

FARMAKOTERAPIE PORUCH CHOVÁNÍ U DEMENCÍ

Jiří Masopust
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Hradec Králové



BPSD



Důsledky:

rychlejší progresse demence
(hlavně psychotické př., por. chování)
zvýšení disability
předčasné hospitalizace
častější hospitalizace
finanční náklady
zátěž pro pacienta i pečovatele

- **BPSD** (Behavioral Psychosis Syndrome)
- soubor heterogenních behaviorálních příznaků s různými etiologií
- psychóza (bludy, halucinace)
- agitovanost, agresivita, impulzivita
- desinhibované chování (včetně sexuálního)
- změny nálady (deprese, mánie, úzkost, fobie)
- bloudění
- poruchy rytmu spánků/bdění, sundowing
- perseverace, vykřikování, samomluva, koprofagie, odmítání péče, patol. sběratelství...
- 50-98 % pacientů s demencí (**90 %**)

BPSD: PRVNÍ KROK



- medikace – anticholinergika, BZD, digitalis, diuretika
- polyfarmacie
- infekce, bolest, tělesná onemocnění (IMC, bolest zubů)
- metabolické změny, dehydratace, malnutrice
- senzorické vady
- nedagnostikovaná deprese
- změna prostředí/režimu, okolí (hluk, teplota, světlo)

BPSD: LÉČBA



Nefarmakologické postupy

Metaanalýza 23 studií:
↓BPSD pacientů ES 0,34
↓reakcí pečovatелů ES 0,15
9-12 sezení / 3-6 měsíců

Kognitivní farmakoterapie

- inhibitory cholinesteráz (ICHE)

Nekognitivní farmakoterapie

- antipsychotika, antidepresiva, hypnotika

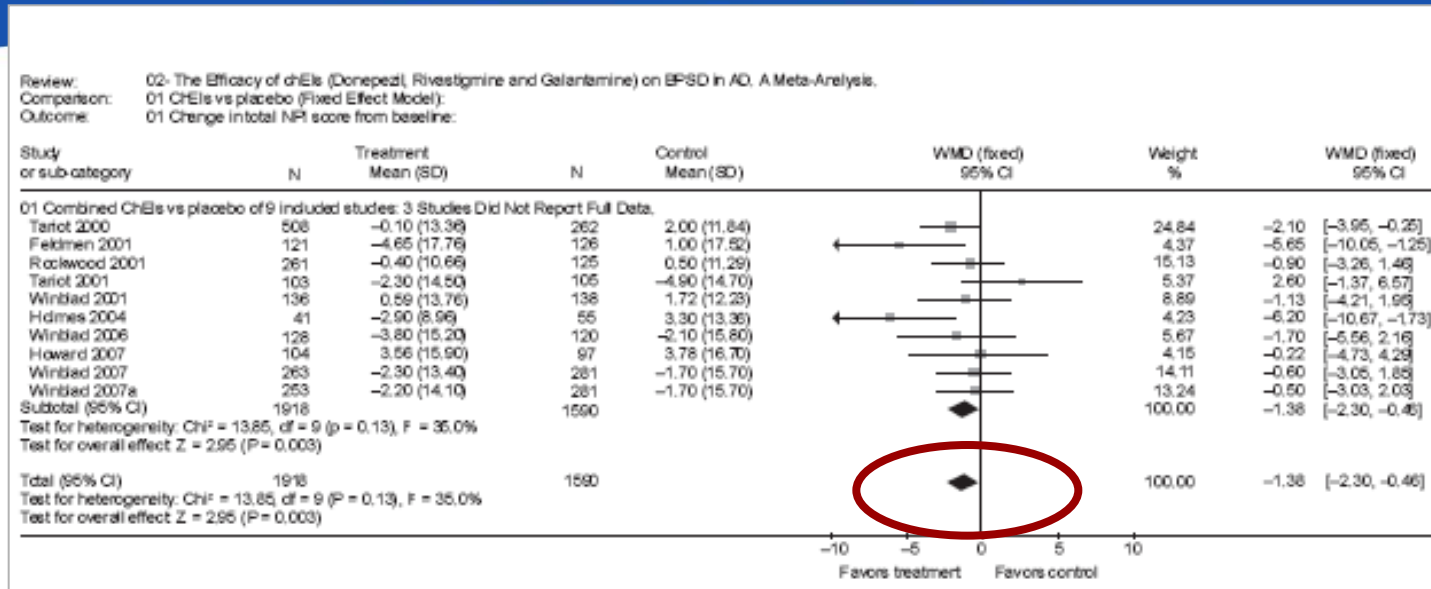
Psychofarmaka u pacientů dlouhodobě léčených pro demenci:
25-40 % antipsychotika
25-30 % antidepresiva
15-30 % benzodiazepiny

