Από τέσσερις ΤΔΤΡ μελέτες της αποτελεσματικότητας των αντικαταθλιπτικών στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ (πίν. 1),²⁰⁻²³ μόνο η μελέτη της δράσης της σιταλοπράμης κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν φάρμακα της συγκεκριμένης κατηγορίας, συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν placebo. Ωστόσο, η διάρκεια της μελέτης ήταν πολύ βραχεία (17 ημέρες) και σημειώθηκαν υψηλά ποσοστά διακοπής της συμμετοχής λόγω ελλιπούς αποτελεσματικότητας τόσο στην ομάδα ασθενών που έλαβε σιταλοπράμη όσο και σε εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Οι ψυχομετρικές κλίμακες έδειξαν βελτίωση στους τομείς της συναισθηματικής αστάθειας και της ανησυχίας. Στην ίδια μελέτη δοκιμάστηκε και η αποτελεσματικότητα της περφαιναζίνης. Διαπιστώθηκε ότι μόνο η σιταλοπράμη είναι σημαντικά πιο δραστική από

Πίνακας 1. Μελέτες αποτελεσματικότητας των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης στην αντιμετώπιση των συμπεριφορικών και των ψυχολογικών συμπτωμάτων.

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια	Φάρμακο	Τύπος άνοιας	Αποτελέσματα
Auchus et al ²³ 1997	15	6 εβδομάδες	Φλουοξετίνη (20 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά
Pollock et al ²⁰ 2002	52	17 ημέρες	Σιταλοπράμη (20 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια, μεικτής απιολογίας άνοια, άνοια με σωματίδια Lewy	Σημαντική βελτίωση των ασθενών υπό σιταλοπράμη Σημαντική βελτίωση στα πεδία της συναι- σθηματικής αστάθειας και της ανησυχίας
Lyketsos et al ²² 2003	44	12 εβδομάδες	Σερτραλίνη (95 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer	Σημαντική βελτίωση μόνο στα πεδία τα σχε- τιζόμενα με καταθλιπτικά συμπτώματα
Finkel et al ²¹ 2004	245	12 εβδομάδες	Σερτραλίνη (126 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά

το placebo στην αντιμετώπιση της επιθετικότητας, των ψυχωσικών συμπτωμάτων, της εσωτερικής ανησυχίας και έντασης και όχι η περφαιναζίνη.²⁰ Οι Lyketsos et al εντόπισαν θετικά αποτελέσματα όσον αφορά στη δράση της σερτραλίνης στην αντιμετώπιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Οι διαφοροποιήσεις όμως των ασθενών που έλαβαν placebo σε σχέση με σερτραλίνη ως προς τη συνολική εικόνα των συμπτωμάτων, όπως αυτή αντικειμενικοποιήθηκε μέσω των αποτελεσμάτων των νευροψυχολογικών δοκιμασιών, δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης, που διενεργήθηκε στο ιατρικό κέντρο του πανεπιστημίου Pittsburgh των ΗΠΑ, διήρκεσε 12 εβδομάδες και περιελάμβανε 103 ασθενείς με άνοια δίχως κατάθλιψη αλλά με επιθετικότητα, παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις και ανησυχία, η σιταλοπράμη είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη ρισπεριδόνη στην αντιμετώπιση των ανωτέρω συμπτωμάτων και έχει σημαντικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών.²⁴

Τα παλαιότερης γενιάς αντικαταθλιπτικά, όπως τα τρικυκλικά, οδηγούν στην εμφάνιση αντιχολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών και γι' αυτό δεν συνιστώνται για τη θεραπεία των ΣΨΣ στα πλαίσια της ΝΑ. Δύο μελέτες, με σκοπό τη σύγκριση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και των αναστολέων της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης στη θεραπεία των ΣΨΣ της ΝΑ, αποκάλυψαν ότι ενώ η φλουοξετίνη και η παροξετίνη είναι το ίδιο αποτελεσματικές με την ιμιπραμίνη και την αμιτριπυλίνη αντίστοιχα, είναι καλύτερα ανεκτές, ενώ παράλληλα δρουν ταχύτερα.^{25,26}

3. ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ

3.1. Αναστολείς της χολινεστεράσης

Από πέντε ΤΔΤΡ μελέτες και μία μετα-ανάλυση ΤΔΤΡ μελετών της αποτελεσματικότητας των αναστολέων της

χολινεστεράσης στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ (πίν. 2),²⁷⁻³² τα αποτελέσματα των τεσσάρων καταδεικνύουν στατιστικά σημαντική βελτίωση των ασθενών που έλαβαν φάρμακα της συγκεκριμένης κατηγορίας σε σχέση με εκείνους που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Συγκεκριμένα, η μελέτη διάρκειας 6 μηνών που διενεργήθηκε σε κέντρα της Ευρώπης, του Καναδά, των ΗΠΑ και του Ισραήλ κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική –περιοριζόμενη όμως σε μια, στα πλαίσια της κλινικής πράξης αμφισβητούμενης σημασίας, μέση μεταβολή του αποτελέσματος της κλίμακας NPI κατά 2,2 βαθμούς– συμβολή της γαλανταμίνης σε δοσολογίες 24 mg/ημέρα στη σταθεροποίηση και βελτίωση των ασθενών με ΣΨΣ.²⁷ Αντίθετα, η ανασκόπηση Cochrane δύο ΤΔΤΡ μελετών αναφέρει σημαντική αποτελεσματικότητα μόνο της δόσης των 16 mg/ημέρα και καμιά διαφορά ως προς τη δραστηριότητα μεταξύ των δόσεων 8 mg/ημέρα και 24 mg/ημέρα γαλανταμίνης και του placebo.²⁸

Τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα όσον αφορά στη συμβολή της donepezilης στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ. Μελέτη μακράς διάρκειας, ελεγχόμενης όμως αξιοπιστίας λόγω των υψηλών ποσοστών διακοπής της συμμετοχής (80% έως το τέλος των 2 πρώτων ετών) και των περιόδων διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής,⁵ δεν ανέδειξε κάποιο πλεονέκτημα του φαρμάκου έναντι του placebo ως προς τον έλεγχο της συμπτωματολογίας, την εντατικοποίηση και το κόστος των μέτρων περίθαλψης, καθώς και την ψυχολογική επιβάρυνση των οικείων των ασθενών.²⁹ Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξε και η διάρκεια 24 εβδομάδων μελέτη των Tariot et al, στην οποία συμμετείχαν 108 ασθενείς με ΝΑ και ΣΨΣ.³⁰ Οι ασθενείς υπό το εικονικό φάρμακο εμφάνισαν την ίδια βελτίωση στον τομέα των ΣΨΣ με όσους έλαβαν donepezilη. Οι συγγραφείς ερμηνεύουν το συγκεκριμένο εύρημα ως συνέπεια των συνοδευτικών φαρμάκων τα οποία ελάμβαναν οι ασθενείς υπό placebo κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στον αντίποδα αυτών των αποτελεσμάτων βρίσκονται τα

Πίνακας 2. Μελέτες της αποτελεσματικότητας των αναστολέων της χολινεστεράσης στην αντιμετώπιση των συμπεριφορικών και των ψυχολογικών συμπτωμάτων.

