

Farmakoterapie neklidu u demencí

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Neuropsychiatrické příznaky demence jsou závažnou skupinou poruch u demencí. Z nich nejnapadnější a nejvíce rušivé jsou příznaky neklidu – agitovanost, hrubý neklid, agresivita. Tyto příznaky často vedou k tomu, že je pacient hospitalizován nebo umístěn ve specializovaném zařízení sociálních služeb. K mírnění neklidu se používají především nefarmakologické přístupy, které však často nestačí. Proto je nutno použít farmakoterapie. V článku jsou rozebrány možnosti takového typu léčby, jeho výhody i nevýhody.

Klíčová slova: agitovanost, antipsychotika, demence, farmakoterapie, neklid.

Pharmacotherapy of restlessness in dementia

Neuropsychiatric symptoms of dementia are a serious group of disorders in dementia. Among them, the most noticeable and most disturbing are the symptoms of restlessness - agitation, gross restlessness, aggressiveness. These symptoms often lead to the patient being hospitalized or placed in a specialized social service facility. Mainly non-pharmacological approaches are used to alleviate restlessness, but they are often not enough. Therefore, it is necessary to use pharmacotherapy. The article discusses the possibilities of this type of treatment, its advantages and disadvantages.

Key words: agitation, antipsychotic, dementia, pharmacotherapy, restlessness.

Úvod

Neuropsychiatrické příznaky demence řadíme do skupiny základních příznaků demence, kam dále náleží poruchy kognitivních funkcí (zpravidla vedoucí příznaky), poruchy aktivit denního života, poruchy kvality života. Mezi neuropsychiatrické příznaky patří především neklid s jeho různými projevy (agitovanost, agresivita, silný neklid, aberantní motorické chování, neúčelné stereotypní jednání apod.), emoční poruchy (apatie, deprese, úzkost, dysforie, afektivní labilita) a poruchy spánku a cyklu spánků-bdění (insomnie, úbytek IV. stadia NON-REM spánku, inverze spánku, někdy i somnambulismus).

Neklid se může projevovat různým způsobem. Velmi častá je agitovanost – neustálý neklid, který nemusí být příliš silný, nicméně působí velmi rušivě. Můžeme se setkat s různými typy neúčelného a stereotypně se opakujícího chování, např. s nesmyslným přenášením věcí z jednoho místa na druhé, s roztrháváním oděvů

a povlečení, s vykřikováním nebo vydáváním neartikulovaných skřeků, s opakujícími se pokusy o útěk z místnosti nebo z bytu. Někdy se objevuje výrazný neklid s agresivitou, která je namířena proti nejbližším osobám – rodinným příslušníkům nebo ošetřujícímu personálu. Někdy se u demencí objevují psychotické příznaky, u kterých může být neklid vyvolán bludnými obsahy myšlení nebo halucinacemi. Neklid pacientů trpících demencí se stává velmi často důvodem k institucionalizaci pacienta – přijetí na psychiatrické oddělení nemocnice nebo do specializovaných ústavů sociální péče.

V posledních letech je věnován zájem i poruchám chování před rozvojem demence, předemenci, která je nazývána mírná behaviorální porucha (MBI) (mild behavioral impairment). Zatím to není jednoznačně uznávaná diagnóza, představuje spíše koncept, který je nadále upřesňován. Typické znaky MBI představují pokles motivace (především apatie), emoční poruchy,

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2024;25(3):115-119

<https://doi.org/10.36290/psy.2024.019>

Článek přijat redakcí: 9. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 6. 2024

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

roman.jirak@vfn.cz

porucha kontroly impulzů (např. agitovanost, desinhibice, obsedantnost), poruchy sociálního chování, sociální nepřiměřenost a poruchy vnímání a abnormní obsahy myšlení (psychotické symptomy). MBI se může, ale nemusí kombinovat s mírnou poruchou poznávacích funkcí. Již v tomto období predemence, kdy je jedinec plně soběstačný, se mohou projevit poruchy chování, spojené s neklidem.