BPSD: VOLBA LÉČBY



- přítomné symptomy BPSD
- typ demence (AD, VaD, PN, LBD)
- závažnost demence a BPSD (NPI)
- komorbidity a současná medikace
- farmakologická anamnéza
- účinnost (BPSD, ale i kognice)
- bezpečnost a snášenlivost léku
- zásady farmakoterapie ve vyšším věku! („start low, go slow“)

KOGNITIVA



- ICHE – nízký ES oproti placebo, účinnost na mírné příznaky psychózy, afektivity a desinhibice (ne agitovanost/agresivita), nástup účinku za týdny až měsíce, u těžkých demencí a výr. BPSD se efekt ICHE neliší od placebo
- pouze u LBD nebo AD, pokud nefarmakologické postupy nebo antipsychotika nejsou možné/účinné (NICE)
- memantin – účinek zejména u vaskulární demence (Cochrane Dat Syst Rev)

Otázka 2

Které nežádoucí účinky se nevyskytují při léčbě donepezilem?

1. nespavost
2. nauzea
3. riziko krvácení GIT
4. průjem



Otázka 3

Podávání benzodiazepinů ve vyšším věku je spojeno s rizikem:

1. halucinací
2. ataxie
3. pádů a zlomenin krčku
4. zhoršení kognitivních funkcí



BENZODIAZEPINY

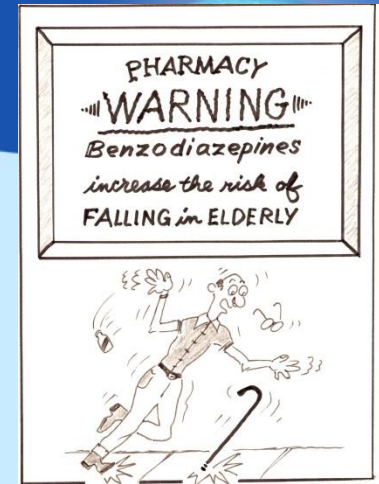
- BZD zvyšují GABAergní transmission, GABA tonicky inhibuje Ach systém = narušují rovnováhu
- kumulace v organismu
- prodloužení a prohloubení spánku
- provokace zmatenosti
- paradoxní reakce
- interakce s léky a cizími látkami (útlum dech. centra)
- pády, fraktury krčku

