

MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ AGITOVANÉHO A NÁSILNÉHO CHOVÁNÍ V PSYCHIATRICKÉ PRAXI

MUDr. Jan Vevera, Ph.D.^{1,2}, doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.¹, MUDr. Tereza Uhrová¹, MUDr. Ilja Žukov, CSc.¹,
Mgr. Pavel Král, MUDr.³ Vladislav Tichý³

¹Psychiatrická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

²7. polní nemocnice AČR, Hradec Králové

³Ústřední vojenská nemocnice Praha

Autoři popisují možnosti dělení agitovanosti a násilného chování, mechanismy jejich zvládnutí a metody psychologické první pomoci a farmakoterapie. V článku jsou dále diskutovány léčebné strategie u akutní/perzistentní nepsychotické a akutní/perzistentní psychotické agitace a násilného chování pomocí benzodiazepinů, antipsychotik, antidepresiv, betablokátorů a thymoprophylaktik.

Klíčová slova: agrese, násilí, farmakoterapie, benzodiazepiny, antipsychotika, antidepresiva, betablokátory, thymoprophylaktika.

WAYS AND MEANS OF CONTROL OF AGITATED AND VIOLENT BEHAVIOR IN PSYCHIATRY PRACTICE

Authors describe a classification of agitation and violent behavior, mechanisms of its control and methods of psychological first aid and pharmacotherapy. The treatment strategies of acute/persistent nonpsychotic and acute/persistent psychotic agitation and violent behavior with benzodiazepines, antipsychotic medications, antidepressive medications, beta blockers and thymoprophylactics are further discussed.

Key words: aggression, violence, pharmacotherapy, benzodiazepines, antipsychotics, antidepressive medications, beta blockers, thymoprophylactics.

Psychiat. pro Praxi; 2007; 2: 66–71

Terapeutickému zvládnutí akutního neklidu, delirií a agrese byla na stránkách tohoto časopisu (20, 31, 35, 36, 53, 54) věnována značná pozornost. Ve většině prací týkajících se agitovaného, agresivního a násilného chování narážíme ale na potíže s nejednotnou terminologií. Agitovanost je stav, při kterém dominuje špatně organizovaná a neúčelná psychomotorická aktivita vycházející z fyzické nebo duševní nepohody. V situaci, kdy už přeroste ve vyhrožování a urážky, nebo v situaci, kdy se tyto vyskytnou bez předchozí agitovanosti, je vhodné stav popisovat jako verbální agrese. Pokud se jedinec chová fyzicky agresivně, je přesnější hovořit o násilném chování, protože výraz agrese má i pozitivní význam – je považována za fyziologickou odpověď, která směřuje k přežití organismu nebo dosažení vytyčeného cíle. Násilí není diagnostická kategorie, ale je pouze typem chování, které je spojeno s různou psychopatologií. Proto také v současnosti nejsou k dispozici léky schválené cíleně k této indikaci. Na konci 80. let se diskutovalo o tzv. serenizacích (56) – látkách se specifickým antiagresivním efektem. Jejich představitelem byl 5-HT₁ agonista eltoprazin (34). Vzhledem k tomu, že v současnosti je velmi nepravděpodobné, že by některá z agentur, schvalujících používání nových farmak, schválila indikaci léků „na násilí“, není překvapivé, že žádná z farmaceutických společností (pokud je autorům známo) v tomto vývoji nepokračuje. V praxi se proto nejčastěji používají anxiolytika, antipsychotika a antidepresiva.

Příčiny

Příčiny agitovanosti a násilného chování mohou být rozděleny zhruba do tří kategorií:

- primárně nepsychiatrické (epilepsie – především temporální, cévní mozková příhoda, infekce CNS, hypoglykemie, hypertenze)
- zneužívání návykových látek (akutní intoxikace a syndrom z odnětí návykové látky)
- primárně psychiatrické (v rámci akutní reakce na stres a poruchy přizpůsobení, při schizofrenních, afektivních a úzkostných poruchách, při organických poruchách CNS).

Během diagnostického postupu (tabulka 1) se zvláště orientujeme na možnost intoxikace a syndromu z odnětí návykových látek. Rovněž delirantní stavy při demenci jsou častou příčinou násilí. Pacienti hospitalizovaní pro diagnózu demence tvořili téměř polovinu (44 %) všech násilně se chovajících pacientů na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN (51).

Léčba primárně nepsychiatrických stavů a intoxikací není předmětem tohoto článku. Léčba deliria byla dostatečně diskutována jinde (21). V následujícím textu se zaměříme především na agitovanost a násilí z příčin primárně psychiatrických.

Rozdělení

Po odebrání anamnézy a stanovení diagnózy je pro terapeutické ovlivnění tohoto chování výhodné rozlišovat 2 základní typy agitovanosti a násilí, a to akutní a perzistentní. Za perzistentní se toto chování

považuje, pokud trvá déle než 14 dní. Oba typy lze dále rozdělovat podle toho, zda vznikají pod vlivem psychotické produkce, či zda se psychotická produkce na tomto chování nepodílí (i u pacientů s aktuální psychotickou produkcí může být násilné chování motivováno racionálně, například při loupežích). Proto se budeme terapii těchto stavů zabývat odděleně. Ke kvantifikaci násilného chování se používají různé škály, v ČR nejčastěji Modified Overt Aggression Scale (50, 53).

