

Přídavná léčba poruch chování u pacientů s kognitivním deficitem

Ivana Tašková

Oddělení klinické farmacie, Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Článek poskytuje informace o farmakoterapii behaviorálních a psychologických symptomů demence (BPSD) v kontextu medicíny založené na důkazech. Jeho cílem je přinést pro čtenáře praktický a edukativní přehled managementu těchto symptomů.

Kognitivní poruchy, včetně demence, jsou důsledkem narušení vyšších korových funkcí mozku. Demence se často projevuje nejen typickou poruchou kognitivních funkcí, ale právě také BPSD, mezi které patří např. agitovanost, agresivita, úzkost, psychózy a poruchy spánku. Tyto symptomy postihují až 97 % osob s demencí a významně snižují kvalitu života jak pacientů, tak i pečovatелů. BPSD jsou také často pro pacienty a pečující více stresující než samotné kognitivní symptomy. Behaviorální symptomy zahrnují širokou škálu příznaků, od neagresivních forem, jako je popocházení a opakování pohybů, až po agresivní projevy jak verbální, tak brachiální. Psychologické symptomy mohou zahrnovat deprese, úzkosti a psychotické příznaky, jako jsou paranoidita a bludy.

Příčiny BPSD mohou být různé, stejně tak faktory, které je ovlivňují (např. komedikace, komorbidity, osobnostní rysy pacienta, nevhodná komunikace pečovatелů a vlivy prostředí). Farmakoterapie BPSD je komplexní a často zahrnuje použití antipsychotik, antidepresiv, benzodiazepinů nebo kognitiv. Vzhledem k různorodosti projevů a příčin BPSD nelze však aplikovat jednotný farmakoterapeutický přístup. Preferovány by vždy měly být nefarmakologické postupy, s výjimkou případů závažné formy deprese, psychózy nebo agrese, které mohou ohrozit pacienta nebo jeho okolí. V praxi je mnoho léků indikovaných k terapii BPSD používáno v off-label režimu. Farmakoterapie BPSD by měla být zahájena až po vyloučení jiných příčin BPSD. Také by měla být nasazena až po zvážení všech rizik a možného benefitu, dále preferujeme nasazení nízkých geriatrických dávek, nutné je monitorování nežádoucích účinků, pravidelné přehodnocování efektu a podávání léků co nejkratší možnou dobu.

Klíčová slova: behaviorální a psychologické symptomy demence, psychofarmaka, demence.

Adjunctive treatment of behavioral disorders in patients with cognitive deficit

The article provides an overview of the pharmacotherapy of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) in the context of evidence-based medicine. Its goal is to provide readers with a practical and educational overview of managing these symptoms. Cognitive disorders, including dementia, result from the disruption of higher cortical functions of the brain. Dementia often manifests not only through cognitive dysfunction but also through BPSD, such as agitation, aggression, anxiety, psychosis, and sleep disturbances. These symptoms affect up to 97% of patients with dementia and significantly reduce the quality of life for both patients and caregivers. BPSD are often more stressful for patients and caregivers than the cognitive symptoms themselves.

Behavioural symptoms include a wide range of manifestations from non-aggressive forms such as pacing and repetitive movements to aggressive and agitated behaviour (verbal and physical). Psychological symptoms can include depression, anxiety, and psychotic symptoms such as paranoia and delusions.

The causes of BPSD can be varied, as well as their risk factors (including e.g. co-medication, comorbidities, the patient's personality traits, inappropriate communication by caregivers, and environmental influences). The pharmacotherapy of BPSD is complex and often involves the use of antipsychotics, antidepressants, benzodiazepines, or acetylcholinesterase inhibitors and memantine. Due to the diversity of manifestations and causes of BPSD, a unified pharmacotherapeutic approach cannot be applied. Non-pharmacological approaches should always be preferred, except in cases of severe depression, psychosis, or aggression that may endanger the patient or someone else. In practice, many medications indicated for BPSD therapy are used off-label. The pharmacotherapy of BPSD should only begin after ruling out other causes of BPSD. Furthermore, it should only be initiated after considering all risks and potential benefits, starting with low geriatric doses, monitoring side effects, regularly reassessing effectiveness, and administering medications for the shortest possible duration should be also applied.

Key words: behavioural and psychological symptoms of dementia, psychopharmacology, dementia.

Úvod

Kognitivní porucha je výsledkem narušení vyšších korových funkcí mozku (tj. paměti, intelektu, časové a prostorové orientace, gnostických funkcí, chápání, úsudku, schopnosti komunikovat a plánovat aj.) (1). Může vzniknout akutně, být krátkodobá a přechodná, například na podkladě stresu, onemocnění nebo i vyvolaná léčivý, často ve formě **deliria**. Mezi léčiva indukující delirium patří zejména anticholinergní a dopaminergní látky, opiáty (2).