BZD pokud možno vůbec

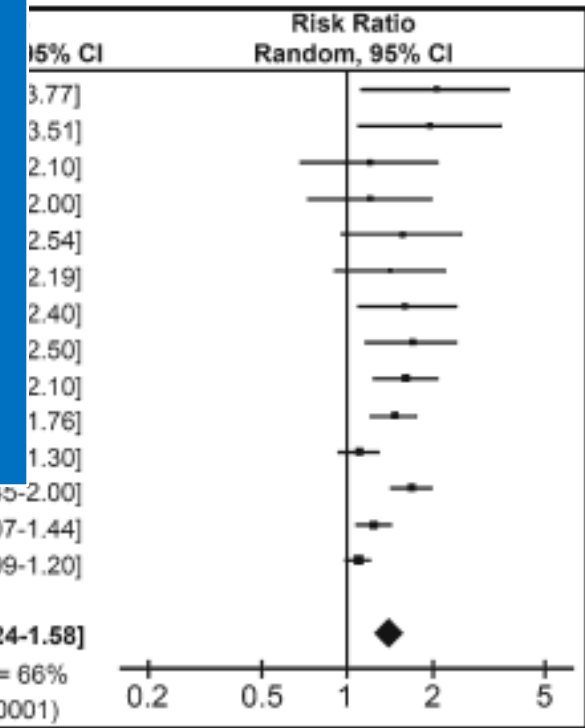
nespavost, úzkost, neklid

přechodně/jednorázově

krátce a středně působící
(midazolam, tofizopam, cinolazepam,
oxazepam, alprazolam)



Ray 1989 [34]	1.70 [1.43-2.00]
Wagner 2004 [39]	1.24 [1.07-1.44]
Sgadari 2000 [54]	1.09 [0.99-1.20]
Total (95% CI)	1.40 [1.24-1.58]
Heterogeneity: $df = 13$ ($P = 0.0002$); $I^2 = 66\%$	
Test for overall effect: $Z = 5.41$ ($P < 0.00001$)	



Otázka 4

Trazodon u starších nemocných s demencí může způsobit:

1. zhoršení kognice
2. nadměrnou sedací
3. ortostatickou hypotenzi
4. arytmiie
5. vše uvedené



ANTIDEPRESIVA



- **TCA** – ortostatická hypotenze, zmatenost, kardiotoxicita, interakce
- **trazodon** – nedostatečná evidence, přehlížené nežádoucí účinky
- **SSRI** (citalopram, escitalopram, sertralin)
 - účinnost na depresi a emoční labilitu
 - nejistý účinek na jiné BPSD (pouze 2 malé RCTs citalopram, sertralin)
 - dobrá snášenlivost
 - v kombinaci s ICHE – synergistický účinek či nezávislý?
 - ovlivnění kognice zlepšením deprese nebo přímým působením na NT?
 - CAVE: hyponatrémie, krvácení, lékové interakce
- **antiepileptika** – nelze doporučit pro běžné používání; **VAL** = PL (agitovanost), než. účinky a drop-outy; **CBZ** – účinný, ale malý počet pacientů, než. účinky, induktor P450 (jako poslední volba při agitovanosti a hostilitě)

ANTIPSYCHOTIKA: KAZUISTIKA



- pacient 78 let, léčen 2 roky pro AD (MMSE 15), užívá donepezil 10 mg denně
- DM na dietě, arteriální hypertenze, asi 6 měsíců bradykineze a asymetr. tremor hroních končetin
- žije s manželkou a dcerou v bytě
- rozvoj paranoidních bludů, zrakové halucinace, nespavost, podrážděnost – zamyká se v pokoji, utíká ven, agresivita vůči manželce
- praktický lékař provedl somatické vyšetření, laboratorní odběry, vyloučena tělesná příčina obtíží

ANTIPSYCHOTIKA: KAZUISTIKA



- psychiatrické vyšetření – BPSD při AD stř. těžkého stupně, poč. parkinsonský syndrom
- quetiapin 12,5 mg na noc, při 50 mg zmírnění bludů a zlepšení spánku, navýšení na 100 mg – hypotenze, pády, nemožnost chůze
- aripiprazol (5...7,5 mg) – výrazný neklid, zřejmě akathizie
- risperidon 0,25 mg – rigidita, pády (vysazen druhý den podávání)
- znovu quetiapin 50 mg – částečný efekt, dobrá snášenlivost, příznaky nemají významný dopad na pacienta a jeho blízké