U některých typů demencí se může neklid objevovat poměrně brzy, při ještě mírném kognitivní postižení. Je to především u behaviorální formy frontotemporálních lobárních degenerací (bFTLD, označovaná dříve jako Pickova choroba), kde mohou být poruchy chování na samém začátku demence. Poruchy chování spojené s neklidem s projevují časně také u demence s Lewyho tělísky (DLBD). Tam se objevují psychotické příznaky – halucinace zrakové nebo komplexní, s pocitem vtažení do děje. Nemocní si to pak vysvětlují pomocí persekucních bludů. U tohoto typu demence je zvýšená přecitlivělost na podání antipsychotik, které vede k častým pádům, a ty mohou skončit i smrtelně.

Existuje více faktorů, které mohou neklid u demencí provokovat nebo zesilovat. Ze somatických faktorů je to např. bolest, obtipace, naplněný močový měchýř. Neklid může také zvyšovat mechanické omezení. Z psychosociálních faktorů to může být např. nešetrné kárání pacienta za to, že si něco nepamatuje nebo že něco udělal špatně.

Neuropsychiatrické příznaky jsou velmi časté projevy demencí, objevují se u více než 90 % pacientů (14). Prevalence různých projevů těchto příznaků v různých souborech pacientů kolísá. Halucinace se objevují u 15–50 % pacientů, bludy u 10–75 %, agitovanost a agresivita u 50 % (7).

Častou příčinou neklidu u demenčních pacientů bývá také nasedající delirium, jeho terapie však již překračuje rozsah tohoto článku.

Farmakoterapie neklidu u demencí

V prvé řadě se při výskytu neklidu snažíme uplatnit nefarmakologické přístupy. Snažíme se zjistit příčinu neklidu, a tu odstranit, např. bolest podáním analgetik. Dále používáme všechny dostupné nefarmakologické postupy, jako je úprava prostředí pacienta, kognitivní trénink, cvičení, terapie světlem, aromaterapie, muzikoterapie, individuální pohovory s pacienty.

Mechanické omezení pacienta volíme jako krajní variantu na co nejkratší dobu, kdy je těžkým neklidem ohrožen sám pacient (např. pády). Nicméně u většiny pacientů je nutno alespoň jednorázově nebo krátkodobě použít psychofarmaka. První volbou v takovýchto případech bývají antipsychotika (2, 12, 15, 16, 19, 24).

Vzhledem ke zpomalenému celkovému metabolismu a relativně nižšímu obsahu vody v těle je rovněž zpomalen metabolismus farmak u seniorů, kteří tvoří většinu z lidí postižených demencí. U seniorů se ve zvýšené míře mohou projevit nežádoucí účinky antipsychotik, především extrapyramidové projevy. Proto při jejich podání volíme zásadu „start low, go slow“, začínáme nízkými dávkami a opatrně zvyšujeme na nejnižší účinnou dávku. U antipsychotik si musíme uvědomit i zvýšené riziko cévních mozkových příhod. Většina antipsychotik v indikaci neuropsychiatrických příznaků je podávána off-label. Před podáním musíme zvážit poměr rizika a očekávaného benefitu farmaka. Musíme též zvážit riziko cévní mozkové příhody (14, 15).

Volba vhodného antipsychotika

Vzhledem k nižším nežádoucím účinkům, především extrapyramidovým, dáváme při léčbě neuropsychiatrických příznaků přednost antipsychotikům 2. a 3. generace. Z antipsychotik 1. generace nachází uplatnění především haloperidol. Ten je vhodný zejména k léčbě akutního silného neklidu. Při silném neklidu se podává zpravidla 5 mg i. m. a podle potřeby se opakuje. Po ztišení akutního neklidu lze přejít na perorální podání ve formě kapek nebo tablet, ale pouze po krátkou dobu několika dnů.

Další antipsychotikum 1. generace ze skupiny butyrofenonů je melperon (firemní název Buronil). V ČR je v současnosti dostupná pouze perorální forma, nikoli injekční. Tato látka má málo nežádoucích účinků a spíše se blíží skupině antipsychotik druhé generace. Dávkuje se buď jenom na noc 25–50 mg (při nočních neklidech, nespavosti), nebo až 150 mg/den rozděleno do tří až čtyř denních dávek. Melperon je poměrně málo účinný na psychotické příznaky, ale dobře ovlivňuje neklid a má menší nežádoucí extrapyramidové efekty než většina antipsychotik 1. generace.