Pokud je kognitivní porucha, zejména paměti, chroničtějšího rázu a podle vyšetření kognitivních funkcí však není překročena hranice demence, hovoříme o **mírné kognitivní poruše** (mild cognitive impairment, MCI) (3). Taková míra kognitivního poškození již nelze připsat normálnímu stárnutí a může být stacionární, progresivní nebo se může normalizovat v závislosti na základní příčině nebo léčbě. Kognitivní porucha může být také často způsobena onemocněním nervového systému, traumatem, infekcí, užíváním léčiv, nutričním deficitem nebo expozicí toxinům (4). MCI je také považována za preklinické stadium demence a v populaci se vyskytuje asi u 12–18 % pacientů nad 65 let. Představuje zvýšené riziko rozvoje syndromu demence, jelikož zhruba 10–12 % pacientů s MCI do stadia demence ročně zprogreduje (5) a z tohoto důvodu je nutné tuto populaci sledovat.

Demenci pak definujeme jako syndrom, u kterého dominuje právě úpadek kognice a sekundárně i dalších psychických funkcí natolik výrazně, že je u pacienta již narušena schopnost provádět každodenní aktivity a postupně se stává plně závislým na svém okolí. Delirium pak často na demenci nasedá, protože mozek, u kterého je funkce mozkové kůry již narušena, je na jeho rozvoj více náchylný (1, 3). Nejčastější formy demence jsou Alzheimerova nemoc (60 %), dále následují vaskulární demence a demence s Lewyho tělisky (LBD). Demence se také může vyskytovat u pacientů s Parkinsonovou nemocí, a to asi u 30 až 70 % z nich. Prozatím nemáme kauzální terapii demence, a proto kombinujeme přístupy nefarmakologické s farmakologickými, kterými se jednak snažíme zbrzdit progresi onemocnění (kognitiva), a jednak léčit přidružené behaviorální a psychologické symptomy demence (BPSD) (1).

BPSD vznikají jako důsledek neurodegenerace, která kromě oblastí zodpovědných za kognitivní funkce rovněž zasahuje i jiná centra např. regulace emocí. Pacient se stává daleko citlivější vůči stresorům a jeho schopnost interagovat s okolím se neustále zhoršuje. K příčinám vedoucím ke vzniku BPSD tedy patří jak faktory pacienta (např. komorbidity, premorbidní osobnostní rysy), tak i pečujících osob (např. nevhodná

komunikace – vztek a agrese) nebo prostředí (např. nadměrná stimulace, změna místa pobytu). Alespoň jedním symptomem BPSD trpí během průběhu onemocnění až 97 % pacientů s demencí (6). BPSD zahrnují širokou škálu různorodých symptomů s velkou variabilitou. Mezi behaviorální symptomy patří agitovanost, verbální a brachiální agresivita, bloudění, nepřiléhavé jednání, desinhibované chování, vykřikování, hromadění předmětů či poruchy příjmu potravy. Psychologické symptomy se mohou projevit poruchami nálady, úzkostí, poruchami vnímání a myšlení, případně paranoiditou a poruchami spánku. BPSD jsou pro syndrom demence typické, nikoliv univerzální a nevypovídají o jejím stadiu. Obecně lze ale konstatovat, že pacienti s mírnými stadii trpí spíše poruchou nálady, ve středních stadiích psychózami a v těžkých fázích agresí a agitovaností (7, 8). BPSD se vyskytují u všech typů demencí. Klastř konkrétních typů BPSD může být pro některé druhy demencí typičtější. Např. u LBD častěji pozorujeme psychózu a vizuální halucinace, pro frontotemporální demenci bývá typické desinhibované chování (6). Pro pacienty bývají BPSD daleko více stresující než vlastní kognitivní porucha, nicméně jsou mnohdy pozdě diagnostikovány a léčeny. Dále výrazně snižují kvalitu života nemocným i pečovateli a často vedou k hospitalizacím či institucionalizaci nemocného (6, 7, 8).

Behaviorální poruchy lze také dělit na neagresivní a agresivní formy a apatie. Mezi **neagresivní formy** mohou patřit zejména projevy agitace: popocházení, snaha opustit domov či pobytové zařízení, opakování pohybů, snaha se někoho opakovaně dotýkat, kladení stejných otázek či opakování slov nebo frází, v těžších fázích demence je to pak vykřikování a nařikání. Agitovanost může být i důsledkem tělesného dyskomfortu (např. zácpy a bolesti). Často se vyskytuje v nočních hodinách a je spojena s inverzí spánku. **Verbálně agresivní formy** poruch chování mohou vypadat např. jako nadávky, klení, ječení, vyhrožování a jsou pro okolí velmi vyčerpávající. **Brachiální agresivita** je často namířená vůči věcem (ničení nábytku, trhání prádla), ale může být namířena i vůči lidem, a to nejčastěji ve formě aktivního negativismu (tzv. nespoupráce při péči – koupání, krmění, podávání léků). Agresivita se vyskytuje asi u 20 % pacientů v domácím prostředí a až u 50 % institucionalizovaných osob. **Apatie** je pak přítomna zejména u závažných forem demencí. Dále se může vyskytovat desinhibice, pod kterou si lze představit např. sociálně a sexuálně nevhodné chování (6, 7, 8, 9).