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια	Φάρμακο	Τύπος άνοιας	Αποτελέσματα
Feldman et al ³¹ 2001	290	24 εβδομάδες	Δονεπεζίλη (10 mg/ημέρα: 74%, 5 mg/ ημέρα: 26%)	Νόσος Alzheimer	Στατιστικά σημαντική βελτίωση των ασθενών υπό δονεπεζίλη σε σχέση με τους ασθενείς υπό placebo Διπλάσια συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς που έλαβαν δονεπεζίλη
Tariot et al ³⁰ 2001	208	24 εβδομάδες	Δονεπεζίλη (9,5 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά
Erkinjuntti et al ²⁷ 2002	592	24 εβδομάδες	Γαλανταμίνη (24 mg/ημέρα)	Μεικτής αιτιολογίας άνοια, αγγειακή άνοια	Σημαντική βελτίωση των ασθενών με γαλανταμίνη
Olin & Schneider ²⁸ 2003 (μετα-ανάλυση)	1364	12–20 εβδομάδες	Γαλανταμίνη (8, 16, 24, 32 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer	Υπό 16 mg/ημέρα γαλανταμίνη σημαντική βελτίωση της συνολικής κλινικής εικόνας
Courtney et al ²⁹ 2004	565	Έως 4 έτη	Δονεπεζίλη (10 mg/ημέρα) ή (5 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, μεικτής αιτιολογίας άνοια	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά
Holmes et al ³² 2004	96	12 εβδομάδες	Δονεπεζίλη (10 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer	Σημαντική βελτίωση του συνόλου της κλινικής εικόνας των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων Βελτίωση κυρίως της ανησυχίας, του φόβου, της απάθειας, της καταθλιπτικής διάθεσης, των παραληρητικών ιδεών και των ψευδαισθήσεων
Roesler al ³³ 1999	34	26 εβδομάδες	Ριβαστιγμίνη (6–12 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer	Στατιστικά σημαντική βελτίωση των ασθενών υπό ριβαστιγμίνη

συμπεράσματα δύο άλλων ΤΔΤΡ μελετών με 290 και 96 ασθενείς, διάρκειας 24 και 12 εβδομάδων, αντίστοιχα, οι οποίες εντόπισαν στατιστικά σημαντική υποχώρηση των ΣΨΣ υπό δονεπεζίλη.^{31,32} Ιδιαίτερα αποτελεσματική ήταν η δράση του φαρμάκου έναντι της απάθειας, της καταθλιπτικής διάθεσης και του φόβου.³¹

Δεν εντοπίστηκαν ΤΔΤΡ μελέτες της αποτελεσματικότητας της ριβαστιγμίνης στον έλεγχο των ΣΨΣ. Στα πλαίσια της με placebo ελεγχθείσας μελέτης των Roesler et al, διάρκειας 26 εβδομάδων, που συμπεριέλαβε 34 ασθενείς, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές τάσεις βελτίωσης –σύμφωνα με τα ευρήματα της ψυχομετρικής κλίμακας CIBIC-Plus¹⁴– των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ριβαστιγμίνη, σε σχέση με εκείνους που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (πίν. 2).³³

Δύο τυχαίοποιημένες μελέτες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της ριβαστιγμίνης και της δονεπεζίλης στη θεραπεία των ΣΨΣ (πίν. 3). Οι Wilcock et al συνέκριναν, πρόσφατα, για 52 εβδομάδες τη δράση των δύο αυτών φαρμακευτικών ουσιών, δίχως να διαπιστώσουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συμβολή τους στον έλεγχο των ΣΨΣ.³⁴ Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Bullock et al,

οι οποίοι συμπεριέλαβαν στη διάρκειας 24 μηνών μελέτη τους 994 ασθενείς με ΝΑ. Είναι αναγκαίο να επισημανθεί ότι στο υποσύνολο των ασθενών ηλικίας <75 ετών διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντικά μικρότερη επιδείνωση της κλινικής εικόνας όσων έλαβαν ριβαστιγμίνη σε σχέση με εκείνους που έλαβαν δονεπεζίλη.³⁵

Γενικά, παρότι κάποιες από τις μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντικές τάσεις βελτίωσης με αναστολείς της χολινεστεράσης, η κλινική σημασία της δράσης τους στο πεδίο της αντιμετώπισης των ΣΨΣ στα πλαίσια της ΝΑ φαίνεται να είναι περιορισμένη.

3.2. Μεμαντίνη

Η μεμαντίνη είναι ένας ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων που συμβάλλει στη σταθεροποίηση των γνωσιακών λειτουργιών των ασθενών με ΝΑ. Δύο ΤΔΤΡ μελέτες εξέτασαν το ρόλο της μεμαντίνης στη θεραπεία των ΣΨΣ (πίν. 4).^{36,37} Στην πρώτη δεν εντοπίστηκε κάποια θετική επίδραση του φαρμάκου. Στη δεύτερη παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά της διαφοροποίησης της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας NPI. Αυτή όμως η διαφορά δεν

Πίνακας 3. Μελέτες σύγκρισης της αποτελεσματικότητας της ριβαστιγμίνης και της donepezιλής στην αντιμετώπιση των συμπεριφορικών και των ψυχολογικών συμπτωμάτων.

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια	Φάρμακο	Τύπος άνοιας	Αποτελέσματα
Wilcock et al ³⁴ 1999	182	52 εβδομάδες	Ριβαστιγμίνη (24 mg/ημέρα), donepezίλη (10 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά
Bullock et al ³⁵ 2005	994	24 μήνες	Ριβαστιγμίνη (9,4 mg/ημέρα), donepezίλη (9,4 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, άνοια με σωματίου του Lewy	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά στη δράση της ριβαστιγμίνης και της donepezιλής. Στο υποσύνολο των ασθενών ηλικίας <75 ετών αποτελεσματικότερη η δράση της ριβαστιγμίνης (μεταβολές στην κλίμακα NPI: Υπό ριβαστιγμίνη +2,48, έναντι +5,87 υπό donepezίλη, P=0,028)

Πίνακας 4. Μελέτες της αποτελεσματικότητας της μεμαντίνης στην αντιμετώπιση των συμπεριφορικών και των ψυχολογικών συμπτωμάτων.

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια	Φάρμακο	Τύπος άνοιας	Αποτελέσματα
Reisberg et al ³⁶ 2003	252	28 εβδομάδες	Μεμαντίνη (20 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά
Tariot et al ³⁷ 2004	404	24 εβδομάδες	Μεμαντίνη (20 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά Μεταβολές στη βαθμολογία στην κλίμακα NPI: Υπό μεμαντίνη: -0,1 βαθμοί, υπό placebo +3,7 βαθμοί (P=0,002)

οφειλόταν στην τάση βελτίωσης της κλινικής εικόνας των ασθενών που έλαβαν μεμαντίνη, η οποία ήταν οριακή (μόλις 0,1 βαθμοί), αλλά στην επιδείνωση των συμπτωμάτων των ασθενών υπό placebo. Η κλινική σημασία των ευρημάτων παραμένει ασαφής. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι ο ρόλος της μεμαντίνης στη θεραπευτική των ΣΨΣ της ΝΑ είναι εξαιρετικά περιορισμένος.

4. ΑΝΤΙΜΑΝΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τρεις ΤΔΤΡ μελέτες εξέτασαν την αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού νατρίου³⁸⁻⁴⁰ και δύο της καρβαμαζεπίνης^{41,42} στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ (πίν. 5). Το βαλπροϊκό νάτριο, σύμφωνα με τα ευρήματα αυτά, δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματικό, ενώ πολύ συχνότερα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως καταστολή. Από τις δύο μικρές μελέτες που αφορούν στη δράση της καρβαμαζεπίνης, μόνο η μία έδειξε κάποιες τάσεις συμβολής στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ.⁴¹ Με δεδομένες όμως τις αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με άλλες ουσίες, συχνά χορηγούμενες σε ηλικιωμένους, δεν συνιστάται η συνταγογράφηση της καρβαμαζεπίνης για την αντιμετώπιση των ΣΨΣ.⁴³

5. ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ

5.1. Κλασικά αντιψυχωσικά

Δύο μετα-αναλύσεις βασιζόμενες σε δεδομένα δώδεκα ΤΔΤΡ μελετών^{44,45} και δύο επιπλέον ΤΔΤΡ μελέτες^{46,47} αξιολόγησαν τη δραστηριότητα των κλασικών αντιψυχωσικών στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ (πίν. 6). Η παλαιότερη από τις δύο μετα-αναλύσεις, που συμπεριέλαβε τα αποτελέσματα 7 ΤΔΤΡ μελετών, κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική και πιθανόν κλινικά θετική συμβολή των κλασικών αντιψυχωσικών στη θεραπεία των ΣΨΣ.⁴⁴ Συγκεκριμένα, οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι 18 από τους 100 ασθενείς ωφελούνται από τη λήψη των φαρμάκων. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τη δράση των διαφόρων αντιψυχωσικών που χορηγήθηκαν.⁴⁴ Μια ΤΔΤΡ μελέτη μειωμένης αξιοπιστίας χωρίς αναφορά στην οξύτητα της συμπτωματολογίας, στο στάδιο του ανοϊκού συνδρόμου, στις μεθόδους τυχαιοποίησης, στις ανεπιθύμητες ενέργειες και στα ποσοστά διακοπής της συμμετοχής στη μελέτη, εντόπισε σημαντική συμβολή της θειοριδαζίνης στην αντιμετώπιση της ανησυχίας.⁴⁶ Η πρόσφατη μετα-ανάλυση Cochrane 5 ΤΔΤΡ μελετών έδειξε μια σημαντική συμβολή της αλοπεριδόλης στην αντιμετώπιση της επιθετικότητας, αλλά καμιά δράση έναντι της ανησυχίας και καμιά συμβολή στη βελτίωση της συνολικής

Πίνακας 5. Μελέτες της αποτελεσματικότητας των αντιμανιακών φαρμάκων στην αντιμετώπιση των συμπεριφορικών και των ψυχολογικών συμπτωμάτων.

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια	Φάρμακο	Τύπος άνοιας	Αποτελέσματα
Tariot et al ⁴¹ 1998	51	6 εβδομάδες	Καρβαμαζεπίνη (304 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια, μεικτής αιτιολογίας άνοια	Στατιστικά σημαντική βελτίωση της ανησυχίας
Olin et al ⁴² 2001	21	6 εβδομάδες	Καρβαμαζεπίνη (388 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά
Porsteinsson et al ³⁸ 2001	56	6 εβδομάδες	Βαλπροϊκό νάτριο (826 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια, μεικτής αιτιολογίας άνοια	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά
Tariot et al ³⁹ 2001	172	6 εβδομάδες	Βαλπροϊκό νάτριο (1000 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια, μεικτής αιτιολογίας άνοια	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά
Sival et al ⁴⁰ 2002	42	3 εβδομάδες	Βαλπροϊκό νάτριο (480 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια, μεικτής αιτιολογίας άνοια, άνοια στα πλαίσια της νόσου Parkinson	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά

Πίνακας 6. Μελέτες της αποτελεσματικότητας των κλασικών αντιψυχωσικών στην αντιμετώπιση των συμπεριφορικών και των ψυχολογικών συμπτωμάτων.

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια	Φάρμακο	Τύπος άνοιας	Αποτελέσματα
Schneider et al ⁴⁴ 1990 (μετα-ανάλυση)	252	3–8 εβδομάδες	Αλοπεριδόλη, θειοριδαζίνη thiothixene, χλωροπρομαζίνη, acetophenazine, τριφθοριοπεραζίνη	Γεροντική άνοια, αγγειακή άνοια	Στατιστικά σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών υπό αντιψυχωσικά (P=0,004) Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά δραστηριότητας μεταξύ των διαφόρων αντιψυχωσικών που χορηγήθηκαν Οι ασθενείς που έλαβαν αντιψυχωσικά εμφάνισαν πολύ συχνότερα καταστολή και εξωπυραμιδικές διαταραχές έναντι των ασθενών υπό placebo
Lonergan et al ⁴⁵ 2002 (μετα-ανάλυση)	573	3–16 εβδομάδες	Αλοπεριδόλη (0,25–5 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια	Στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιθετικότητας Υψηλά ποσοστά διακοπής της συμμετοχής σε ασθενείς υπό αλοπεριδόλη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών
Stotsky et al ⁴⁶ 1984	258	4 εβδομάδες	Θειοριδαζίνη (10–200 mg/ημέρα)	Γεροντική άνοια	Στατιστικά σημαντική βελτίωση των αισθημάτων του φόβου και της ανησυχίας Απουσία στοιχείων σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες και ποσοστά διακοπής
Pollock et al ²⁰ 2002	54	17 ημέρες	Περφαιναζίνη (8, 16, 24, 32 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια, μεικτής αιτιολογίας άνοια, άνοια με σωματία Lewy	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά

κλινικής εικόνας.⁴⁵ Οι συγγραφείς επισήμαναν ότι η διακοπή της συμμετοχής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως εξωπυραμιδικά συμπτώματα και υπνηλία, παρατηρήθηκε σε τουλάχιστον διπλάσια συχνότητα στους ασθενείς που έλαβαν αλοπεριδόλη σε σχέση με εκείνους υπό placebo. Μια μικρής διάρκειας ΤΔΤΡ δεν έδειξε κάποια βελτίωση

της συμπτωματολογίας μετά από τη χορήγηση περφαιναζίνης.⁴⁷ Από τα ανωτέρω συνάγεται ότι, για τα κλασικά αντιψυχωσικά, δεν υπάρχουν σαφή και αδιάσειστα στοιχεία που να στηρίζουν τη συμβολή τους στη θεραπευτική των ΣΨΣ. Περιορισμένου εύρους αποτελεσματικότητα φαίνεται να έχει η αλοπεριδόλη στην αντιμετώπιση της επιθετικό-

τητας. Παραμένει όμως ασαφές εάν το κέρδος από αυτή τη θετική δράση είναι σημαντικότερο από τις συνέπειες των συχνότατα παρατηρούμενων, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς, ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

5.2. Άτυπα αντιψυχωσικά

Μελέτες ΤΔΤΡ της αποτελεσματικότητας των άτυπων αντιψυχωσικών στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ εντοπίστηκαν μόνο για την ολανζαπίνη, τη ρισπεριδόνη και την κουετιαπίνη.