Z antipsychotik 2. generace je hojně používán substituovaný benzamid Tiaprid. Působí selektivní blokádu dopaminergních D2/D3 re-

ceptorů. Tato látka má velmi malé antipsychotické působení, ale dobře tlumí neklid organických pacientů a působí protidelirantně. Tiaprid se podává v denní dávce 300 mg, někdy až 600 mg rozděleno do tří i více dávek, ale někdy se podává pouze 100–200 mg na noc. Je k dispozici v perorální i injekční formě.

Další častěji používané antipsychotikum v této indikaci je quetiapin. Výhodou této látky jsou poměrně slabší extrapyramidové nežádoucí příznaky než u většiny dalších antipsychotik. Proto je vhodná především pro pacienty s extrapyramidovou hypertonicko-hypokineticou symptomatickou (Parkinsonova choroba, parkinsonské syndromy, demence s Lewyho tělísky). Někdy bývá používán jako dlouhodobá medikace v malých dávkách, především na noc u pacientů s demencí (8, 13). Obvyklá dávka je 25 mg na noc nebo 2–3 × 25 mg/den.

Risperidon je vhodné podávat v malých dávkách 0,25–2 mg/den, a to po dobu ne delší než 12 týdnů (18, 25). V kontrolované dvojité slepé klinické studii třináctitýdenního podávání risperidonu vs. haloperidolu vs. placebo (průměrné denní dávky 1,1 mg risperidonu a 1,2 mg haloperidolu) se projevilo statisticky nevýznamné zlepšení po risperidonu oproti haloperidolu. Nežádoucí extrapyramidové příznaky se vyskytly u risperidonu méně často než u haloperidolu a nelišily se signifikantně od placebo (6).

Olanzapin, antipsychotikum ze skupiny multireceptorových antagonistů ovlivňuje v malých dávkách poměrně dobře neklid a další neuropsychiatrické příznaky, má však riziko výraznějších nežádoucích účinků, jako je hyperglykemie, příbytek na váze, poruchy lipidového spektra. Navíc má i anticholinergní efekt, který může kromě kardiotoxicity ještě vyvolávat deliria a zhoršovat kognitivní funkce (5).

Ziprasidon byl zkoušen spíše jednotlivě, nikoli formou rozsáhlé dvojité slepé klinické studie, a prokázal dobré efekty u agitovanosti a psychotických příznaků v rámci demence (4). V otevřené klinické studii prokázal signifikantní efekt v léčbě neuropsychiatrických symptomů měřeno testem MPI, ale objevily se nežádoucí účinky (17).

Klozapin je používán zcela výjimečně u psychotických příznaků v rámci demencí, které jsou rezistentní na ostatní antipsychotika.

INZERCE

Aripiprazol prokázal dobrý efekt v léčbě neuropsychiatrických symptomů s tím, že má dobrý bezpečnostní profil včetně vlivu na kognitivní funkce (1). Svou účinnost i bezpečnost prokázal např. při léčbě psychotických symptomů u demence s Lewyho tělísky (10).

Brexpiprazol byl zkoušen v dvojité slepých, placebem kontrolovaných studiích v léčbě agitovanosti u Alzheimerovy choroby v dávce 0,5–2 nebo 3 mg/den. Prokázal statisticky signifikantní efekt v léčbě agitovanosti u Alzheimerovy choroby v dávce 2 a 3 mg/den, byl velmi dobře tolerován, počet nežádoucích účinků byl nesignifikantně vyšší než u placebo (9, 11).

Zatím nejsou dostatečné zkušenosti a klinické studie pro užití lurasidonu, paliperidonu, asenapinu a kariprazinu v léčbě neuropsychiatrických symptomů demence, i když jejich farmakologický profil naznačuje, že by mohly být účinné.

V této indikaci byly provedeny metaanalýzy porovnávající výskyt nežádoucích účinků antipsychotik 1. a 2. generace. Z metaanalýz vyplývá, že antipsychotika 1. generace častěji vedou k cévním mozkovým příhodám, komorové arytmii, infarktu myokardu a také k frakturám dolních končetin (19).