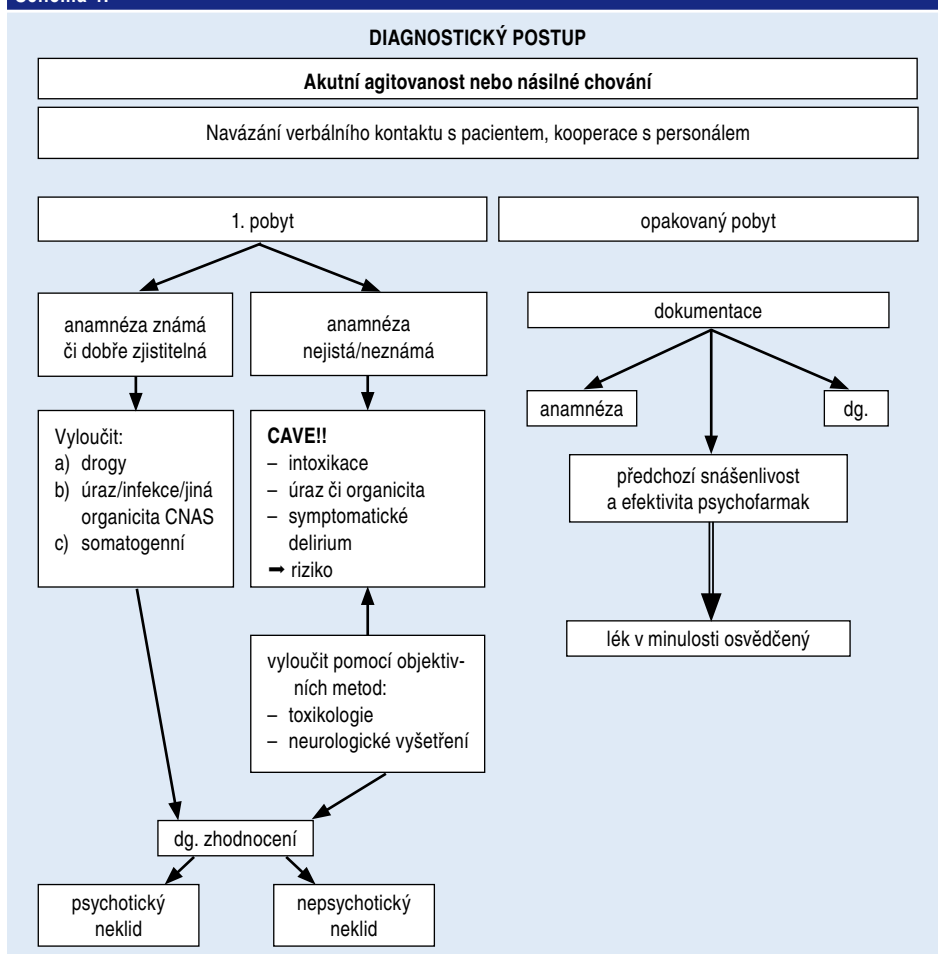
Obecná pravidla

Verbální kontakt

Prvním krokem je navázání verbálního kontaktu s nemocným, který v lehkých případech může sám postačit ke zvládnutí situace. V závažnějších případech pak může usnadnit vlastní aplikaci psychofarmaka a vést alespoň k částečnému zklidnění před nástupem účinku léků (7). Během kontaktu s agitovaným pacientem by lékař měl dodržovat následující pravidla:

- nikdy nebýt sám s pacientem v uzavřené místnosti
- nabídnout pacientovi, aby se posadil (lékař by měl sedět vždy blíže ke dveřím pro možnost úniku)
- odstranit z dosahu pacienta nebezpečné předměty, popelníky, těžítka
- dodržovat bezpečnou vzdálenost – větší než délka natažené paže

Schéma 1.



- hovořit tichým, klidným hlasem (intoxikovaný či delirantní pacient vnímá spíše neverbální složky komunikace)
- vyvarovat se prudkých gest a pohybů
- slovní sdělení by mělo být maximálně jednoduché, srozumitelné a jednoznačné. Doporučuje se oslovovat pacienta jménem – dodává to komunikaci osobnější ráz a je to často vnímáno jako projev respektu.
- nevyvracíme přímo poruchy myšlení a vnímání a nenutíme pacienta k zásadním rozhodnutím
- během pohovoru pacientovi poskytneme prostor, aby verbálně vyjádřil své představy, myšlenky a pocity
- vysvětlujeme, co a proč děláme, nabízíme možné změny a alternativní řešení
- kontrolujeme své neverbální signály, měli bychom se vyvarovat veškeré naléhavosti a konfrontace, volíme zásadně nonkonfrontační přístup.

Násilné chování často předchází slovní útoky a rozbíjení předmětů, upřený oční kontakt a nezvyklé přibližování k lékaři. Při takovém chování nebo při vystupňování neklidu doporučujeme ukončit hovor. Pokud má pacient zbraň, je lepší žádat ho, aby ji odložil na neutrální místo, spíše než aby ji odevzdal personálu. Pokud chování má charakter trestné čin-

nosti nebo s sebou nese značné riziko, kontaktujeme policii.

Další nefarmakologické intervence

Velký význam má redukce vnějších stimulů – tlumené světlo, tichá místnost, vypnutí telefonu. Vhodné je nabídnouti tekutin, vyjádření empatie, ale také prezentace síly přizváním dalších spolupracovníků (sestra, lékař, ošetřovatel).

Mechanické omezení

Pokud je pacient nebezpečný sobě nebo okolí, je nutné přikročit k mechanickému omezení. Při fyzickém zásahu platí pravidlo jedna osoba – jedna končetina a jedna osoba navíc. Dokumentaci provádíme až následně. Zde je dobré mít na paměti, že samo omezení může znovu zhoršit násilné chování. Ve všech případech je nutná trvalá observace a samozřejmostí je důkladná anamnéza včetně ošetřovatelské. Mechanické omezovací prostředky je možno použít pouze u nemocných držených v zařízení bez jejich souhlasu. Pokud pacient s použitím kurtů, fixačních a terapeutických pásů během 24 hodin od začátku opatření nesouhlasí, je nutno zahájení řízení dle §23 a §24 zákona o péči o zdraví lidu. Použití omezovacích prostředků nebo aplikace léků proti vůli nemocného je možné jen

v případech, že během hospitalizace ohrožuje zjevně a aktuálně sebe nebo své okolí (42). Zde připomeňme, že na dotaz, jaký omezovací prostředek by preferovali psychiatři sami pro sebe, kdyby to jejich zdravotní stav vyžadoval, většina psychiatrů volila síťová lůžka (Raboch, Špindlerův Mlýn 2006).