5.2.1. Ολανζαπίνη. Οι ΤΔΤΡ μελέτες της δραστηριότητας της ολανζαπίνης συμπεριέλαβαν ασθενείς που νοσηλεύονταν σε μονάδες περίθαλψης ηλικιωμένων (πίν. 7).⁴⁸⁻⁵⁰ Η μελέτη των Street et al έδειξε θετική δράση της ολανζαπίνης σε δόσεις των 5 mg/ημέρα και 10 mg/ημέρα, αλλά όχι των 15 mg/ημέρα στον περιορισμό της ανησυχίας, της επιθετικότητας, των ψευδαισθήσεων και των παραληρητικών ιδεών.⁴⁸ Σημαντική βελτίωση του συνόλου της κλινικής εικόνας, όπως αυτή αποτυπώνεται μέσω της κλίμακας NPI, παρατηρήθηκε όμως μόνο στη δοσολογία των 5 mg/ημέρα. Λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως λόγω υπνηλίας και διαταραχών της βάρδισης, διέκοψαν τη συμμετοχή τους στη μελέτη ποσοστό 45% από όσους έλαβαν ολανζαπίνη, έναντι 18% εκείνων που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης των De Deyn et al, που διήρκεσε περισσότερο και περιέλαβε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, η ολανζαπίνη δεν συμβάλλει στον περιορισμό των ΣΨΣ. Επίσης, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε

εμφάνισαν εξαιρετικά συχνά αύξηση του βάρους τους, ακράτεια ούρων και ανορεξία.⁵⁰ Η ενδομυϊκή χορήγηση ολανζαπίνης για την αντιμετώπιση της πολύ έντονης ανησυχίας αποδείχθηκε ιδιαίτερα αποτελεσματική και εξίσου δραστική με τη λοραζεπάμη, που ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων που κατεχοχίν χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ανωτέρω κλινικής εικόνας.⁴⁹ Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι σχετικά μικρής διάρκειας προαναφερθείσες μελέτες δεν μπορούν να εξετάσουν ενδεχόμενη εμφάνιση υπεργλυκαιμίας και σακχαρώδους διαβήτη ή άλλες ενδεχόμενες μακροπρόθεσμες επιπλοκές στην υγεία των ασθενών με ΣΨΣ στα πλαίσια της ΝΑ.

5.2.2. Κουετιαπίνη. Μια πρόσφατη ΤΔΤΡ μελέτη της αποτελεσματικότητας της κουετιαπίνης, της ρισπεριδόνης και της ολανζαπίνης, διάρκειας 36 εβδομάδων, σε 421 ασθενείς με ΝΑ –ελεγχόμενης αξιοπιστίας λόγω των υψηλότατων ποσοστών διακοπής εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών ή απουσίας δραστηριότητας (82%)– δεν εντόπισε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στη συμβολή της κουετιαπίνης στη θεραπεία των ΣΨΣ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ($P=0,24$).⁵¹ Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των τριών προαναφερθέντων άτυπων αντιψυχωσικών.⁵¹

5.2.3. Ρισπεριδόνη. Η ρισπεριδόνη είναι το μοναδικό άτυπο αντιψυχωσικό, του οποίου η χορήγηση έχει εγκριθεί από τους εθνικούς οργανισμούς φαρμάκων της κεντρικής Ευρώπης για τη θεραπεία των ΣΨΣ σε ασθενείς με ΝΑ (πίν.

Πίνακας 7. Μελέτες της αποτελεσματικότητας της ολανζαπίνης στην αντιμετώπιση των συμπεριφορικών και των ψυχολογικών συμπτωμάτων.

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια	Φάρμακο	Τύπος άνοιας	Αποτελέσματα
Street et al ⁴⁸ 2000	206	6 εβδομάδες	Ολανζαπίνη (5–10–15 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer	Υπό 5 και 10 mg/ημέρα σημαντική βελτίωση της ανησυχίας, της επιθετικότητας, των ψευδαισθήσεων και των παραληρητικών ιδεών Μόνο υπό 5 mg/ημέρα στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής κλινικής εικόνας με βάση τα αποτελέσματα της κλίμακας NPI Υπνηλία και διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη, συχνότερες στους ασθενείς υπό ολανζαπίνη Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την εμφάνιση εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών
Meehan et al ⁴⁹ 2002	204	24 ώρες	Ολανζαπίνη IM (2,5–5,0 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια, μεικτής αιτιολογίας άνοια	Στατιστικά σημαντική βελτίωση εντός δύο ωρών από τη χορήγηση Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ολανζαπίνη και αυτών που έλαβαν λοραζεπάμη
De Deyn et al ⁵⁰ 2004	652	10 εβδομάδες	Ολανζαπίνη (1–2,5–5–7,5 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά

8). Σε μια ΤΔΤΡ μελέτη με σταθερές δόσεις ρισπεριδόνης, 45% των ασθενών υπό 1 mg/ημέρα ρισπεριδόνης, 50% των ασθενών υπό 2 mg/ημέρα και 33% υπό placebo εμφάνισαν σημαντική μείωση της συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα BEHAVE-AD.¹⁷ Η δόση των 2 mg/ημέρα δεν είναι επομένως σημαντικά πιο δραστική έναντι εκείνης του 1 mg/ημέρα, ενώ, παράλληλα, προκαλεί συχνότερα εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.⁵² Μια άλλη μελέτη με 229 συμμετέχοντες δεν εντόπισε κάποια θετική δράση της ρισπεριδόνης στην αντιμετώπιση της συνολικής εικόνας των ασθενών με ΣΨΣ.⁴⁷ Σημαντική βελτίωση διαπιστώθηκε μόνο στον τομέα της επιθετικότητας. Ένας από τους στόχους της ερευνητικής προσπάθειας ήταν επίσης και η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της ρισπεριδόνης με εκείνη της αλοπεριδόλης. Διαφορές πέρα από τη σημαντικά μεγαλύτερη δραστικότητα της ρισπεριδόνης έναντι

της επιθετικότητας δεν εντοπίστηκαν (πίν. 9). Οι Chan et al συνέκριναν απευθείας τη δράση της ρισπεριδόνης με εκείνη της αλοπεριδόλης σε μια ομάδα 58 ασθενών, 28 από τους οποίους έλαβαν ρισπεριδόνη και 28 αλοπεριδόλη.⁵³ Δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά ως προς τη δραστηκότητα. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι ο σχετικά χαμηλός αριθμός των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη περιορίζει την εγκυρότητα των συμπερασμάτων της. Σε μια τρίτη μελέτη, 60 ασθενείς έλαβαν για 8 εβδομάδες αλοπεριδόλη και άλλοι 60 ρισπεριδόνη. Ακολούθησε μία εβδομάδα δίχως χορήγηση κάποιου από τα φάρμακα και στη συνέχεια χορηγήθηκε στους ασθενείς το φάρμακο που δεν έλαβαν κατά την πρώτη φάση της μελέτης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των ΣΨΣ στους ασθενείς όπου χορηγήθηκε ρισπεριδόνη.⁵⁴ Λόγω όμως της δομής της μελέτης, η εγκυρότητα των

Πίνακας 8. Μελέτες της αποτελεσματικότητας της ρισπεριδόνης στην αντιμετώπιση των συμπεριφορικών και των ψυχολογικών συμπτωμάτων.