Další možnosti farmakoterapie neklidu u demencí

Kromě antipsychotik se užívají nebo se ověřuje účinnost ještě jiných typů psychofarmak.

Antidepresiva jsou schopna ovlivňovat některé behaviorální symptomy u demencí,

což potvrzuje několik metaanalýz (3, 20, 24). Antidepresiva jsou výhodná zejména tam, kde se vyskytuje agitovanost a jiné typy neklidu spolu s úzkostnou nebo depresivní náladou. Používána jsou zejména citalopram, escitalopram a sertralin. U paroxetinu mohou být na obtíž anticholinergní efekty. Trazodon je využíván především tam, kde je neklid spojený s nespavostí. Dobré efekty byly popsány např. u frontotemporální lobární degenerace.

Benzodiazepiny představují další skupinu farmak pro léčbu neklidu. Bylo provedeno více kontrolovaných studií, srovnávajících účinnost s některými antipsychotiky a s placebem. Benzodiazepiny byly účinnější než placebo, svým efektem se zpravidla vyrovnaly antipsychotikům, ale ve skupinách pacientů léčených benzodiazepiny bylo podstatně více drop-outů. U benzodiazepinů může vznikat tolerance a navíc mohou nevhodně působit na kognitivní funkce. Benzodiazepiny nejsou doporučovány pro terapii neklidů v rámci neuropsychiatrických příznaků, ale mohou být použity v některých případech akutních neklidů (20, 21).

Stabilizátory nálad byly zkoušeny ve více kontrolovaných dvojité slepých studiích a hodnoceny několika metaanalýzami. Určitý efekt byl prokázán u karbamazepinu, zatímco u valproátu a lithia efekt prokázán nebyl. Stále je nedostatek klinických studií u gabapentinu, pregabalínu, topiramatu. Obecně stabilizátory nálad nejsou doporučovány k léčbě neklidu

u neuropsychiatrických příznaků demence vyjma karbamazepinu (20, 23).

Beta-adrenolytikum propranolol byl účinný v jedné kontrolované klinické studii, kdy mírnil neklid pacientů. Nežádoucí účinky typu bradykardie a hypotenze byly při tom minimální. Není však běžně doporučován k léčbě neuropsychiatrických příznaků demence, lze jej však výjimečně užít tam, kde jiná farmaka nemají dostatečný efekt (22).

Z dalších farmak jsou zkoušeny např. melatonin a agonisté kanabinoidních receptorů, dosavadní výsledky však jsou nedostačující nebo chybí kontrolované studie. Určité efekty na zmírnění neklidu mají i inhibitory mozkových cholinesteráz a memantin, ale tyto efekty jsou ve většině případů nedostačující.

Závěr

Neklid v rámci neuropsychiatrických symptomů demence představuje velký problém jak pro pacienty samotné, tak pro jejich pečovatele. Jsou častou příčinou institucionalizace pacienta. Proto jim v terapii musíme věnovat velkou pozornost. Vždy se tyto příznaky snažíme zvládat nefarmakologickými postupy. Ty pak volíme při přetrvávání neklidu tam, kde nefarmakologické přístupy neuspěly. Farmakoterapii používáme uváženě, po nezbytně krátkou dobu, a začínáme malými dávkami.

Z výsledků klinických studií, metaanalýz i klinické praxe volíme jako základní farmakologický přístup použití antipsychotik.