ANTIPSYCHOTIKA



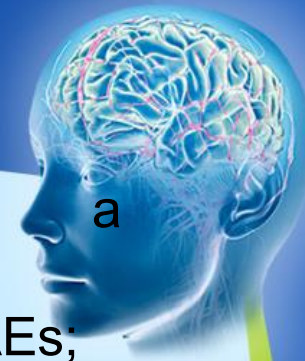
- antipsychotika mají nejvyšší míru důkazů pro účinnost v léčbě BPSD
- **A2G = A1G** v účinnosti na BPSD (1 studie risperidon > haloperidol)
- **A1G:** 11 RCTs (3 metaanalýzy), většinou malé počty pacientů
A1G (haloperidol) > placebo s malým ES a jen některé příznaky BPSD
- **A2G:** 18 RCTs (od roku 1995), délka 6-12 týdnů;
A2G = A1G
účinné – risperidon, olanzapin, aripiprazol
neúčinný quetiapin, ostatní málo dat
varování – mortalita!
- melperon (3 studie), tiaprid (5 studií; účinnost na psychózu?)

ANTIPSYCHOTIKA

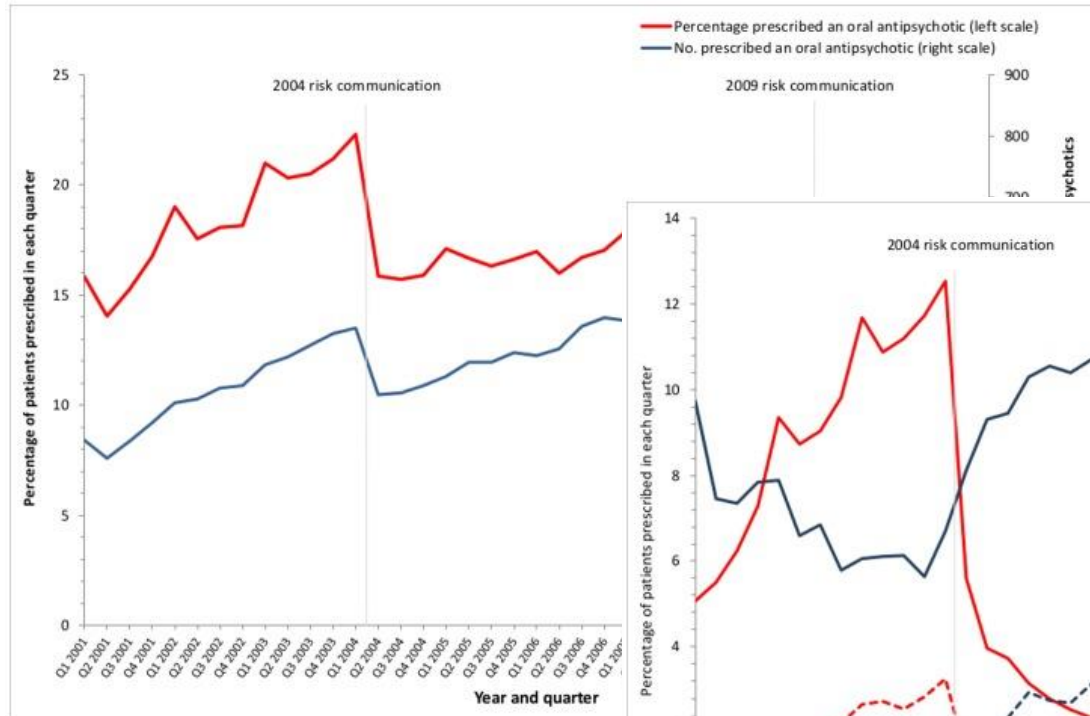


- **A1G** – pravděpodobně stejně účinná, ale horší snášenlivost než A2G (?)
- **AP** – u nemocných s demencí zvýšené riziko:
 - mortalita (1,5 – 1,7 x) ($A2G \leq A1G$)
 - cerebrovaskulární příhody (CVAE): nízké riziko 2-4 %, ↑ první 3 měsíce ($A2G = A1G$)
 - žilní tromboembolizmus ($A2G > A1G$)
 - metabolické příznaky ($A2G > A1G$)
 - extrapyramidové příznaky ($A2G \leq A1G$)
 - arytmie, náhlá smrt ($A2G < A1G$)
 - pády ($A2G = A1G$)
 - zhoršení kognitivních funkcí ($A2G < A1G$)
 - pneumonie ($A2G > A1G$)