Druhou skupinu BPSD představují **psychologické symptomy**. **Úzkosti** vznikají na podkladě chronického stresu nebo postupně progredujícího kognitivního deficitu a velmi často vedou i k agitaci. Dále

se u pacientů může projevit **deprese**, která je u osob s demencí velmi častá a např. v rámci Alzheimerovy demence se vyskytuje až u 50 % pacientů, u vaskulární demence ještě častěji. Může být oligosymptomatická. Pacienti také mohou často zdůrazňovat somatické obtíže bez vlastního somatického korelátu nebo mohou být dysforičtí, impulzivní a agitovaní. Pozornost si zaslouží také **psychotické příznaky**. Jejich rozvoj bývá akutní, nepravidelný, nejčastěji se jedná o paranoiditu či misinterpretace. Lehčí formy mají tendence spontánně ustupovat, jelikož k plnému rozvoji bludné produkce je potřeba intaktních korových funkcí. Je nutné je zaléčit, pouze pokud jsou pro pacienta obtěžující (7, 9).

Farmakoterapie BPSD

Díky výrazné komplexnosti projevů a různorodosti příčin BPSD nelze aplikovat jednotný farmakoterapeutický přístup ve smyslu „one-size fits all“ na všechny typy BPSD. Nejpodstatnější je zjistit příčinu vzniku BPSD, a pokud to lze, kauzálně tuto problematiku řešit (bolest, zácpa, infekce). Za každé okolnosti však má být preferována nefarmakologická léčba až na tři situace, které tvoří výjimku: závažná forma deprese a psychózy či agrese, u kterých může dojít k bezprostřednímu ohrožení pacienta či jeho okolí. Naprostá většina psychofarmak indikovaných k terapii BPSD je použita v režimu off-label. V praxi jsou nejčastěji předepisována antipsychotika, antidepresiva, benzodiazepiny nebo kognitiva (6).

Skupiny psychofarmak v rámci terapie BPSD a jejich rizika

Antidepresiva

Antidepresiva mají u pacientů s demencí zdokumentovanou účinnost při agitaci, ale rozsah jejich efektu při terapii deprese v rámci demence je omezenější (6).

Box 1. Několik pravidel při terapii BPSD (upraveno dle 6, 10)

- Vyloučit jiné příčiny BPSD (somatické onemocnění, zácpa, bolest)
- Upřednostnit nefarmakologické metody
- Farmakoterapii volit jako první volbu pouze v případě závažné deprese, psychózy či agrese, kdy je ohrožen pacient nebo okolí
- Postupovat dle medicíny založené na důkazech
- Zvážit rizika a benefity vybrané farmakoterapie u konkrétního pacienta
- Nasadit léčivo v malé dávce a pomalu titrovat, podávat geriatrické dávky
- Monitorovat nežádoucí účinky
- Pravidelně přehodnocovat efekt
- Podávat léčivo co nejkratší možnou dobu

Obecně však platí, že antidepresiva přinášejí pacientům s demencí zpravidla méně rizik než skupina antipsychotik. Mezi jejich rizika patří prodloužení QTc intervalu, hypotenze a pád, hyponatremie, epiparoxysmus, vznik metabolického syndromu aj. U pacientů s demencí nebo MCI se jako nevhodná jeví antidepresiva, která mají výraznější anticholinergní efekt. Mohou při dlouhodobém podávání negativně ovlivňovat kognici a případně mít i delirogení potenciál (11).

Problematická oblast terapie některými antidepresivy je riziko krvácení, které přináší zejména skupina léčiv SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), ale zřejmě i skupina SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) a TCA (tricyklická antidepresiva). Podávání antidepresiv SSRI zvyšuje riziko krvácení cca 1,5x (OR 1,39; 95% CI: 1,23–1,58). Riziko dále narůstá při souběžném podávání jiných léčiv zvyšujících toto riziko (např. perorální antikoagulantia, nesteroidní antiflogistika, acetylsalicylová kyselina) (12). U pacientů užívajících perorální antikoagulantia, kterým je předepisováno SSRI, je vždy nutné individuálně vyhodnotit riziko krvácení (13), např. na základě skórovacího systému HAS-BLED (14, 15).