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια	Φάρμακο	Τύπος άνοιας	Αποτελέσματα
De Deyn et al ⁴⁷ 1999	229	12 εβδομάδες	Ρισπεριδόνη (1,1 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια, μεικτής αιτιολογίας άνοια	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση
Katz et al ⁵² 1999	625	12 εβδομάδες	Ρισπεριδόνη (0,5–1,0–2,0 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια, μεικτής αιτιολογίας άνοια	Σημαντική βελτίωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων. Καμιά διαφορά ως προς τη δραστηκότητα μεταξύ 1 mg/ημέρα και 2 mg/ημέρα Υπό 2 mg/ημέρα συχνότερη εμφάνιση εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών
Brodaty et al ⁵⁵ 2003	345	12 εβδομάδες	Ρισπεριδόνη (0,95 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια, μεικτής αιτιολογίας άνοια	Στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιθετικότητας Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν ρισπεριδόνη (5 ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια και ένα παροδικό ισχαιμικό) Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένης συχνότητας ήταν η υπνηλία και οι πτώσεις

Πίνακας 9. Μελέτες σύγκρισης της αποτελεσματικότητας της ρισπεριδόνης και της αλοπεριδόλης στην αντιμετώπιση των συμπεριφορικών και των ψυχολογικών συμπτωμάτων.

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια	Φάρμακο	Τύπος άνοιας	Αποτελέσματα
De Deyn et al ⁴⁷ 1999	229	12 εβδομάδες	Ρισπεριδόνη (1,1 mg/ημέρα), αλοπεριδόλη (1,2 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια, μεικτής αιτιολογίας άνοια	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση Οι ασθενείς υπό αλοπεριδόλη εμφάνισαν συχνότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα
Chan et al ⁵³ 2001	58	12 εβδομάδες	Ρισπεριδόνη (0,85 mg/ημέρα), αλοπεριδόλη (0,9 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια	Καμιά στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση
Suh et al ⁵⁴ 2004	120	18 εβδομάδες	Σχεδιασμός cross-over: Ρισπεριδόνη (0,80 mg/ημέρα), αλοπεριδόλη (0,83 mg/ημέρα)	Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια, μεικτής αιτιολογίας άνοια	Στατιστικά σημαντική βελτίωση των ασθενών που έλαβαν ρισπεριδόνη

αποτελεσμάτων της ελέγχεται. Η πιο πρόσφατη ΤΔΤΡ μελέτη αξιολόγησης της δράσης της ρισπεριδόνης στα ΣΨΣ εντόπισε θετική συμβολή του φαρμάκου στον περιορισμό της επιθετικότητας, παρατηρήθηκαν όμως και σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.⁵⁵ Οι πλέον συχνές ήταν πτώσεις, υπνηλία και τραυματισμοί. Εκτός από αυτές, σημειώθηκαν πέντε ισχαιμικά επεισόδια και ένα παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, τα οποία εμφανίστηκαν όμως σε ασθενείς που ήδη έπασχαν από υπέρταση, κοιλιακή μαρμαρυγή και είχαν στο ατομικό ιστορικό τους αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Σε όλους τους ασθενείς που εμφάνισαν τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια χορηγήθηκε ρισπεριδόνη. Τα ευρήματα αυτά πυροδότησαν την έναρξη μεγάλης και μακράς συζήτησης αναφορικά με την ασφάλεια της χορήγησης άτυπων αντιψυχωσικών για την αντιμετώπιση των ΣΨΣ σε ασθενείς με ΝΑ.

5.2.4. Ασφάλεια χορήγησης άτυπων αντιψυχωσικών. Οι οδηγίες για την ολανζαπίνη και τη ρισπεριδόνη προειδοποιούν για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών επεισοδίων σε ηλικιωμένους ασθενείς με τα ανωτέρω φάρμακα. Συγκεκριμένα, σε μελέτες για τη ρισπεριδόνη, διαπιστώθηκε συχνότητα 1,3% εμφάνισης αγγειακών επεισοδίων υπό ρισπεριδόνη έναντι 0,4% υπό placebo. Σύμφωνα με στοιχεία για την ολανζαπίνη, η αντίστοιχη συχνότητα ήταν 4% έναντι 2%. Ένα μόνο τμήμα από αυτές τις μελέτες έχει δημοσιευτεί και ως εκ τούτου δεν είναι εφικτή η σύγκριση των συγκεκριμένων δεδομένων στα πλαίσια μιας μετα-ανάλυσης.⁵⁶ Το 2005, ο εθνικός οργανισμός φαρμάκων των ΗΠΑ εξέδωσε οδηγία που αναφερόταν στον υψηλό κίνδυνο αιφνιδίων θανάτων ηλικιωμένων ασθενών με άνοια υπό θεραπεία με άτυπα αντιψυχωσικά, βασισμένη στα στοιχεία μετα-ανάλυσης 17 μελετών ελεγχθεισών με placebo, για την αποτελεσματικότητα της ολανζαπίνης, της αριπιπραζόλης, της ρισπεριδόνης και της κουετιαπίνης. Σύμφωνα με αυτή, τα ποσοστά θανάτων ασθενών που ελάμβαναν άτυπα αντιψυχωσικά ήταν κατά 1,6–1,7 φορές υψηλότερα έναντι εκείνων που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Σε αυτό το σημείο όμως αξίζει να τονιστεί ότι οι περισσότεροι θάνατοι οφείλονταν σε καρδιακά νοσήματα και σε λοιμώξεις, όπως η πνευμονία.

Δύο υψηλής ποιοτικά στάθμης αναδρομικές πληθυσμιακές μελέτες, που διενεργήθηκαν η μία στον Καναδά⁵⁷ και η άλλη στις ΗΠΑ⁵⁸ και αξιοποίησαν στοιχεία υγειονομικών υπηρεσιών, έδειξαν ότι τα άτυπα αντιψυχωσικά είναι τουλάχιστον εξίσου ασφαλή με τα κλασικά αντιψυχωσικά. Συγκεκριμένα, οι Hermann et al συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους 1.015 ηλικιωμένους ασθενείς με κλασικά αντιψυχωσικά, 6.964 με ρισπεριδόνη και 3.421 με ολανζαπίνη, οι οποίοι έλαβαν τα φάρμακα για τουλάχιστον 30 ημέρες. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς

την εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω αγγειακών επεισοδίων ανάμεσα στις ομάδες ασθενών που έλαβαν άτυπα και κλασικά αντιψυχωσικά.⁵⁷ Η αδυναμία της συγκεκριμένης μελέτης εντοπίζεται στο μέγεθος του πληθυσμού που μελετήθηκε, το οποίο δεν ήταν αρκούντως μεγάλο για να είναι δυνατή η διαπίστωση μικρών διαφοροποιήσεων. Στη μελέτη που διενεργήθηκε στις ΗΠΑ και στην οποία συμμετείχαν 22.890 ασθενείς, ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών που έλαβαν αντιψυχωσικά, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση κλασικών αντιψυχωσικών επιφέρει κατά 37% υψηλότερο –πάντα δοσοεξαρτώμενο– κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τη χορήγηση των νεότερων αντιψυχωσικών.⁵⁸ Οι συγκεκριμένες μελέτες δεν περιορίστηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΝΑ ή άνοια γενικότερα, αλλά συμπεριέλαβαν και ηλικιωμένους ασθενείς, πάσχοντες από άλλα νοσήματα. Η πρόσφατη μελέτη της φιλανδικής ερευνητικής ομάδας των Rainio et al επικέντρωσε το ενδιαφέρον της για δύο χρόνια σε 254 ασθενείς με ανοϊκά σύνδρομα που νοσηλεύονταν σε νοσοκομεία ή σε μονάδες περίθαλψης ηλικιωμένων.⁵⁹ Στο 37,4% των ασθενών χορηγούνταν κλασικά αντιψυχωσικά (μελπερόνη 40 ασθενείς, αλοπεριδόλη 30 ασθενείς), στο 11% άτυπα (ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη), ενώ οι υπόλοιποι δεν ελάμβαναν αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή. Οι επείγουσες εισαγωγές σε νοσοκομείο ήταν συχνότερες σε αυτούς που δεν ελάμβαναν αντιψυχωσική θεραπεία. Επιπλέον, μέσω της εφαρμογής ενός μοντέλου ανάλυσης, στο οποίο συμπεριλήφθηκαν η ηλικία, το φύλο, η εμφάνιση παραληρήματος, οι συνοδές σωματικές παθήσεις, οι δυσλειτουργίες στην καθημερινή ζωή, η χρήση μέτρων φυσικής ακινητοποίησης, το πλήθος φαρμακευτικών θεραπειών και η αγωγή με αντιψυχωσικά, διαπίστωσαν ότι η χρήση άτυπων αντιψυχωσικών μειώνει σημαντικά τη θνησιμότητα, ενώ η επίδραση των κλασικών αντιψυχωσικών στον τομέα αυτόν είναι ασήμαντη. Στην προσπάθειά τους να ερμηνεύσουν τις σημαντικές διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων αυτών και των ευρημάτων που καταδεικνύουν αυξημένη θνησιμότητα και εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων υπό άτυπα αντιψυχωσικά, οι συγγραφείς ισχυρίζονται ότι όλες οι μελέτες διάρκειας μεγαλύτερης των μερικών μηνών, χρόνος αρκετός για να αναπτυχθεί η δράση των άτυπων αντιψυχωσικών, βρίσκονται σε συμφωνία με τα ευρήματά τους. Τονίζουν επίσης ότι οι ΤΔΤΡ μελέτες πιθανόν απέκλεισαν ασθενείς με πολλές συνοδές σωματικές παθήσεις και αυξημένου κινδύνου, προκειμένου να μελετήσουν –δίχως παρεμβαλλόμενους παράγοντες– τη δράση των φαρμάκων.⁵⁹

6. BENZODIAZEPINES

Η χορήγηση βενζοδιαζεπινών δεν συνιστάται σε αυτή την κατηγορία ασθενών εξαιτίας της καταστολής, του αυξη-

μένου κινδύνου πτώσεων, των εξαρτησιογόνων ιδιοτήτων τους και της επιδείνωσης των γνωσιακών λειτουργιών που προκαλούν.⁶⁰ Επιπλέον, κυρίως αυτές με μακρό χρόνο ημίσειας ζωής μπορούν να έχουν παράδοξη δράση, όπως για παράδειγμα να προκαλέσουν αντί για καταστολή παραλήρημα.⁶¹

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ανακεφαλαιώνοντας τα ανωτέρω δεδομένα, πρέπει να τονιστούν τα παρακάτω: Στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ είναι κρίσιμης σημασίας ο εντοπισμός και ο ακριβής προσδιορισμός του συμπτώματος που χρήζει θεραπείας. Ανάλογα με αυτό, επιλέγεται το αντίστοιχο φάρμακο. Αν στο προσκήνιο βρίσκονται καταθλιπτικά ή φοβικά συμπτώματα, συνιστάται ως θεραπεία πρώτης γραμμής η χορήγηση αντικαταθλιπτικών της ομάδας των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Σε περίπτωση ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας, συνιστάται με βάση τα παθολογοανατομικά ευρήματα –σύμφωνα με τα οποία η κατάθλιψη στα πλαίσια της ΝΑ σχετίζεται με απώλειες νευρώνων του υπομέλανα τόπου που παράγουν νοραδρεναλίνη⁶²⁻⁶⁴ η θεραπεία με ουσίες που αναστέλλουν την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης, όπως η βενλαφαξίνη,⁶⁵ ή, αν απαιτείται αγωγή με κατασταλτική δράση, η μιρταζαπίνη.⁶¹ Εάν οι παραπάνω θεραπευτικές προσπάθειες δεν αποδώσουν, τότε θα μπορούσε ίσως μια χαμηλή δόση ρισπεριδόνης ή κουετιαπίνης να αποδειχθεί αποτελεσματική.

Εάν στην κλινική εικόνα κυριαρχούν ψυχωσικά συμπτώματα, ανησυχία ή επιθετικότητα, σε πρώτη φάση προτείνεται η χορήγηση αναστολέων της χολινεστεράσης σε συνδυασμό ενδεχομένως με μεμαντίνη. Παρότι τα φάρμακα αυτά δεν είναι εξαιρετικής αποτελεσματικότητας στον έλεγχο των ΣΨΣ, συχνά μειώνουν τη συχνότητα χορήγησης αντιψυχωσικών⁴³ και σταθεροποιούν αν δεν βελτιώνουν τη γνωστική λειτουργία. Θεραπεία δεύτερης γραμμής είναι τα άτυπα αντιψυχωσικά και η σιταλοπράμη. Θετική δράση έναντι της επιθετικότητας μπορεί να έχουν η αλοπεριδόλη και η καρβαμαζεπίνη, ενώ έναντι της ανησυχίας τα αντιψυχωσικά με κατασταλτικές ιδιότητες (πίν. 10).

Η έναρξη της φαρμακοθεραπείας, που συνιστάται μόνον όταν οι άλλες θεραπευτικές μέθοδοι δοκιμαστούν και αποδειχθούν αναποτελεσματικές, πρέπει να γίνεται με χαμηλές δόσεις, περίπου 50% αυτών που προβλέπονται για τους ενήλικες, και να επιδιώκεται η μονοθεραπεία. Μετά την πάροδο 6 μηνών από την έναρξη του επιτυχούς φαρμακευτικού ελέγχου της συμπτωματολογίας επιβάλλονται επανέλεγχοι της αναγκαιότητας της φαρμακοθεραπείας μέσω προσπάθειών μείωσης της δόσης ή ακόμα και πλήρους διακοπής της φαρμακοθεραπείας. Τέλος, αξίζει να

Πίνακας 10. Προτεινόμενη φαρμακοθεραπεία των συμπεριφορικών και των ψυχολογικών συμπτωμάτων της νόσου Alzheimer.