LITERATURA

- Álvarez-Fernández B, Brental-López MR, Gómez-Huelgas R. Role of aripiprazole in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia: a narrative review. *Psychogeriatrics*. Nov. 2021;22(1). DOI 10.1111/psyg.12787.
- Brimelow RE, Wollin JA, Byrne GJ, et al. Prescribing of psychotropic drugs and indicators for use in residential aged care and residents with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2019;31:837-847.
- Chen K, Li H, Yang L, et al. Comparative efficacy and safety of antidepressant therapy for the agitation of dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Systematic Review article. Front. Aging Neurosci.* 2023;15:https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1103039.
- Cole SA, Saleem R, Smith A. Ziprasidon for Agitation or Psychosis in Dementia. *Int J Psychiatry Med*. 2005;35(1):91-8. https://doi.org/10.2190/NAMG-XXGG-WDVG-GX04.
- Coles M. Caution with olanzapine use in dementia. *Austr. Prescr.* 2021;44(2):40.
- De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*. 1999;53(5):956.
- Devshi R, Shaw S, Elliot-King J, et al. Prevalence of Behavioural and Psychological Symptom of Dementia in Individuals with Learning Disabilities. *Diagnosics*. 2015;5:564-576.
- Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, et al. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *Journ of Clin Psychiatr*. 2002;63(6):513-515.
- Grossberg GT, Kohegyi E, Mergel V, et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Dementia: Two 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *The Amer Journ of Geriatr Psychiatry*. 2020;28(4):383-400.
- Kikuchi Sugawara Y, Shimizu T. Aripiprazole for the treatment of psychotic symptoms in patients with dementia with Lewy bodies: a case series. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019;15:543-547.
- Lee D, Stomkowski M, Hefting N, et al. Brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer Dementia. A randomized clinical trial. *JAMA Neurology*. 2023;80(12):1307-1316.
- Lin Y-T, Hwang T-J, Shan J-Ch, et al. Dosage and duration of antipsychotic treatment in demented outpatients with agitation or psychosis. *Journ of Formosan Medic Assoc*. 2015;4(2):147-153.
- Müller L, Nosedá R, Bertoli R, et al. Off-label use of quetiapine in nursing homes: Does medical specialty of prescribing physicians play a role? *BJCP*. 2020;86(7):1444-1445.
- Ohno Y, Kunisawa N, Shimizu S. Antipsychotic Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) Management of Extrapyramidal Side Effects. *Front. Pharmacol*. 2019;10:1045. doi:10.3389/fphar.2019.01045.
- Prokopová I. Farmakoterapie Alzheimerovy demence a přidružených neuropsychiatrických symptomů – 2. část. *Psychiatr. praxi* 2018;19(2):58-63.
- Protopopová D, Masopust J, Vališ M, et al. Použití antipsychotik u nemocných s demencí. *ČeskSlovNeurol a Neurochir*. 2015;78/111(2):158-162.
- Rocha FL, Hara C, Ramos MG, et al. An Exploratory Open-Label Trial of Ziprasidon for the treatment of Behavioral and Psychological Symptom of Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(5-6):445-448.
- Roughley M, Mena C, Howard R, et al. Guiding safe risperidone prescribing in Alzheimer's disease with therapeutic drug monitoring. *SHORT COMMUNICATION, Open Access, firstpubl: 15 Feb. 2023, https://doi.org/10.1111/bcp.15692.*
- Tampi RR, Tampi DJ, Sirinivasan S, et al. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefit and risk from meta-analyses. *Therapeutic Advances in Chronic Diseases. Amer Journ of Geriatr Psychiatry*. 2017;25(3):81.
- Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S. Antipsychotics, An-

tidepressants, Anticonvulsants, Melatonin, and Benzodiazepines for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: a Systematic Review of Meta-analyses. *J Geriatric Disorders*. 2017;5:55-79.

21. Tampi RR, Tampi DJ. Efficacy and tolerability of benzodiazepines for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: A systematic review of randomized controlled trials. *Amer Journ of Alzhem Dis and Other Dementias*. 2014;19(7):565-574.

22. Tampi RR, Tampi DJ, Farheen SA, et al. Propranolol for the management of behavioural and psychological symptoms of dementia, *Drug Context*. 2022 Dec. 8:11:2022-8-3.doi. 10.7573/dic.2022-8-3. eCollection 2022.

23. Yeh Y-CH, Ouang W-CH. Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *SciVerse ScienceDirect*, Available online 14. Feb. 2012.

24. Young JJ. Evidence-Based Pharmacological Management and Treatment of Behavioral and Psychological

Symptoms of Dementia. *The Amer. JNourn. Of Psychiatry*. 2016;14(6):3-5.

25. Yunusa I, El Helou ML. The Use of Risperidone in Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Review of Pharmacology, Clinical Evidence, Regulatory Approvals, and Off-Label Use. *Front Pharmacol*. 2020;11:596.