Rizikové oblasti skupiny antidepresiv, včetně výrazně rizikových léčiv a bezpečnějších alternativ shrnuje tabulka 1.

Antipsychotika

Antipsychotika tvoří jednu z nejčastěji předepisovaných skupin léčiv u pacientů s BPSD, ačkoliv evidence dokumentující jejich efektivitu není robustní a rozsah jejich účinku je popisován jako mírný. Jejich omezený benefit je navíc vyvažován poměrně dobře popsány riziky, včetně zvýšení mortality (1,6 až 1,7x oproti populaci s demencí užívající placebo) (6).

Antipsychotika, zejména při dlouhodobém podávání, mohou tedy u křehké populace s demencí představovat závažnější problém. Existují data, která popisují zvýšenou mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Užívání léčiv zejména z první generace antipsychotik je u pacientů s demencí spojováno se signifikantním nárůstem rizika vzniku cévních mozkové příhody (OR 1,49; 95% CI 1,24–1,77), druhá generace má zřejmě toto riziko vyjádřeno méně (OR 1,31; 95% CI 0,74–2,30) (17).

I přes známá rizika a nedostatečné důkazy o jejich benefitu jsou antipsychotika nadále v praxi pacientům s demencí indikována (18), proto je jejich podávání vhodné co nejvíce časově omezit, zejména z důvodu jejich negativního vlivu na kognici, zvýšeného

Tab. 1. Rizika skupiny antidepresiv (dle 1, 10, 16)

| Riziková oblast | Nejrizikovější varianta | Příklad bezpečné varianty |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|
| Arytmie | Citalopram, escitalopram, TCA | Sertralin |
| Metabolické nežádoucí účinky | Mirtazapin, TCA | SSRI, SNRI |
| Anticholinergní nežádoucí účinky | TCA, paroxetin | Ostatní SSRI, SNRI |
| Epiparoxysmus | Bupropion, TCA | SSRI |
| Hyponatremie | SSRI, SNRI, TCA, IMAO | Mirtazapin |
| Tachykardie, hypertenze | SNRI, TCA | Sertralin |
| Riziko krvácení | SSRI (SNRI, TCA) | Bupropion |
| Serotoninový syndrom | SSRI, SNRI, TCA, IMAO | Bupropion |
| Vyšší interakční potenciál | Bupropion, duloxetin, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin | Sertralin, citalopram, escitalopram |

IMAO – inhibitory monoaminoxidázy; SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; TCA – tricyklická antidepresiva

rizika úmrtí a rizika vzniku pneumonie (19). U mírných forem BPSD není proto vhodné antipsychotika podávat vůbec a ani u středně závažných a závažných forem není plošné podávání antipsychotik doporučeno (18).

Tyto látky také zvyšují u pacientů riziko sedace (RR 2,62; 95% CI 1,51–4,56) a riziko extrapyramidových příznaků (RR 2,26; 95% CI 1,58–3,23) (20). Specifickou skupinu tvoří pacienti s Parkinsonovou nemocí nebo s LBD. U nich je vhodné se skupině antipsychotik za každou cenu vyhnout z důvodu jejich vyšší citlivosti na extrapyramidové nežádoucí účinky. Pokud je antipsychotika i přesto nutné podat, mají být preferována léčiva z druhé generace s nízkou afinitou k D2 receptorům (kvetiapin, případně olanzapin nebo klozapin) (18).

Českým specifíkem je pak podávání tiapridalu a melperonu. Zahraniční guidelines zmiňují pouze melperon, který lze dle německých doporučení u pacientů s demencí v indikovaných případech (zejména agrese, agitace) použít vzhledem k jeho vhodným farmakodynamickým účinkům (chybějí anti-cholinergní efekt), pro jeho použití v indikaci poruch spánku u pacientů s demencí však neexistují žádné důkazy (19). Tiapridal, který je rovněž antipsychotikem tzv. bez „antipsychotického efektu“, zahraniční doporučené postupy nezmiňují, nicméně existují zdroje, které ho při agitaci/agresivitě u pacientů s demencí označují za efektivní a relativně bezpečnou variantu k podání jiných antipsychotik (21, 22, 23). Není proto důvod tiapridal z arzenálu léčiv určených k farmakoterapii BPSD vyřazovat. Melperon a tiapridal jsou navíc obsaženy i v Doporučených postupech Psychiatrické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně – Farmakoterapie neklidu a demencí (24).

Problematické oblasti skupiny antipsychotik, včetně výrazně rizikových léčiv a bezpečnějších alternativ, obsahuje tabulka 2.