První psychologická pomoc

Neklid a agresivita jsou prakticky vždy spojeny se strachem, s pocitem bezmoci či ohrožení. V takových případech dochází ke zúžení apercepce. To s sebou nese dočasné oslabení volní kontroly nad situací, neschopnost plně využít intelektové kapacity a předchozích zkušeností. Celkově můžeme pozorovat deficit v oblasti exekutivních funkcí. V chování se objevují vývojově starší reakce typu útěk nebo útok, panika, regrese nebo pocity depersonalizace či derealizace. Tomu je třeba přizpůsobit i naši práci s pacientem. Pro úspěšnou psychologickou první pomoc je třeba rozhodnout se, zda aktuální stav pacienta umožňuje normální vedení rozhovoru, nebo zda je jeho pozornost natolik zúžená, emoční reakce mimo kontrolu a neklid takový, že je třeba pacienta nejprve zklidnit. K tomu slouží trojice technik (55) v literatuře nazývaných grounding, centering a focusing. Všechny mají původ ve východních meditačních technikách.

Grounding znamená uzemnění a jeho původním významem bylo obnovení harmonického proudění energie mezi zemí a tělem. Při použití v krizové intervenci umožňuje získat kontrolu nad neklidem, potíže s udržení stability atd. Pacienta jasnými a jednoduchými instrukcemi vyzveme, aby se posadil na zem, opřel se o zeď a aby se oběma chodidly dotýkal země.

Centering znamená obnovení prožitku tělesného i psychického středu. Při pocitech depersonalizace a derealizace se ztrácí prožitek vlastního já, pacient může zažívat pocit chaosu a zmatku. Tato technika slouží k znovuvědomění si vlastního těžiště, k obnovení rozlišování mezi „já“ a „okolí“. Pacienta vyzveme, aby zklidnil svůj dech, snažil se ho pozorovat, aby dýchal do břicha. Po chvíli se dech začne zpomalovat a spolu s ním by se měla snížit i míra agitovanosti. Zároveň můžeme obnovovat vědomí psychického středu pomocí otázek na jméno, věk atd.

Focusing je zaměření na centrum pozornosti. Je-li pacient agitován, jeho myšlení je stejně zrychlené a neúčelné jako jeho pohyby. Smyslem této techniky je obnovení schopnosti vybrat si z proudu myšlenek tu podstatnou a ostatní potlačit. Toho můžeme dosáhnout např. kladením jednoduchých otázek týkajících se momentální situace nebo cíleným zaměřením pozornosti pacienta jedním směrem.

Farmakoterapie

Základem léčby akutní agitovanosti a násilí zůstává farmakoterapie. Kontraindikací podávání léků je úraz hlavy a intoxikace.

Způsob aplikace léku

Intravenózní aplikace

Pro některé nemocné potřebuje maximální rychlosti nástupu účinku. V této indikaci je doporučován diazepam i. v. Tato aplikace zajišťuje téměř okamžité doručení léku na místo působení a nedochází k nechtěné kumulaci dávky, jak tomu může být u i. m. aplikace. Pokud nepozorujeme nástup účinku, tak další dávka může být podána po 5–10 min. maximálně třikrát. Podle britských postupů by měl být vždy k dispozici flumazenil pro případ útlumu dýchacího centra. Pokud dechová frekvence poklesne pod 10/min, měl by být okamžitě aplikován. V ČR se k aplikaci flumazenilu vyžaduje monitorované lůžko, které na běžných odděleních nebývá k dispozici. Ojedinele je popisována paradoxní dizinhibice s uvolněním vzteku, agresivity a násilí.

Z antipsychotik (dále AP) se v i. v. aplikaci užívá haloperidol. Výrobce neuvádí možnost intravenózní aplikace tiapridalu, v praxi k ní ale často dochází ve formě infuzí. V současných postupech léčby je tento způsob aplikace doporučován u agitovaných delirií (21, 43). Pokud dominuje neklid, dáváme spíše přednost infuzi tiapridu. Při terapii haloperidolem jsou obavy zejména s prolongací QT intervalu, protože při zátěžové nadprodukci adrenalinu je větší pravděpodobnost vzniku arytmií (24).

Intramuskulární aplikace

Mnozí lékaři dávají přednost intramuskulární aplikaci, protože se domnívají, že účinek nastoupí dříve a je výraznější. Terapeutická vodítka ale doporučují spíše perorální aplikaci, protože intramuskulární medikace se pomalu a nespolehlivě vstřebává a je spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků (4, 26). To se týká především České republiky, kde nemáme k dispozici lorazepam, který se po nitrožilovém podání spolehlivě vstřebává. Naopak nejčastěji používaný diazepam se vstřebává značně nespolehlivě. Rovněž u studií s antipsychotiky první a druhé generace byla dokumentována obdobná účinnost perorálních forem antipsychotik ve srovnání s i. m. formami, které v případě antipsychotik první generace častěji vyvolávají extrapyramidové příznaky, kardiotoxicitu a nežádoucí útlum (15, 33). Rovněž perorální podávání roztoku risperidonu a tablet lorazepamu vedlo ke zklidnění agitovaných pacientů stejně rychle jako i. m. aplikace haloperidolu a lorazepamu (14). Dále připomeňme, že pacienti považují i. m. aplikaci za donucovací prostředek a použití jehly zvyšuje riziko poranění pacienta i personálu. Je popisováno, že pacienti se

mohou zklidnit rychleji po perorální medikaci poté, co si uvědomí, že se něco děje v jejich prospěch a že je jim poskytována pomoc (12). Intramuskulární aplikace by tedy měla být používána pouze u pacientů, u kterých není možná léčba perorální.