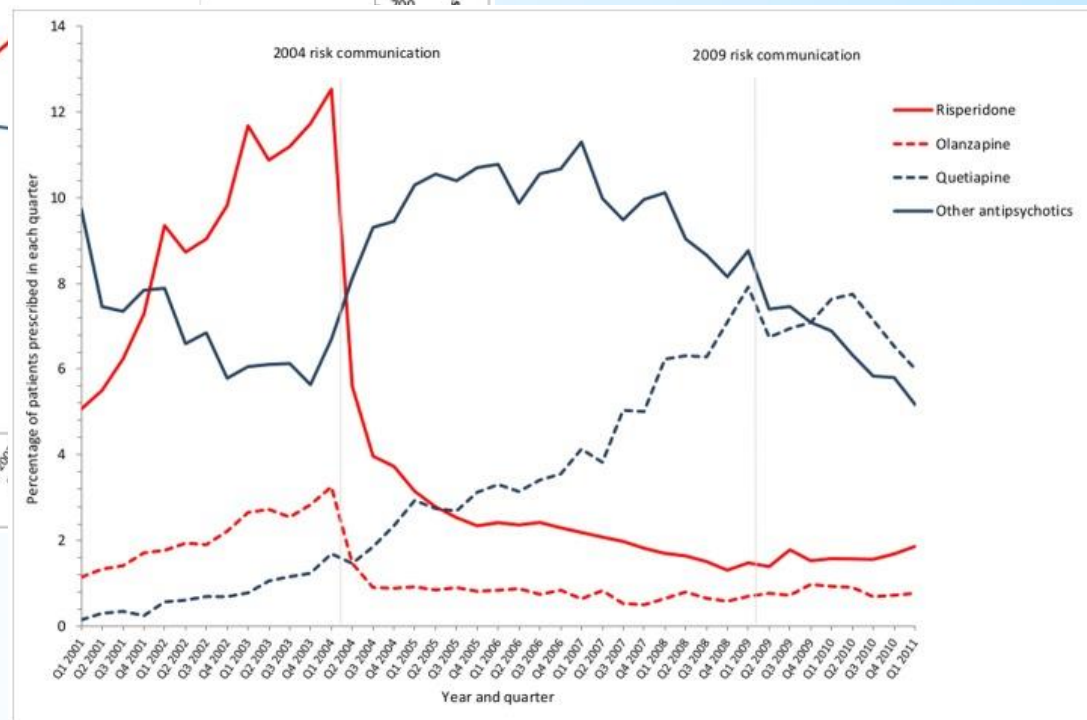
ANTIPSYCHOTIKA: racionální užívání



- Švédsko: „prevalence užívání AP u nemocných s demencí je vysoká a běžně jsou podávána nepatříčně dlouhou dobu“
- UK (MHRA): 2004 (dopis všem) – RIS a OLA zvyšují mortalitu a CVAEs;



...ou riziková



ANTIPSYCHOTIKA: MORTALITA



pneumonie při léčbě AP

ASPIRACE

EPS

sedace

suchost sliznic – ztížené polykání

CVAE při léčbě AP

statická hypotenze – zhoršení deficitu perfúze

tachykardie – snížení perfúze

(ev. uvolnění trombu při Fis)