Benzodiazepiny

Benzodiazepinům je nutné se u pacientů s demencí vyhnout pro jejich zvýšené riziko vzniku závislosti, zhoršení kognice, pádů a delirogenní potenciál (19). Dále může být jejich podávání u této populace spojeno s vyšším rizikem zlomenin proximálního femuru a se zvýšenou mortalitou (27).

Jejich dlouhodobé podávání může souviset i s rozvojem demence (OR od 1,38; 95% CI 1,07–1,77 do 1,78; 95% CI 1,33–2,38). Toto riziko se zdá signifikantně vyšší pro ženy a je zřejmě na dávce závislé (28). Podle autorů systematického review kolektivu Zhonga (2023) měli pacienti užívající benzodiazepiny riziko demence 1,49násobné (95% CI 1,30–1,72). Toto riziko se dle autorů navíc zvýšilo o 22 % na každých 20 definovaných denní dávek léčiv ze skupiny benzodiazepinů za rok (RR 1,22; 95% CI 1,18–1,25) (28). Pro potvrzení kauzality vzniku demence s dlouhodobým podáváním benzodiazepinů je ale potřeba další výzkum (28, 29).

V rámci literatury založené na důkazech neexistuje dostatečná evidence pro použití benzodiazepinů v indikaci poruch spánku u pacientů s demencí (19) a dle jiných doporučení není v rámci terapie BPSD vhodné podávat intramuskulární diazepam (18). Pokud je podání benzodiazepinů nezbytné, je nutné preferovat co nejkratší dobu podání a také krátkodobě působící látky (v ČR oxazepam) (19).

Kognitiva

BPSD lze do jisté míry ovlivnit i kognitivu, tedy inhibitory acetylcholinesterázy (ACHEi) nebo memantinem. Přičemž ACHEi zlepšují dle některých dat spíše apatii, depresi, úzkosti a psychotické symptomy a memantin má efekt spíše na neklid, agitaci, podrážděnost, případně bludy (7, 9). Velikost jejich efektu na zmírnění BPSD dle robustních dat je však omezená (redukce o necelé dva body na 120bodové škále) (6).

NICE guidelines doporučují nasadit ACHEi při závažných poruchách chování v rámci Alzheimerovy demence (lehká a střední fáze) nebo LBD, např. pokud nelze nasadit antipsychotika nebo byla stejně jako nefarmakologické postupy bez efektu. Memantin lze pak zvažovat u Alzheimerovy demence (těžká fáze), pokud jsou ACHEi kontraindikovány nebo byly neefektivní (10).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky ACHEi patří ty gastrointestinální, které jsou ale méně závažné, a kardiovaskulární účinky, které mohou mít fatálnější následky (tj. vznik hypotenze, hypertenze, fibrilace síní nebo bradykardie). Závažné formy gastrointestinálních nežádoucích účinků (krvácení) jsou velmi vzácné. Nežádoucí účinky jsou často na dávce závislé, proto je doporučena pomalá titrace, těsná monitorace a v případě projevu nežádoucího účinku snížení dávky či vysazení.

Tab. 2. Rizika skupiny antipsychotik (1, 10, 16, 25, 26)

| Riziková oblast | Nejrizikovější varianta | Příklad bezpečné varianty |
|---|---|--|
| Sedace | Klozapin, olanzapin, kvetiapin, chlorprotixen, levomepromazin | Aripiprazol, amisulprid, brexpiprazol, kariprazin |
| Hypotenze | Klozapin, olanzapin, kvetiapin, risperidon, paliperidon, levomepromazin | Aripiprazol, amisulprid, brexpiprazol, kariprazin |
| Metabolické nežádoucí účinky | Klozapin, olanzapin | Aripiprazol, brexpiprazol, kariprazin, lurasidon, ziprasidon |
| Extrapyramidová symptomatika | Haloperidol, amisulprid, sulpirid, risperidon, paliperidon, flufenazin, flupentixol | Kvetiapin, klozapin, olanzapin |
| Riziko prodloužení QTc intervalu a vzniku arytmie TdP | Haloperidol, kvetiapin, risperidon, paliperidon, ziprasidon, amisulprid, sulpirid | Aripiprazol, brexpiprazol, lurasidon, kariprazin |
| Hormonální poruchy | haloperidol, amisulprid, sulpirid, risperidon, paliperidon, flufenazin, flupentixol | Aripiprazol, brexpiprazol, kariprazin, kvetiapin |
| Poruchy krvetvorby | klozapin, olanzapin, levomepromazin | Amisulprid, haloperidol |
| Anticholinergní nežádoucí účinky | klozapin, olanzapin, kvetiapin, levomepromazin | Amisulprid, haloperidol |
| NMS | Všechna antipsychotika | Kvetiapin |

NMS – neuroleptický maligní syndrom, TdP – Torsade de pointes

Podávání ACHEi může zhoršit stav pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí, astmatem, vředovou chorobou gastroduodenální a obstrukční poruchou v močových cestách nebo epilepsií. Metaanalýzy hodnotící závažné nežádoucí účinky neshledaly statisticky signifikantní rozdíly mezi jednotlivými ACHEi (30).