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny jsou považovány za účinnější než klasická AP (5). Kombinace haloperidolu a BZD se ale nezdá být účinnější než haloperidol samotný (5). Zatím nejvyšší studie srovnávající efekt BZD a haloperidolu byly provedeny skupinou TREC (Tranquilizaccao Rapida-Ensaio Clinic) v Indii (1) a Brazílii (49) a jejich pragmatický design umožnil reprezentativní zastoupení neselektovaných pacientů a zajistil minimální počet těch, kteří studii opustili. V brazilské studii zjistili, že midazolam i. m. má rychlejší nástup účinku než haloperidol s promethazinem. Dvacet minut po aplikaci farmaka bylo zklidněno nebo spalo 89% pacientů, kterým byl podán midazolam, a 67% pacientů, kterým byl podán haloperidol s promethazinem. Podle výsledků z Indie měl haloperidol (10 mg) s promethazinem 25–50 mg rychlejší nástup účinku (30 minut) než lorazepam (48 min). Po 4 hodinách se v obou větvích studie 96% pacientů zklidnilo nebo usnulo. Je zajímavé, že i když autoři sledovali extrapyramidové příznaky a akatie, nebyly zaznamenány. Při podávání BZD je třeba mít vždy na paměti riziko útlumu dýchacího centra. Dále je po jejich podání popisována paradoxní dizinhibice, především u osob s organickým poškozením CNS. Tyto reakce se ale v praxi vyskytují velmi vzácně, podle starší studie byly zaznamenány v méně než 1% případů (19), novější kontrolovaná studie je v souvislosti s BZD nezaznamenala vůbec (41).

Antipsychotika

Effekt antipsychotik se obvykle projevuje v řádu týdnů a jejich bezprostřední působení na agitaci se většinou děje prostřednictvím sedace. V osmdesátých letech byl jako antipsychotikum první volby k léčbě agitovaného chování doporučován droperidol. Od poloviny devadesátých let ale začala být větší pozornost věnována nežádoucím příznakům AP (u droperidolu prolongace QT intervalu a arytmie) a jeho místo zaujal haloperidol (4, 26). Zde ale připomeňme, že podle novějších údajů kauzalita vztahu droperidolu a život ohrožujících kardiálních komplikací není pravděpodobná (25). Podle našich dat byly ale v r. 1999 v ČR nejčastěji používány sedativní levomepromazin a zuclopenthixol (62). U obou preparátů je vysoké riziko nežádoucích vedlejších účinků (po levomepromazinu jsme zaznamenali extrapyramidové příznaky ve 25%). Použití zuclopenthixolu v současnosti není doporučováno pro vysoký výskyt nežádoucích účinků, opožděný nástup antipsychotických účinků a dlouhé

mu poločas (32 hodin). Zuclopenthixol jako terapie první volby by měl být užíván pouze u osob, u kterých anamnestické údaje potvrzují dobrou odpověď. Není prokázáno, že by byl účinnější v redukci agitace než klasická antipsychotika (33).

Průlomem ve farmakologickém ovlivnění agitace bylo užívání antipsychotik druhé generace (ADG), která mají příznivější profil nežádoucích vedlejších účinků a svým působením na serotoninergní systém by mohla specificky ovlivňovat impulzivní násilné chování. Problémem zůstává, že do recentních studií s atypickými antipsychotiky vstupují jen ti agitovaní či násilně se chovající nemocní, kteří s účastí písemně souhlasí, a lékař je ochoten riskovat, že neví, co budou užívat. Takto mohou být (a pravděpodobně jsou) vyloučeni pacienti se závažnějšími příznaky.

Thymoprofylaktika

U psychotických i nepsychotických stavů při dlouhodobém výskytu násilného chování zvažujeme podávání thymoprofylaktik.

Na „antiagresivní“ účinky *lithia* u mentálně retardovaných poprvé poukázala studie z ČSSR (21). Později bylo lithium užíváno v běžných terapeutických dávkách u osob s násilným chováním a antisociální poruchou osobnosti, bipolární poruchou, u chronických psychotických pacientů a též u dětí a adolescentů (12, 56). Studie na věznicích (1976) bez organické poruchy CNS a psychotického onemocnění dokládá, že lithium je účinné hlavně na impulzivní násilí. Doporučené sérové koncentrace lithia, u kterých byl prokázán „antiagresivní“ efekt, se pohybovaly od 0,5 do 1 mEq/l.

Problémem je velké množství nežádoucích účinků, riziko předávkování a letalita. Z tohoto důvodu bylo v lithiu v 80. letech nahrazováno jinými stabilizátory, především valproátem.

Karbamazepin snižuje intenzitu a frekvenci agitovaných stavů u pacientů s poruchami osobnosti (12), používá se jako adjuvantní terapie u schizofrenních onemocnění a uplatňoval se i u farmakorezistentních pacientů s organickým poškozením CNS a demencí (32, 38, 39). Podle novějších prací je ale jeho efekt menší než u antipsychotik (47).

Valproát rovněž snižuje agitovanost a násilné chování u pacientů s poruchami osobnosti a s bipolární afektivní poruchou (58). Metaanalýza 5 randomizovaných, převážně dvojité slepých studií také ukázala, že valproát může redukovat hostilitu u pacientů trpících schizofrenií (9). Rychlejšího nástupu účinků je možné dosáhnout rychlou titrací, tj. podáváním 20 mg/kg první 3 dny, aby bylo co nejrychleji dosaženo hladin v rozmezí 50–100 mikrogramů/l. Vzhledem k tomu, že vyvolává méně lékových interakcí a má méně nežádoucích účinků, bývá většinou preferován před karbamazepinem.

K ovlivnění impulzivního chování je nověji užíván lamotrigin, ale zatím není dost dat z kontrolovaných studií.

Indikací stabilizátorů k ovlivnění agitovanosti a násilí jsou tedy především posttraumatické stavy spojené se zvýšenou epileptogenní aktivitou, poruchy osobnosti a adjuvantní terapie u psychotických onemocnění.

Další farmakologické intervence zahrnující užívání betablokátorů a antidepresiv budou probrány u jednotlivých farmakologických postupů. Specifická situace u pacientů s organickým postižením je diskutována níže.