Σύμπτωμα	Φάρμακα
Καταθλιπτική συμπτωματολογία	Αναστολείς της χολινεστεράσης ± μεμαντίνη Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (σιταλοπράμη, σερτραλίνη) Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (βενλαφαξίνη) Μιρταζαπίνη Άτυπα αντιψυχωσικά
Φοβικά συμπτώματα	Αναστολείς της χολινεστεράσης ± μεμαντίνη Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (σιταλοπράμη, σερτραλίνη) Μιρταζαπίνη Άτυπα αντιψυχωσικά
Ανησυχία	Αναστολείς της χολινεστεράσης ± μεμαντίνη Άτυπα αντιψυχωσικά Σιταλοπράμη Αντιψυχωσικά με κατασταλτική δράση
Ψυχωσικά συμπτώματα	Αναστολείς της χολινεστεράσης ± μεμαντίνη Άτυπα αντιψυχωσικά Σιταλοπράμη
Επιθετικότητα	Αναστολείς της χολινεστεράσης ± μεμαντίνη Άτυπα αντιψυχωσικά Σιταλοπράμη (Αλοπεριδόλη) (Καρβαμαζεπίνη)

τονιστεί η αναγκαιότητα της ενδεδειγμένης ενημέρωσης του ασθενούς και των συγγενών του σχετικά με τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων και τους πιθανούς κινδύνους που απορρέουν από τη χορήγησή τους, αλλά και της καταγραφής του περιεχομένου των συγκεκριμένων συνομιλιών στο φάκελο του ασθενούς.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΝΑ, σε κάποια φάση της εξέλιξης της νόσου, εμφανίζουν ΣΨΣ. Υπάρχουν πολλές φαρμακευτικές ουσίες που ενδεχομένως να αποδειχθούν χρήσιμες στην αντιμετώπιση τέτοιων συμπτωμάτων, η οποία έχει θετικές συνέπειες τόσο για τους ασθενείς όσο και για το περιβάλλον τους. Η ορθή εκτίμηση της κλινικής εικόνας και η σωστή επιλογή της φαρμακευτικής ουσίας που εξασφαλίζει τον περιορισμό ή ακόμα και την εξάλειψη ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και μεγιστοποιεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα, συνιστούν εχέγγο για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών που ταλανίζονται από μια νόσο, η συχνότητα της οποίας αυξάνει με ταχύτατους ρυθμούς και τείνει να λάβει διαστάσεις επιδημίας.

ABSTRACT

The pharmacological treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's diseaseP. ALEXOPOULOS,¹ P. GOURZIS²¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, Friedrich-Alexander University of Erlangen- Nuremberg, University Hospital of Erlangen, Erlangen, Germany, ²Department of Psychiatry, University of Patras, University Hospital of Patras, Rion, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(6):707–719*

The prevalence of Alzheimer's disease is increasing rapidly and it is becoming a scourge of our times. Behavioral and psychological symptoms are a common aspect of the spectrum of the disease symptoms and are associated with poor prognosis. Their treatment constitutes a challenge because of its importance for the quality of life of the patients and their caregivers, and it warrants appropriate action. Non-pharmacological interventions should be the first step in the management of these symptoms, but when their effect is insufficient, a wide variety of pharmacological agents can contribute to the amelioration of behavioral and psychological symptoms. The objective of this study was to evaluate the efficacy of various different classes of pharmacological agents in the management of the neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease. A systematic review of articles, concerning studies which examined the effectiveness of drug therapies in the treatment of behavioral and psychological symptoms was conducted, using MEDLINE and PubMed. Antidepressants proved to be effective only in the treatment of depression and not for other neuropsychiatric symptoms. Cholinesterase inhibitors generally appeared to have small, though statistically significant efficacy. The efficacy of typical neuroleptics was limited and adverse effects were common. The results of studies on the efficiency of atypical antipsychotics showed a modest, statistically significant efficacy with minimal adverse effects at lower dosages. Atypical antipsychotics were associated with an increased risk of death. Newer retrospective cohort studies however suggest that conventional antipsychotics are at least as likely as atypical agents to increase the risk of mortality. The results of the studies of memantine and carbamazepine are conflicting, and valproate is not effective in the treatment of neuropsychiatric symptoms.

Key words: Alzheimer's disease, Neuropsychiatric symptoms, Pharmacotherapy**Βιβλιογραφία**

1. FINKEL SI, COSTA E SILVA J, COHEN G, MILLER S, SARTORIUS N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: A consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996, 8:497–500
2. FINKEL SI. Behavioral and psychological symptoms of dementia: A current focus for clinicians, researchers and caregivers. *J Clin Psychiatry* 2001, 62(Suppl 21):3–6
3. FRISONI GB, ROZZINNI L, GOZZETTI A. Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: Description and correlates. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1990, 10:130–138
4. LEVY ML, MILLER BL, CUMMINGS JL, FAIRBANKS LA, CRAIG A. Alzheimer disease and frontotemporal dementias. Behavioural distinctions. *Arch Neurol* 1996, 53:687–690
5. BEIER MT. Treatment strategies for the behavioral symptoms of Alzheimer's disease: Focus on early pharmacological intervention. *Pharmacotherapy* 2007, 27:399–411
6. LYKETSOS CG. Neuropsychiatric symptoms (behavioral and psychological symptoms of dementia) and the development of dementia treatments. *Int Psychogeriatr* 2007, 19:409–420
7. FINKEL SI. Introduction to behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Int J Geriatr Psychiatry* 2000, 15:2–4
8. FISHER R, BLAIR M, SHEDLETSKY R, LUNDELL A, NAPOLIELLO M, STEINBERG S. An open dose finding study of melperone in treatment of agitation and irritability associated with dementia. *Can J Psychiatry* 1983, 28:193–196
9. JÜPTNER M, GASTPAR M. Behandlung psychotischer Symptome bei Demenzpatienten. *Psychoneuro* 2004, 30:314–316
10. BRODATY H, AMES D, SNOWDON J, WOODWARD M, KIRWAN J, CLARNETTE R ET AL. Treatment of the elderly agitated patient. *J Clin Psychiatry* 1987, 48:19–22
11. REISBERG B, BORENSTEIN J, SALOB SP, FERRIS SH, FRANSSSEN E, GEORGOTAS A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987, 48(Suppl):9–15
12. CUMMINGS JL, MEGA M, GRAY K, ROSENBERG-THOMPSON S, CARUSI DA, GORNBEIN J. The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994, 44:2308–2314
13. COHEN-MANSFIELD J. Agitated behaviors in the elderly. II. Preliminary results in the cognitively deteriorated. *J Am Geriatr Soc* 1986, 34:722–727