Memantin je obecně lépe tolerován než ACHEi a je považován i za bezpečnější léčivo. Může způsobit bolest hlavy, zmatenost a motání hlavy. Opatrnost je u něj nutná zejména u pacientů s epilepsií a dekompenzovanou hypertenzí či srdečním selháním, hlášeny jsou i případy hepatitid (6, 31).

Farmakoterapie jednotlivých forem BPSD

Při léčbě BPSD mají být vždy preferovány nefarmakologické postupy (úprava prostředí, poruch sensorických funkcí, pravidelný režim dne, případně různé typy terapií aj.). Pokud jejich efekt není dostatečný a/nebo mají BPSD závažný průběh, je nutné přistoupit k farmakoterapii, zejména v případě agitace, agrese, deprese, úzkostí a psychózy, případně poruch spánku. Konkrétní postupy při terapii těchto forem BPSD shrnují následující odstavce.

Agitace a agresivita

Pokud se u pacientů vyskytnou závažné formy agitace nebo agrese, lze podle některých guidelines použít antidepresiva ze skupiny SSRI (18), přičemž nejsilnější evidenci má citalopram. Přehodnocení jeho podávání má být následně učiněno po dvou měsících od nasazení. Nejvyšší riziko citalopramu zřejmě spočívá v prodloužení QTc intervalu a u rizikových pacientů je vhodné provést kontrolní EKG, zejména pokud pacient užívá další riziková léčiva prodloužující QTc interval nebo pokud má např. kardiovaskulární komorbiditu. Trazodon má v rámci terapie agitace a agresivity nízkou míru evidence, i když je v praxi využíván pro jeho sedativní potenciál (10).

Guidelines dále hovoří o tom, že u výrazně agitovaných nebo agresivních pacientů s demencí, kteří jsou nebezpeční sobě nebo okolí a kde ostatní nefarmakologické metody léčby deliria/psychotických symptomů selhaly nebo nešly uplatnit, lze podat i antipsychotika (19, 32). Druhá generace antipsychotik (konkrétně risperidon, aripiprazol, olanzapin, kvetiapin) pravděpodobně u pacientů s demencí míru agitace mírně snižují (SMD -0,21; 95% CI: -0,30 až -0,12) (20).

Německá recentní doporučení (19) upřednostňují při agitaci a agresii jako první volbu risperidon, který má nejsilnější evidenci, případně lze přechodně jako druhou volbu použít haloperidol. Citalopram doporučují pouze jako alternativu a opět ho mezi antidepresivy označují jako léčivo s nejlepší efektivitou (SMD = -0,44, 95% CI: -0,72 až -0,16).

Terapie antipsychotiky nemá trvat déle než týden (32), zejména v rámci diagnózy deliria. Ale obecně platí, že pokud je dlouhodobější podávání antipsychotik u pacienta s demencí nutné, je vhodné jejich benefit a riziko u konkrétního pacienta pravidelně přehodnocovat (nejpozději v měsíčních intervalech) (19) tak, aby se zamezilo jejich dlouhodobému podávání.

Úzkost

Závažnější formy úzkostné symptomatiky je vhodné u pacientů s demencí zaléčit a jako první volbu je doporučeno podat látky SSRI

(32). Mezi další léčiva, která ale mají menší oporu v literatuře založené na důkazech, patří i buspiron, tiaprid, melperon, případně kvetiapin v nízké dávce (7). Obecná snaha vyhnout se benzodiazepinům by měla být zachována i v této indikaci. Pokud je pacient výrazně agitovaný, lze dle předchozího textu zvažovat krátkodobé podání antipsychotik nebo i krátkodobě působících benzodiazepinů (32).

Deprese

Pokud je pacient klinicky depresivní, je vhodné nasazení antidepresiv zvažovat. Ze všech látek vykazoval při terapii deprese u osob s demencí významně lepší efekt než placebo sertralin (SMD: -1,16; 95% CI: -2,17 až -0,15) a mirtazapin (SMD: -1,94; 95% CI: -3,53 až -0,36) (19). Některá doporučení navrhují jako první volbu citalopram. Další alternativou může být trazodon (32). Za každou cenu je vhodné vyhnout se anticholinergním TCA a paroxetinu, případně látkám s dlouhým poločasem, jako je fluoxetin (7).

Psychózy

Pokud je nutné antipsychotika v této indikaci podávat, je vhodné začínat od nejnižších dávek a titrovat pomalu. Současně je vhodné jejich podávání co nejdříve přehodnotit, a to nejpozději po 6 týdnech (32).