deplece katecholaminů po epizodě hypotenze – vazokonstrikce

hyperprolaktinémie

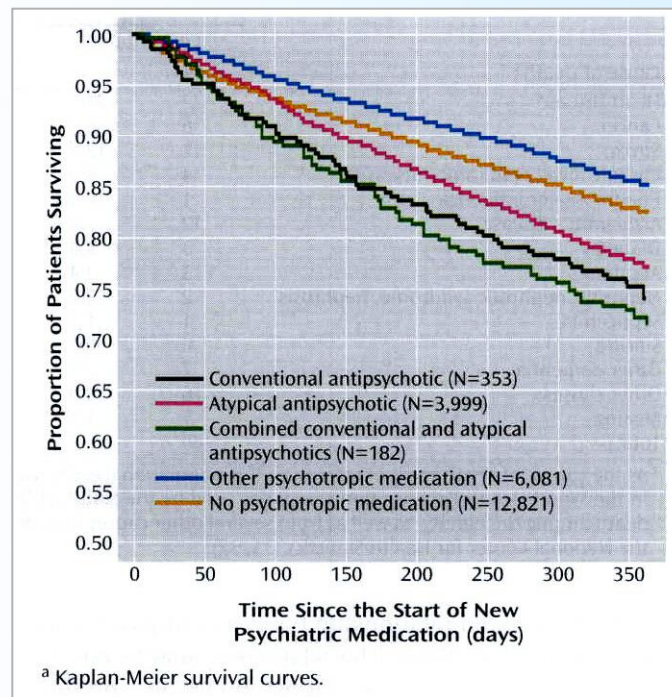
hypohydratace a hemokoncetrace

- varování FDA (EMA, SUKL):
 - nejčastější příčinou úmrtí při léčbě BPSD antipsychotiky jsou kardiiovaskulární, cerebrovaskulární a respirační (pneumonie) příčiny
- otázky:
 - rozdíly mezi jednotlivými A2G?
 - mechanismy vedoucí ke zvýšené mortalitě?
 - možnosti prevence?

ANTIPSYCHOTIKA: MORTALITA



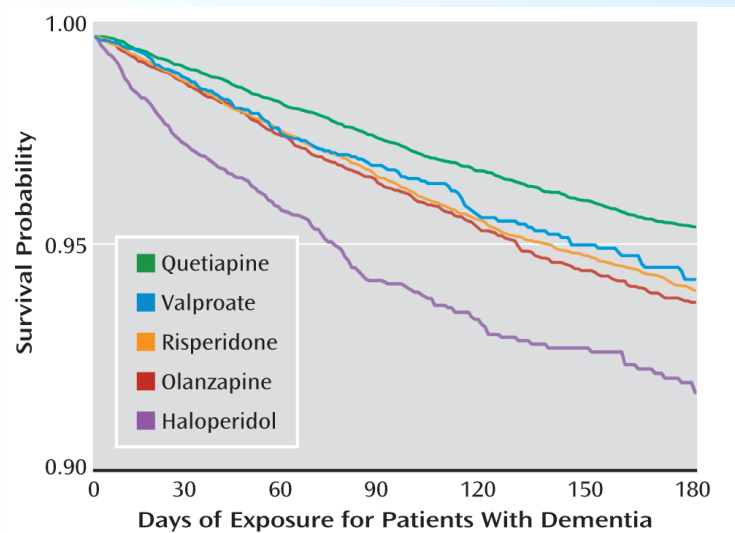
- retrospektivní kohortová studie, nemocní s demencí > 65 let, n = 10 615
- AP > ostatní psychofarmaka
- nejvyšší riziko = kombinace A1G + A2G



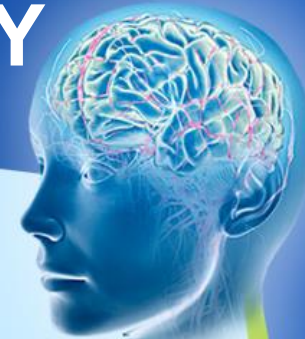
ANTIPSYCHOTIKA: MORTALITA



- velká kohortová studie, nemocní s demencí > 65 let, n = 33 604
- riziko mortality po 180 dnech
- nejvyšší riziko haloperidol RR 1,54 (1,38-1,73), nejnižší quetiapin RR 0,73 (0,67-0,80)
- haloperidol: riziko hlavně prvních 30 dnů, ostatní 120 dnů (poté pokles)
- quetiapin nejbezpečnější (ale málo účinný na agresivitu, agitovanost a psychózu)