Specifické farmakologické postupy

Pro terapeutické ovlivnění násilného chování je výhodné rozlišovat 4 základní typy tohoto chování:

1. akutní nepsychotická agitovanost a násilné chování
2. perzistentní nepsychotická agitovanost a násilné chování
3. akutní psychotická agitovanost a násilné chování
4. perzistentní psychotická agitovanost a násilné chování

1. **U akutní nepsychotické agitovanosti a násilného chování** je na prvním místě perorální medikace benzodiazepiny, kde se využívají jejich sedativní a anxiolytické vlastnosti. V zahraničí je lékem první volby lorazepam (Tavor), protože má krátký biologický poločas (10–20 h), nemá aktivní metabolity a nepůsobí interakce mezi léky. V ČR ale není k dispozici. Jako alternativu proto můžeme použít např. klonazepam (Rivotril) s vylučovacím poločasem 34 hodin. Nástup účinku lze zrychlit sublinguální absorpcí. Vhodný je též midazolam (Dormicum) s vylučovacím poločasem (1,5–2,5 hod.), se kterým ale není v ČR v této indikaci dostatek zkušeností.

Odmítání perorální farmakoterapie

Jestliže pacient opakovaně není ochoten akceptovat perorální léčbu, přikročíme k parenterální aplikaci. Pokud vyžadujeme co nejrychlejší nástup účinku, volíme intravenózní aplikaci diazepam (Apaurin), prováděnou ale velmi pomalu pro riziko útlumu dechového centra.

Pokud můžeme na nástup účinku čekat 30–45 minut, volíme intramuskulární aplikaci.

Z léků dostupných v ČR má nejrychlejší nástup účinku midazolam. Bylo prokázáno, že 5 mg midazolamu redukuje agitovanost efektivněji než 10 mg haloperidolu (61). U násilně se chovajících pacientů byl midazolam účinnější než lorazepam i haloperidol (37). Nevýhodou může být až příliš krátká doba po-

ločas, která může vést k nutnosti opakování dávek. Zvýšenou pozornost věnujeme riziku útlumu dýchacího centra (nepodáváme při dýchacích potížích). Další možností je aplikace klonazepam, který se dobře absorbuje.

Při neúspěchu dále zvažujeme podávání antipsychotik, při převaze úzkostné symptomatiky tiaprid ve velmi individuálním dávkování 100–1 200 mg i. v. (rychlá infuze ve 100 ml fyziologického roztoku) či i. m. Při převaze násilného chování použijeme haloperidol nebo AP 2 generace. Při dalším selhání postupujeme obdobně jako při tlumení akutního psychotického násilného chování.

2. **U perzistentní nepsychotické agitovanosti a násilí** dokumentuje řada studií pozitivní efekt SSRI u impulzivně násilného chování (8, 45). Nejvíce zkušeností je zatím s fluoxetinem. Pokud je iniciální léčba fluoxetinem bez efektu, ordinujeme jiné SSRI (např. citalopram) nebo SARI (trazodon). Pokud dosáhneme jen částečného efektu, přidáváme nízkou dávku antipsychotik (např. quetiapin 200 mg).

Pokud tato terapie není účinná, podáváme stabilizátory. Jejich indikací jsou především posttraumatické stavy spojené se zvýšenou epileptogenní aktivitou, hraniční porucha osobnosti a posttraumatická stresová porucha (43). Efektivitu stabilizátorů většinou dokumentují menší otevřené studie. Konkrétní terapii volíme individuálně vzhledem k nežádoucím účinkům a riziku suicidia. Jako nejvhodnější se s ohledem na bezpečnost jeví valproát. Nověji jsou doporučována AP 2 generace, především quetiapin v dávkách 200–400 mg (6).

Další práce poukazují na dobré zkušenosti s použitím betablokátorů, ale kontrolovaná data máme především od pacientů s organickým postižením CNS.

3. **U akutní psychotické agitace a násilného chování** musíme v první řadě určit jeho etiologii. Násilné chování může totiž vzniknout v důsledku nežádoucích účinků antipsychotické léčby, především akatizie. Pak léčba spočívá hlavně v korekci těchto účinků a úpravě základní medikace.

Při převaze úzkostných symptomů volíme medikaci BZD. Pokud pacient přijímá per os, pak diazepam nebo clonazepam. Pokud je nutná parenterální medikace, volíme midazolam i. m. (pokud chceme co nejrychlejší nástup účinku) nebo clonazepam i. m. (pokud chceme delší dobu působení).

Při převaze násilného chování volíme terapii antipsychotiky a BZD. Vždy je však třeba zvažovat riziko nežádoucích vedlejších účinků. Získávání kvalitních dat o této terapii naráží na vážná metodická úskalí – randomizace, informovaný souhlas atd.

Není bez zajímavosti, že například po desetiletí doporučovaná kombinace lorazepam a haloperidol se zakládá na údajích od pouhých 80 pacientů ze 4 kontrolovaných studií (40).

Nejvíce zkušeností je stále s kombinací haloperidolu a BZD, která je v některých (např. britských) vodítkách léčby (48, www.nice.org.uk) stále udávána mezi léky první volby. V ČR jsou z bezpečnostních důvodů jako první volba doporučována antipsychotika druhé generace (43).

Rychle rozpustné tbl. olanzapinu, roztok risperidonu a tbl. ziprasidonu prokázaly v kontrolovaných studiích srovnatelnou účinnost a větší bezpečnost než haloperidol (2, 35, 36). Do těchto studií ale nemuseli vstupovat pacienti s nejzávažnějšími příznaky.

U pacientů opakovaně odmítajících perorální medikaci máme k dispozici injekční formy haloperidolu, ziprasidonu (Zeldox) a olanzapinu (Zyprexa). Ze zahraničí známe též povzbudivé výsledky s testováním aripiprazolu i. m. (3). Připomeňme, že výrobce nedoporučuje podávání olanzapinu společně s benzodiazepiny, což omezuje jejich využití u akutní agitovanosti, kde BZD zůstávají léky první volby a kde při případném dalším zhoršování stavu potřebujeme mít otevřenou možnost i. v. aplikace benzodiazepinů (i. m. aplikace BZD by měla probíhat alespoň s hodinovým odstupem od i. m. aplikace olanzapinu). Další nežádoucí účinky ADG jsou diskutovány níže (pacienti s organickým postižením CNS).

Při parenterálním užívání BZD se vyhýbáme diazepam a volíme raději midazolam či clonazepam.