Stran efektivity a tolerance antipsychotik víme, že první generace (konkrétně haloperidol) může u pacientů s demencí mírně příznaky psychózy ovlivnit (SMD -0,29; 95% CI: -0,55 až -0,03) (20). Nicméně guidelines preferují podání risperidonu (18).

Nespavost včetně nočních stavů neklidu

U nespavosti je vhodné začít úpravou režimu a dodržováním spánkové hygieny. Z léčiv, která lze v rámci terapie nespavosti použít, se uvádí za bezpečnou variantu mirtazapin, trazodon a melatonin (7). Evidence efektivity melatoninu je limitovaná, nicméně je jeho podávání relativně bezpečné a lze zvažovat. Při úporné nespavosti lze pak zvažovat i Z-hypnotika nebo promethazin, ale pouze krátkodobě, protože je jejich podávání u populace s demencí rizikové (10).

Přehled jednotlivých BPSD a jejich farmakoterapie první volby jsou shrnuty v tabulce 3, současně jsou uvedené i oblasti rizik, které jsou nutné monitorovat.

Tab. 3. Farmakoterapie BPSD a rizikové oblasti vhodné k monitoraci (10, 16, 18, 19, 32)

| BPSD | Farmakoterapie 1. volby | Oblast rizika |
|-----------------|--------------------------|--|
| Agitace, agrese | Risperidon | Prodloužení QTc intervalu, hyperprolaktinémie, hypotenze |
| | Citalopram | Prodloužení QTc intervalu, hyponatremie, krvácení |
| Psychóza | Risperidon | Prodloužení QTc intervalu, hyperprolaktinémie, hypotenze |
| Deprese | Sertralin | Hyponatremie, krvácení |
| | Mirtazapin | Sedace, metabolické nežádoucí účinky |
| Úzkost | Citalopram, escitalopram | Hyponatremie, prodloužení QTc intervalu, krvácení |
| | Sertralin | Hyponatremie, krvácení |
| Nespavost | Mirtazapin | Sedace, metabolické nežádoucí účinky |
| | Trazodon | Sedace, hypotenze |

Závěr

Kognitivní poruchy představují významný zdravotní problém, který ovlivňuje jak pacienty, tak jejich pečovatele. Jejich včasné rozpoznání a správná diagnóza je zásadní pro efektivní léčbu a zlepšení kvality života postižených osob.

BPSD pak představují další výzvu, neboť mohou výrazně narušit denní život pacientů a výrazně zvýšit zátěž pro pečovatele. Efektivní

management těchto symptomů zahrnuje jak nefarmakologické metody, tak pečlivě vybranou farmakoterapii, vždy s ohledem na individuální potřeby a rizika pro pacienta.

Celkově je nezbytné zajistit komplexní přístup k léčbě těchto pacientů, který zahrnuje preventivní opatření, včasnou diagnózu, multioborový přístup aj., aby se dosáhlo pro pacienty s demencí co nejlepšího možného výsledku.