ANTIPSYCHOTIKA: NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY



	Hmotnost	Lipidy	Glukóza	PRL	QTc	EPS/TD	Hypotenze	Sedace
Klozapin ¹	+++	+++	+++	0	0	0	+++	+++
Olanzapin	+++	+++	+++	0/+	(+)	0/+	+	+
Quetiapin	++	++	++	0	(+)	0	++	++
Zotepin	++	?	?	++	?	++	+	+
Risperidon	++	++	++	+++	(+)	+ / ++	+	+
Ziprasidon	0/+	0	0	+	+	0/+	0	0/+
Sertindol ²	+	0?	0?	0/+	+	0	0/+	0/+
Aripiprazol ³	0	0	0	0	0?	0	0	0/+
Amisulprid	+	0	0	+++	(+)	++	0	++
Haloperidol	+	(+)	(+)	+++	+	+++	++	+++

0 = žádné, (+) = občasné – nemusí se lišit od placeba, + = mírné, ++ = střední, +++ = časté, ? = nedostatek nebo nejednoznačnost dat

EPS – extrapyramidové nežádoucí účinky, TD – tardivní dyskineze,

QTc – korigovaný QT interval

¹ vyšší riziko vzniku agranulocytózy, záchvatů, myokarditidy a kardiomyopatie

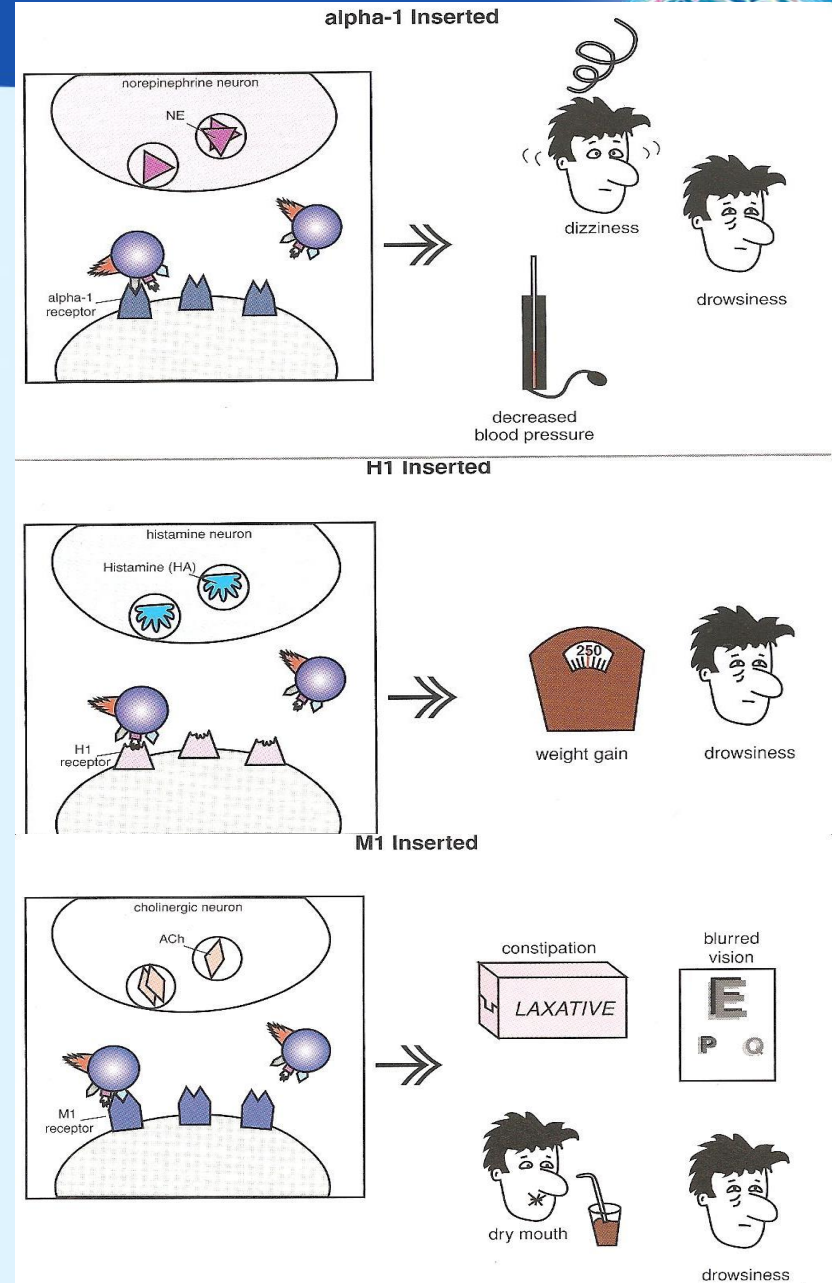
² může vést ke snížení objemu ejakulátu

³ může se přechodně objevit nauzea a bolest hlavy

EPS, dysforie,
hyperprolaktinemie

Farmakodynamický účinek	Chemická skupina	Blokáda receptorů				
		D ₂	5-HT ₂	α ₁	H ₁	M
selektivní antagonisté dopaminových D ₂ /D ₃ receptorů	<i>benzamidy:</i> amisulprid sulpirid	++ ++				
antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů (SDA)	<i>benzisoxazoly:</i> ziprasidon iloperidon sertindol risperidon	++ ++ ++ ++	+ + + +	+ + + +		
multireceptoroví antagonisté (MARTA)	<i>dibenzodiazepiny:</i> quetiapin zotepin olanzapin klozapin	+ ++ ++ +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	± + + ++
dualisté dopaminových D ₂ /D ₃ a antagonisté serotoninových 5-HT ₂ receptorů	aripiprazol	+	+		±	