Pokud vyžadujeme okamžitý nástup účinku, podáváme apaurin i. v. nebo haloperidol i. v.

4. **U perzistentní psychotické agitace a násilí** je opět nutné odlišit etiologie jako u předchozího bodu. Pak upravujeme základní medikaci. Pokud je to racionální, navyšujeme základní antipsychotickou medikaci. Pokud byla podávána v dostatečných dávkách po doporučenou dobu, změníme AP medikaci.

Specifický efekt na násilné chování, nezávisle na antipsychotickém působení, byl prokázán u clonazapinu (10) a olanzapinu (10, 27). Srovnávací studie z roku 2006 (27) prokázala, že clozapin má větší efekt na násilné chování než olanzapin a haloperidol a olanzapin je účinnější než haloperidol. Tento efekt byl nezávislý na antipsychotickém působení, které bylo u všech 3 preparátů prokazatelné, a překvapivě mezi velikostí antipsychotického účinku nebyly statisticky významné rozdíly.

Neúčinnějším lékem se specifickým antiagresivním působením zůstává clozapin (10, 27), ale bohužel pro bezpečnostní rizika jsou možnosti jeho použití omezené na farmakorezistentní pacienty či na pacienty se specifickým onemocněním (M. Parkinson, Demence s Lewyho tělísky – i tam

je ale v poslední době jako lék první volby uváděn quetiapin).

Perorální formy risperidonu (18), quetiapinu (17) a ziprasidonu (35) jsou také s úspěchem používány k ovlivnění agitace. Z AP druhé generace je zatím nejvíce zkušeností s olanzapinem (2, 36) a risperidonom (14, 16, 28). U obou těchto preparátů byla ale dokumentována zvýšená pravděpodobnost cévních mozkových příhod.

Dále zvažujeme terapii thymoprofylaktiky – především přidání valproátu a betablokátory.

Pacienti s organickým poškozením CNS

Nejčastěji se agitace a násilné chování vyskytuje jako součást hyperaktivních delirií. U syndromu demence se agresivita vyskytuje v rámci tzv. behaviorálních a psychologických příznaků demence. U některých demencí, např. u Alzheimerovy choroby, bývá častější sklon k agresivitě, u jiných, především vaskulárních, je sklon k agresivitě menší (bývá dlouho relativně zachovalá osobnost). Násilné chování vzniká také na podkladě organických změn např. u stavů po kontuzi mozku a u jiných organických poruch osobnosti, při kterých pacienti nejsou schopni dokonale kontrolovat své jednání a mívají sklon k impulzivitě.

K tlumení agitovanosti a násilí v rámci delirií a demencí je hojně využíván **tiaprid**. Tato látka má malé antipsychotické působení, ale výrazně tlumí právě neklid delirujících pacientů. V případě, že tiaprid nebude dostatečně účinný, používáme obvykle butyrofenonový derivát **melperon**; i když toto antipsychotikum náleží k první generaci, má málo nežádoucích efektů. Pokud by nezabral ani melperon, lze použít ke zmírnění těžkého neklidu u delirií **haloperidol**, ale vzhledem k možným nežádoucím efektům (déle přetrvávající útlum, kolapsy, extrapyramidová symptomatika) je vhodné jednorázové podání (30). Podle některých českých vodítek je doporučováno u agitované formy deliria podání nižších dávek haloperidolu (1–2 mg) i v. jako terapie první volby (43).

1. **Akutní nepsychotický neklid a násilí u pacientů s organickou poruchou**, nejčastěji u demenčních pacientů, léčíme parenterálním podáním tiapridu. Vhodnější by ale bylo pokusit se o jejich aplikaci v kapkové formě. Pokud pacienta nezklidní tiaprid, je možno podat antipsychotika 2. generace, jak jsou uvedena u léčby psychotického neklidu, včetně kapkových forem při alespoň částečné spolupráci pacienta. Pokud

je nepsychotický akutní neklid spojen s úzkostí, je možno podat perorálně benzodiazepiny (clorazepam, dikalium clorazepas), při zhoršené spolupráci i parenterálně (clonazepam) nebo midazolam vhodný především tam, kde chceme kratší dobu sedace a minimum potenciálních interakcí.

2. **Chronický nepsychotický neklid u pacientů s organickou poruchou** spojený s násilným chováním je nejčastěji léčen tiapridem. Při selhání tiapridu použijeme melperon, při jeho selhání atypická antipsychotika – ziprasidon a quetiapin. Dlouhodobému podávání benzodiazepinů se bráníme, ale někdy u stavů spojených s úzkostí pomůže krátkodobé podávání oxazepamu, clonazepamu.

Starší práce prokázala efekt fluoxetinu u pacientů s demencí (45). Novější práce nalézají redukci agitovanosti pouze při medikaci citalopramem (23).

Často též bývá zmiňováno užívání betablokátů, ale v praxi je jejich používání řídké. Jediná dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie zaměřená na ovlivnění násilného chování u pacientů s demencí propranololem prokázala zlepšení u 7 z 9 pacientů (12). Nástup účinku se projevuje po 4 až 8 týdnech po dosažení terapeutické dávky. Ty se v různých studiích pohybovaly většinou od 40 do 600 mg/den propranololu, či 40–160 mg/den nadololu. Efekt se dostavuje až při poměrně vysokých dávkách. Lékaři se často obávají k této medikaci přikročit pro riziko přílišného snížení tlaku a případně až kardiální dekompenzace. Betablokátory se zdají být efektivnější než stabilizátory, které se v této indikaci neosvědčují (29, 44).

Kontrolovanými studiemi bylo zjištěno, že **inhibitory acetylcholinesteráz** nezlepšují u Alzheimerovy choroby pouze kognitivní funkce, ale také chování včetně redukce agresivity (13). Totéž se soudí i o memantinu.

3. **Akutní psychotický neklid a násilí u pacientů s organickou poruchou** se může vyskytnout u demencí s doprovodnými psychotickými příznaky, u organických poruch podobných schizofrenii, u psychóz přeshlých do senia ze středního věku. Při těžkém a farmakologicky nezvladatelném chování se osvědčuje jako prostředek k akutnímu zklidnění antipsychotikum I. generace haloperidol a melperon. Výhodu mají kapkové formy antipsychotik, pokud je pacient schopen je požit.