LITERATURA

- Mohr P, et al. *Klinická psychofarmakologie*. 2017. Praha: Maxdorf. ISBN: 978-80-7345-546-0.
- Tašková I. Kognitivní poruchy vyvolané medikací II. *Remedia*. 2023;33(4):1-7.
- Holmerová I, et al. Poruchy kognitivních funkcí u starších pacientů. *Kap Kardiol*. 2012;4:24-27.
- Bartoš A. Kognitivní funkce, soběstačnost a kognitivní syndromy. *Psychiatrie pro praxi*. 2022;23(2):91-97.
- Rektorová I. Neurodegenerativní demence. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2009;72(105(2)):97-109.
- Blazer DG et Schultz SK. (2018). *Geriatric Psychiatry. Clinical Review Articles*. Psychiatric Clinics of North America. Philadelphia: Elsevier. ISBN: 978-0-323-58170-7.
- Tašková I, et al. (2021). *Psychofarmaka v kazuistikách*. 1. vydání. Praha: Maxdorf jeseň-us. ISBN: 978-80-7245-678-8.
- Korábečný J, et al. (2020). *Alzheimerova nemoc*. Praha: Maxdorf. ISBN: 978-80-7345-643-6.
- Jiráček R. Poruchy chování a nálady u demencí. *Psychiatrie pro praxi*. 2011;12(2):56-60.
- Taylor D, et al. (2018). *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 13. vydání. London: Wiley Blackwell.
- Boustani M, Campbell N, Munger S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4:311-320.
- Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):80-97. doi: 10.1080/07853890.2021.2017474. PMID: 34955074; PMCID: PMC8725830.
- Rahman AA, He N, Rej S, et al. Concomitant Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Oral Anticoagulants and Risk of Major Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2023 Jan;123(1):54-63. doi: 10.1055/a-1932-8976. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36037829.
- Ali A, Siddiqui AA, Ali M, et al. Meta-analysis on performance of ABC and GARFIELD-AF compared to CHA2DS2-VASc and HAS-BLED in anticoagulated atrial fibrillation patients. *Cardiovasc Revasc Med*. 2023 Oct 12;S1553-8389(23)00848-5. doi: 10.1016/j.carrrev.2023.10.007. Epub ahead of print. PMID: 37880043.
- Gao X, Cai X, Yang Y, et al. Diagnostic Accuracy of the HAS-BLED Bleeding Score in VKA- or DOAC-Treated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 22;8:757087. doi: 10.3389/fcvm.2021.757087. PMID: 34881309; PMCID: PMC8648046.
- Stahl MS. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (4th ed.)*. Cambridge: Cambridge University Press. ISBN: 978-1-107-68646-5.
- Hsu WT, Esmaily-Fard A, Lai CC, et al. Antipsychotics and the Risk of Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Aug 1;18(8):692-699. doi: 10.1016/j.jamda.2017.02.020. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28431909.
- CDPC 2015: Laver K, Cummin RG, Dyer SM, et al. Clinical practice guidelines for dementia in Australia. *Med J Aust*. 2016;204(5):191-193. Available from https://cdpc.sydney.edu.au/wp-content/uploads/2019/06/CDPC-Dementia-Guidelines_WEB.pdf
- S3-Leitlinie „Demenzen“ (Langversion – Januar 2016). Available from https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/S3-Leitlinie_Demenzen_Langversion_2023_11_28_Final_1701248604534.pdf
- Mühlbauer V, Möhler R, Dichter MN, et al. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Dec 17;12(12):CD013304. doi: 10.1002/14651858.CD013304.pub2. PMID: 34918337; PMCID: PMC8678509.
- Zangani C, Giordano B, Stein HC, et al. Efficacy of tiapride in the treatment of psychiatric disorders: A systematic review. *Hum Psychopharmacol*. 2022 Sep;37(5):e2842. doi: 10.1002/hup.2842. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35313032.
- Roger M, Gerard D, Leger JM. Intérêt du tiapride dans les états d'agitation du sujet âgé. *Revue des études publiées [Value of tiapride for agitation in the elderly. Review of published studies]*. *Encephale*. 1998 Sep-Oct;24(5):462-8. French. PMID: 9850821
- Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, et al. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000 Mar;148(4):361-6. doi: 10.1007/s002130050064. PMID: 10928308.
- Jiráček R. Farmakoterapie neklidu u demencí. Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP, 2018. Available from <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/speciální-psychiatrie/demence/farmakoterapie-neklidu>.
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3. Epub 2019 Jul 11. Erratum in: *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):918. PMID: 31303314; PMCID: PMC6891890.
- Wijdicks FME. Neuroleptic malignant syndrome. UpToDate. Available from www.uptodate.com.
- Wu CC, Liao MH, Su CH, Poly TN, Lin MC. Benzodiazepine Use and the Risk of Dementia in the Elderly Population: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *J Pers Med*. 2023 Oct 12;13(10):1485. doi: 10.3390/jpm13101485. PMID: 37888096; PMCID: PMC10608561.
- Ferreira P, Ferreira AR, Barreto B, Fernandes L. Is there a link between the use of benzodiazepines and related drugs and dementia? A systematic review of reviews. *Eur Geriatr Med*. 2022 Feb;13(1):19-32. doi: 10.1007/s41999-021-00553-w. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34403113.
- Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 May 27;10(5):e0127836. doi: 10.1371/journal.pone.0127836. PMID: 26016483; PMCID: PMC4446315.
- Reeve E, Farrell B, Thompson W, Herrmann N, Sketris I, Magin P, Chenoweth L, Gorman M, Quirke L, Bethune G, Forbes F, Hilmer S. Evidence-based Clinical Practice Guideline for Deprescribing Cholinesterase Inhibitors and Memantine. Sydney: The University of Sydney; 2018. The full guideline and supporting documents are available at: <http://sydney.edu.au/medicine/cdpc/resources/deprescribing-guidelines.php>.
- Clodomiro A, Gareri P, Puccio G, et al. Somatic comorbidities and Alzheimer's disease treatment. *Neurol Sci*. 2013 Sep;34(9):1581-9. doi: 10.1007/s10072-013-1290-3. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23370896; PMCID: PMC3784058.
- Guidelines for the Management of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD). Summary document for Primary Care Produced November 2017 review date November 2020. Available from: <https://lancsmmg.nhs.uk/media/1064/27-guidelines-for-bpsd-full-document-revised-may-2022.pdf>.