14. KNOPMAN DS, KNAPP MJ, GRACON SJ, DAVIS CS. The clinician interview-based impression (CIBI): A clinician's global change rating scale in Alzheimer's disease. *Neurology* 1994, 44:2315–2321
15. TURNER S. Behavioral symptoms of dementia in residential settings: A selective review of non-pharmacological interventions. *Aging Ment Health* 2005, 9:93–104
16. INTERNATIONAL PSYCHOGERIATRIC ASSOCIATION. *Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)*. Educational Pack, 2003
17. DEPARTMENT OF HEALTH. *National service framework for older people*. London, 2001
18. SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. *Interventions in the management of behavioral and psychological aspects of dementia. A national clinical guideline recommended for use*. Edinburgh, 1998
19. LAWLOR B. Managing behavioral and psychological symptoms in dementia. *Br J Psychiatry* 2002, 181:463–465
20. POLLOCK BG, MULSANT BH, ROSEN J, SWEET RA, MAZUMDAR S, BHARUCHA A ET AL. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002, 159:460–465
21. FINKEL SI, MINTZER JE, DYSKEN M, KRISHNAN KR, BURT T, McRAE T. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, 19:9–18
22. LYKETSOS CG, DEL CAMPO L, STEINBERG M, MILES Q, STEELE CD, MUNRO C ET AL. Treating depression in Alzheimer's disease: Efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: The DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60:737–746
23. AUCHUS AP, BISSEY-BLACK C. Pilot study of haloperidol, fluoxetine and placebo for agitation in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997, 9:591–593
24. POLLOCK BG, MULSANT BH, ROSEN J, MAZUMDAR S, BLAKESLEY RE, HOUCK PR ET AL. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007, doi:10.1097/JGP.0b013e3180cc1ff5
25. TARAGANO FE, LYKETSOS CG, MANGONE CA, ALLEGRI RF, COMESAÑA-DIAZ E. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics* 1997, 38:246–252
26. KATONA CL, HUNTER BN, BRAY J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998, 13:100–108
27. ERKINJUNTIT, KURZ A, GAUTHIER S, BULLOCK R, LILIEFELD S, DAMARAJU CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: A randomised trial. *Lancet* 2002, 359:1283–1290
28. OLIN J, SCHNEIDER L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, 3:CD001747. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 4:CD001747
29. COURTNEY C, FARRELL D, GRAY R, HILLS R, LYNCH L, SELLWOOD E ET AL. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): Randomised double-blind trial. *Lancet* 2004, 363:2105–2115
30. TARIOT PN, CUMMINGS JL, KATZ IR, MINTZER J, PERDOMO CA, SCHWAM EM. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001, 49:1590–1599
31. FELDMAN H, GAUTHIER S, HECKER J, VELLAS B, SUBBIAH P, WHALEN E ET AL. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001, 57:613–620
32. HOLMES C, WILKINSON D, DEAN C, VETHANAYAGAM S, OLIVIERI S, LANGLEY A ET AL. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology* 2004, 63:214–219
33. ROESLER M, RETZ W, RETZ-JUNGIGER P, DENNLER HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 1998, 11:211–216
34. BULLOCK R, TOUCHON J, BERGMAN H, GAMBINA G, HE Y, RAPATZ G ET AL. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005, 21:1317–1327
35. WILCOCK G, HOWE I, COLES H, LILIEFELD S, TRUYEN L, ZHU Y ET AL. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003, 20:777–789
36. REISBERG B, DOODY R, STOEFLER A, SCHMITT F, FERRIS S, MOEBIUS HJ ET AL. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003, 348:1333–1341
37. TARIOT PN, FARLOW MR, GROSSBERG GT, GRAHAM SM, McDONALD S, GERGEL I ET AL. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291:317–324
38. PORSTEINSSON AP, TARIOT PN, ERB R, COX C, SMITH E, JAKIMOVICH L ET AL. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001, 9:58–66
39. TARIOT PN, SCHNEIDER LS, MINTZER JE, CUTLER AJ, CUNNINGHAM MR, THOMAS JW 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. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001, 62:51–67
40. SIVAL RC, HAFFMANS PM, JANSEN PA, DUURSMAN SA, EIKELBOOM P. Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia – a randomized placebo controlled clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002, 17:579–585
41. TARIOT PN, ERB R, PODGORSKI CA, COX C, PATEL S, JAKIMOVICH L ET AL. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998, 155:54–61
42. OLIN JT, FOX LS, PAWLUCZYK S, TAGGART NA, SCHNEIDER LS. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001, 9:400–405
43. SINK KM, HOLDEN KF, YAFFE K. Pharmacological treatment of neu-

- ropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *JAMA* 2005, 293:596–608
44. SCHNEIDER LS, POLLOCK VE, LYNESS SA. A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990, 38:553–563
 45. LONERGAN E, LUXENBERG J, COLFORD J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, 2:CD002852
 46. STOTSKY B. Multicenter study comparing thioridazine with diazepam and placebo in elderly, non-psychotic patients with emotional and behavioral disorders. *Clin Ther* 1984, 6:546–559
 47. DE DEYN PP, RABHERU K, RASMUSSEN A, BOCKSBERGER JP, DAUTZENBERG PL, ERIKSSON S ET AL. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999, 53:946–955
 48. STREET JS, CLARK WS, GANNON KS, CUMMINGS JL, BYMASTER FP, TAMURA RN ET AL. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease in nursing care facilities: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU study group. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57:968–976
 49. MEEHAN KM, WANG H, DAVID SR, NISIVOCCIA JR, JONES B, BEASLEY CM Jr ET AL. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: A double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002, 26:494–504
 50. DE DEYN PP, CARRASCO MM, DEBERDT W, JEANDEL C, HAY DP, FELDMAN PD ET AL. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, 19:115–126
 51. SCHNEIDER LS, TARIOT PN, DAGERMAN KS, DAVIS SM, HSIAO JK, ISMAIL MS ET AL. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006, 355:1525–1538
 52. KATZ IR, JESTE DV, MINTZER JE, CLYDE C, NAPOLITANO J, BRECHER M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: A randomized, double-blind trial. Risperidone study group. *J Clin Psychiatry* 1999, 60:107–115
 53. CHAN WC, LAM LC, CHOY CN, LEUNG VP, LI SW, CHIU HF. A double-blind randomized comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioral and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, 16:1156–1162
 54. SUH GH, SON HG, JU YS, JCHO KH, YEON BK, SHIN YM ET AL. A randomized, double-blind, crossover comparison of risperidone and haloperidol in Korean dementia patients with behavioral disturbances. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004, 12:509–516
 55. BRODATY H, AMES D, SNOWDON J, WOODWARD M, KIRWAN J, CLARNETTE ET AL. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003, 64:134–143
 56. CARSON S, McDONAGH MS, PETERSON K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006, 54:354–361
 57. HERRMANN N, MAMDANI M, LANCTOT KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 2004, 161:1113–1115
 58. WANG PS, SCHNEEWEISS S, AVORN J, FISCHER MA, MOGUN H, SOLOMON DH ET AL. Risk of death in elderly users of conventional vs atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005, 353:2335–2341
 59. RAIVIO MM, LAURILA JV, STRANDBERG TE, TILVIS RS, PITKALA KH. Neither atypical nor conventional antipsychotics increase mortality or hospital admissions among elderly patients with dementia: A two-year prospective study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007, 15:416–424
 60. FRITZE J, ALDENHOFF J, BERGMANN F, MAIER W, MOELLER HJ. Antipsychotika bei Demenz. *Psychoneuro* 2005, 31:581–583
 61. WOLF H, GERTZ HJ. Treatment of behavioral abnormalities in patients with dementia. *MMW Fortschr Med* 2004, 146:43–45
 62. ZWEIG RM, ROSS CA, HEDREEN JC, STEELE C, CARDILLO JE, WHITEHOUSE PJ ET AL. The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988, 24:233–242
 63. ZUBENKO GS. Biological correlates of clinical heterogeneity in primary dementia. *Neuropsychopharmacology* 1992, 6:77–93
 64. FOERSTL H, BURNS A, LUTHERT P, CAIRNS N, LANTOS P, LEVY R. Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 1992, 22:877–884
 65. ALEXOPOULOS GS, KATZ IR, REYNOLDS CF 3rd, CARPENTER D, DOCHERTY JP. Expert consensus panel for pharmacotherapy of depressive disorders in older patients: The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgrad Med J* 2001, Spec No Pharmacotherapy: 1–86

Corresponding author:

P. Alexopoulos, Klinik and Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München, Alzheimer-Zentrum, Möhlstrasse 26, 81675 München, Germany
e-mail: panos.alexopoulos@Jrz.tu-muenchen.de

.....