Pokud není možná perorální aplikace, přistupujeme k parenterálnímu podání haloperidolu pokud možno jednorázově, pouze při přetrvávajícím těžkém neklidu injekci haloperidolu opakujeme. Snažíme

se vyhnout jiným antipsychotikům první generace (kromě melperonu, ale ten tč. není v ČR dostupný v injekční formě) pro jejich nežádoucí efekty. Z ADG podáváme v injekční formě olanzapin nebo ziprasidon. U olanzapinu a risperidonu bylo prokázáno riziko zvýšeného výskytu cévních mozkových příhod – 3,8 % u risperidonu oproti 1,5 % u placeba (59) a 1,3 % u olanzapinu oproti 0,4 % u placeba (60), a nejsou proto doporučovány u pacientů s demencí.

4. **Chronický psychotický neklid a násilí** představuje indikační pole pro léčbu ADG. Z antipsychotik 1. generace je používán melperon. Nejčastěji je používán risperidon, při jeho neúspěchu olanzapin, ziprasidon, quetiapin, zotepin. Připomeňme, že olanzapin a risperidon by neměly být podávány u pacientů s demencí. Vysoké dávky valproátu i karbamazepinu sice mohou přinést redukci agitace a násilí, ale nejsou s sebou vysoké riziko nežádoucích účinků. S léčbou betablokátory není v ČR dostatek zkušeností, údaje o jejich pozitivním vlivu máme k dispozici ze zahraničí. Ty ale byly relativně malé a užívaly vysokých dávek propranololu.

Závěr

Získávat kvalitní data o terapii agitace a násilí naráží na vážná metodická úskalí. Pacienti, kteří jsou ochotni podepsat informovaný souhlas a které je lékař ochoten zařadit do randomizace, mají pravděpodobně nižší intenzitu příznaků a lépe spolupracují. Pragmatický design studií umožňující reprezentativní zastoupení pacientů může přinést další data, která nám pomohou rozhodovat se na základě kvalitních údajů. Pokud chceme pacienty tranquilizovat co nejrychleji, tak z léků dostupných v ČR je na prvním místě midazolam. Naopak nejčastěji užívaný diazepam by v této indikaci neměl být ordinován. Otázky bezpečnosti přinesly nový pohled na použití klasických AP. Intramuskulární zuclopenthixol a chlorpromazin by v této indikaci neměly být používány jako léky první volby. Antipsychotika druhé generace se jeví jako stejně rychlá, ale bezpečnější alternativa klasických antipsychotik, a to i v perorální aplikaci.

Podpořeno granty MSM 0021520849
a VZ 002 1620816.

MUDr. Jan Vevera, Ph.D.
Psychiatrická klinika VFN a 1. LF UK,
Ke Karlovu 11, Praha
e-mail: janvevera@centrum.cz

Literatura

- Alexander J, Tharyan P, Adams C, et al. Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting. Pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine Br J Psychiatry 2004; 185: 63–69.
- Anders M. Olanzapin – přehled nových poznatků. Psychiatrie 2006; 2: 94–106.

- Andrezina R, Marcus RN, Oren DA, Manos G, Stock E, Carson WH, McQuade RD. Intramuscular aripiprazole for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind, placebo-controlled comparison with intramuscular haloperidol. Psychopharmacology (Berl). 2006; 188: 281–292.