D₂ – dopaminové, 5-HT₂ – serotoninové S₂, α₁ – alfa-adrenergní, H₁ – histaminové,
M – muskarinové



ANTIPSYCHOTIKA: ZÁSADY LÉČBY 1



- ověřit zda je antipsychotikum opravdu potřeba (odstranitelné příčiny)
- AP použít jen když selhávají nefarmakologické přístupy, pacient ohrožuje sebe nebo okolí a příznaky znamenají stres pro nemocného a pečovatele
([American Geriatrics Society – Beers Criteria Update Expert Panel 2012](#))
- zvážit užití méně účinných, ale bezpečnějších látek (ICHE, antidepresiva)
- při komorbiditách a potenciálních NÚ antipsychotik volit „menší zlo“
- nízké počáteční dávky AP, velmi pomalá titrace, pátrat po než. účincích
- hodnotit stav po 1 měsíci (1 týden pokud je stav závažný a vysoké riziko NÚ), dále nejméně každé 3 měsíce
- pravidelné sledování tělesných parametrů, odběry (začátek, 3 M, 6 M, dále po 6 M), EKG

ANTIPSYCHOTIKA: ZÁSADY LÉČBY 2



- při nezlepšení stavu po 2-4 týdnech zvýšení dávky nebo změna AP
- před navýšením dávky nebo změnou AP zhodnotit dopad příznaků na nemocného a pečovatele (částečný efekt vs. riziko NÚ)
- při kompenzovaném stavu po 6-12 týdnech zvážit vysazení antipsychotika (ponechat jen u závažnějších stavů s počátečním NPI > 15)

Denní dávky AP při léčbě BPSD

risperidon 0,25-1 mg
olanzapin 2,5-7,5 mg
aripiprazol 5-10 mg
quetiapin 12,5-150 mg
haloperidol 0,5-5 mg
tiaprid 200-800 mg
melperon 25-100 mg

ZÁVĚR



- BPSD = častá komplikace u pacientů s demencí
- odstranitelné příčiny a nefarmakologické postupy
- nejvíce důkazů pro antipsychotika
- volba léčby podle přítomných příznaků
- nízké dávky, monoterapie, sledování nežádoucích účinků, podávání po přechodnou dobu