4. Atakan Z, Davies T. ABC of mental health. Mental health emergencies. *BMJ* 1997; 314: 1740–1742.
5. Battaglia J, Moss S, Rush J et al. Haloperidol, lorazepam or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study *Am J Emerg Med* 1997; 15: 335–340.
6. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of borderline personality disorder: A pilot study. *J Clin Psychiatr*. 2006; 7: 1042–1046.
7. Blass DM, Steinberg M, Leroy I, Lyketsos CG. Successful multimodality treatment of severe behavioral disturbance in a patient with advanced Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1966–1972.
8. Bond AJ. Antidepressants and human aggression. *Eur J Pharmacol* 2005; 526: 218–225.
9. Citrome L, Casey DE, Daniel DG. et al. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatr. Serv* 2004; 55: 290–294.
10. Citrome L, Volavka J, Czobor P et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 1510–1514.
11. Cowdry RW, Gardiner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoroperazine, and trinitilypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 45: 111–119.
12. Crowner ML. Understanding and treating violent psychiatric patients. Washington DC, American Psychiatric Press, Inc., 2000.
13. Cumming JL, Askin-Edgar S. Evidence for psychotropic effects of acetylcholinesterase inhibitors. *Am J Psychiatry* 2000; 13: 385–395.
14. Currier GW, Chou JC, Feifel D, Bossie CA, Turkoz I, Mahmoud RA, Gharabawi GM. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 386–394.
15. Currier GW, Medori R. Orally versus intramuscularly administered antipsychotic drugs in psychiatric emergencies. *J Psychiatr Pract*. 2006; 1: 30–40.
16. Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry*. 2001; 3: 153–157.
17. Currier GW, Trenton AJ, Walsh PG, van Wijngaarden E. A pilot, open-label safety study of quetiapine for treatment of moderate psychotic agitation in the emergency setting. *J Psychiatr Pract*. 2006; 12: 223–228.
18. De Deyn PP, Buitelaar J. Risperidone in the management of agitation and aggression associated with psychiatric disorders *Eur Psychiatry* 2006; 1: 21–28.
19. Dietrich JT & Jennings RK. (1988) Aggressivedyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *Journal of Clinical Psychiatry Psychiatry*, 49: 184–188.
20. Doubek P. Jak můžeme řešit agitovanost a neklid v ambulantní psychiatrické praxi? *Psychiatr. pro Praxi*. 2004; 3: 139–141.
21. Doubek P, Hovorka J, Herman E, Nežádal T, Bjaček M, Praško J. Léčba delíria. *Čes. a slov. Neurol. Neurochir*. 2006; Supplementum 1: 13–19.
22. Dostal T, Zvolensky P. Antiaggressive effect of lithium salts in severe mentally retarded adolescents. *International Psychopharmacology* 1970; 5: 203–207.
23. Franco KN, Messinger-Rapport B. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *J Am Med Dir Assoc* 2006; 3: 201–202.
24. Haverkamp W, Breithardt G and Camm A.J. et al., The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy conference of the European Society of Cardiology, *Cardiovasc Res* 2000; 47: 219–233.
25. Kao LW, Kirk MA, Evers SJ, Rosenfeld SH. Droperidol, QT prolongation, and sudden death: what is the evidence? *Ann Emerg Med* 2003; 41: 546–558.
26. Kerr IB, Taylor DM. Acute disturbed or violent behaviour: principles of treatment. *J Psychopharmacol* 1997; 11: 271–277.
27. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 622–629.
28. Lejeune J, Larmo I, Chrzanowski W, Witte R, Karavatos A, Schreiner A, Lex A, Medori R. Oral risperidone plus oral lorazepam versus standard care with intramuscular conventional neuroleptics in the initial phase of treating individuals with acute psychosis. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 5: 259–269.
29. Loneragan ET, Cameron M, Luxenberg J. Valproic acid for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2): CD003945).
30. Longeran E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 2: CD002852.
31. Malá E. Agrese u dětí a adolescentů. *Psychiatrie pro praxi*. 2005; 1: 7–10.
32. Marin DB, Greenwald BS. Carbamazepine for aggressive agitation in demented patients during nursing care. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 805.
33. McAllister – Williams RH, Ferrier IN. Rapid tranquillisation: time for a reappraisal of options for parenteral therapy. *Br. J. Psychiatry* 2002; 180: 485–489.
34. Miczek KA, Weerts E, Haney M, Tidey J. Neurobiological mechanisms controlling aggression: preclinical developments for pharmacotherapeutic interventions. *Neurosci Biobehav Rev*. 1994; 18: 97–110.
35. Mohr P. Antipsychotika druhé generace v léčbě akutní psychotické agitovanosti. *Psychiatrie pro praxi* 2003; 2: 62–65.
36. Mohr P. Olanzapin v léčbě akutní agitovanosti. *Psychiatrie pro praxi* 2004; 3: 273–277.
37. Nobay F, Simon BC, Levitt MA. A prospective, double-blind, randomized trial of midazolam versus haloperidol versus lorazepam in the chemical restraint of violent and severely agitated patients. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 744–749.
38. Patterson JF. A preliminary study of carbamazepine in the treatment of assaultive patients with dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988; 1: 21–23.
39. Patterson JF. Carbamazepine for assaultive patients with organic brain disease. *Psychosomatics*. 1987; 28: 579–581.
40. Ranjan S, Chandra PS, Alexander J, Tharyan P, Adams C, John T, Mol C, Philip J. Drug combinations for rapid tranquillisation Authors' reply. *Br. J. Psychiatry* 2005; 187: 192–193.
41. Rothschild AJ, Shindul-Rothschild JA, Viguera A, et al. Comparison of the frequency of behavioral disinhibition on alprazolam, clonazepam, or no benzodiazepine in hospitalized psychiatric patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000; 20: 7–11.
42. Raboch J, Anders M, Praško J, Hellerová P. Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II. *Infopharm* 2006; 204 s.
43. Seifertová D, Praško J, Höschl C. Postupy v léčbě psychických poruch. *Academia Medica Pragensis* 2004; 479 s.
44. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*. 2005; 5: 596–608.
45. Sobin P, Schneider L, McDermott H. Fluoxetine in the treatment of agitated dementia. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1636.
46. Sherad MH, Marini JL, Bridges CI, Wagner E. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry* 1976; 12: 1409–1413.
47. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 54–60.
48. Taylor D, Paton C, Kerwin R. The Maudsley 2005–2006 Prescribing Guidelines. 8th edition. Taylor&Francis 2005; 383 s.
49. TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2003; 327: 708–713.
50. Vevera J, Hubbard A, Veselý A, Papežová H, Violent behavior in schizophrenia: retrospective study of four independent samples from Prague 1949 to 2000, *British Journal of Psychiatry*, 2005; 187: 426–430.
51. Vevera J, Jiráček R, Uhrová T, Žukov I. Možnosti farmakologického ovlivnění násilného chování u pacientů s demencí. *CS Psychiatrie* 2003; 3: 142–144.
52. Vevera J, Papežová H, Ort M, Žukov I. Prevalence násilí na psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN v roce 2000. *Psychiatrie v medicíně a medicína v psychiatrii*. (eds. Raboch J, Doubek P, Zrzavecká I) Galen 2002. p. 277.
53. Vevera J, Uhrová T, Jiráček R, Žukov I, Ort V. Násilné chování a možnosti jeho ovlivnění (I) výskyt, rozdělení a klinické koreláty. *Psychiatrie pro praxi* 2002; 5: 40–43.
54. Vevera J, Uhrová T, Jiráček R, Žukov I, Stopka P, Ort V. Násilné chování a možnosti jeho ovlivnění II. díl, neurotransmitery a farmakoterapie. *Psychiatrie pro praxi* 2002; 6: 17–21.
55. Vodáčková D a kol., Krizová intervence, Portál, Praha, 2002.
56. Volavka J. *Neurobiology of Violence* 2nd. ed. American Psychiatric Publishing, Washington, DC 2002; 388 s.
57. Volavka J, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoyJP, Cooper TB, Lieberman JA. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 225–228.
58. Wilcox J. Divalproex sodium in the treatment of aggressive behavior. *Ann Clin Psychiatry*. 1994; 6: 17–20.
59. Woollorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002; 167: 1269–1270.
60. Woollorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ*. 2004; 9: 1395.
61. Wyant M, Diamond B, O'Neal E, et al. The use of midazolam in acutely agitated psychiatric patients. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 126–129.
62. Žukov I, Vevera J, Morcinek T. Farmakologické ovlivnění násilí. 42. Česko-slovenská psychofarmakologická konference. Sborník abstrakt, Galen 2000; s. 148.