

FARMAKOTERAPIE PORUCH CHOVÁNÍ U DEMENCÍ

Jiří Masopust

**Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové
Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové**



BPSD



- **BPSD** (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)
 - soubor heterogenních behaviorálních symptomů 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 %**)

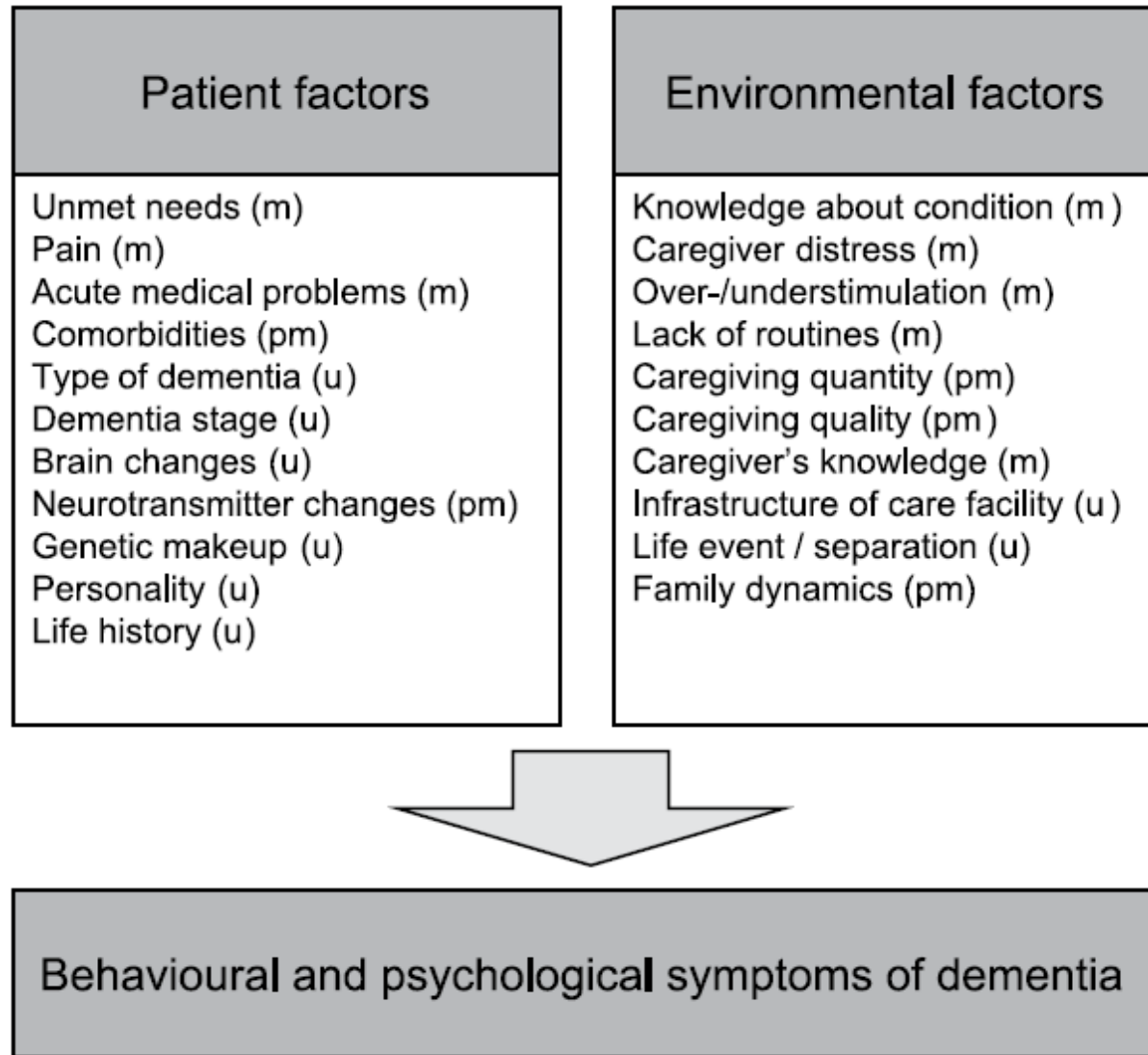
Důsledky:

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

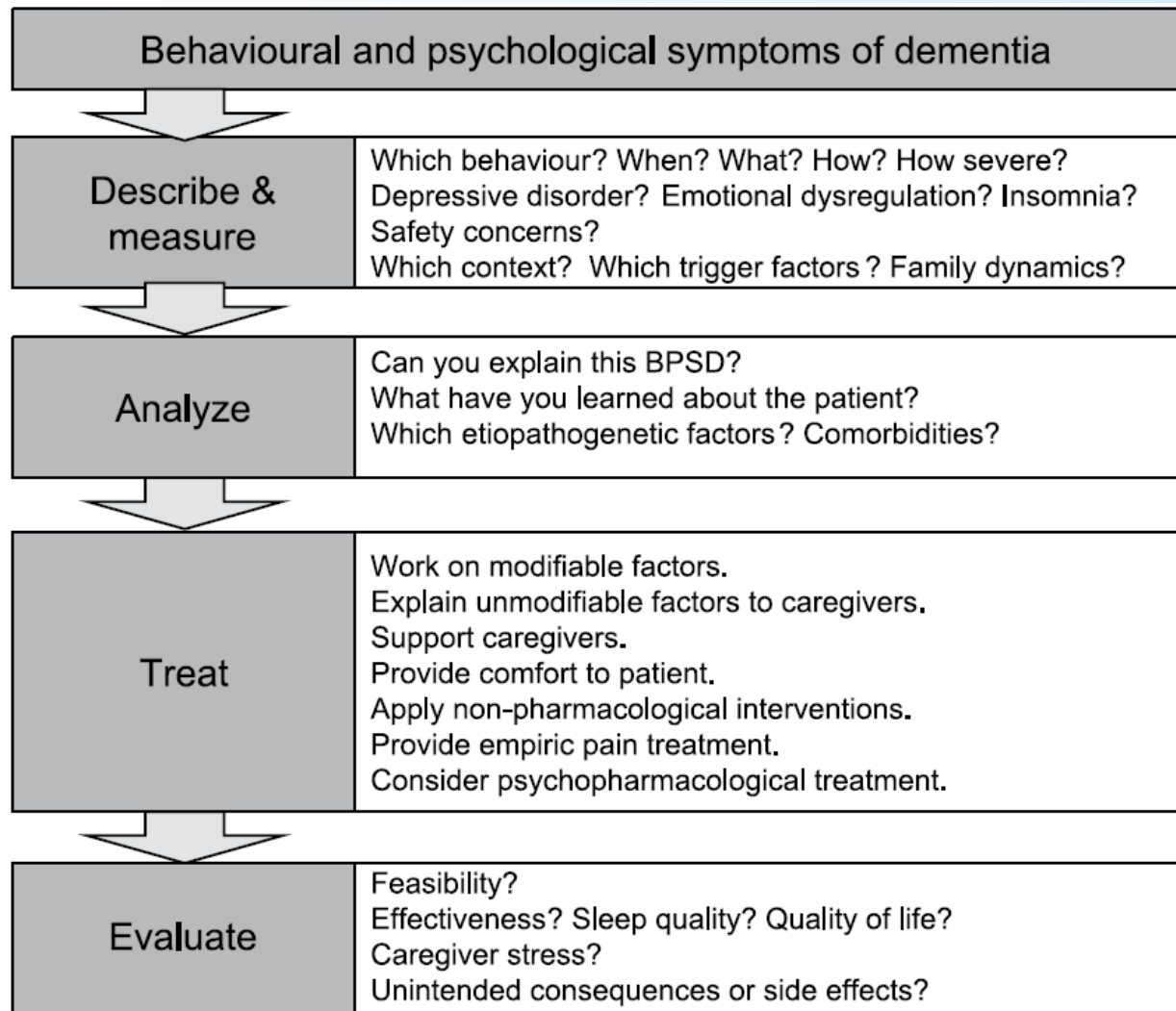
BPSD: PRVNÍ KROK



- medikace – anticholine
- polyfarmacie
- infekce, bolest, tělesná
- metabolické změny, de
- senzorické vady
- nedagnostikovaná dep
- změna prostředí/režim



BPSD: POSTUP



BPSD: LÉČBA



Nefarmakologické postupy

Psychofarmaka v léčbě BPSD:
pouze 10 % vhodně použito!

(indikace, dávka, interakce, délka
podávání, duplikace = APID index)

farmakoterapie

eráz (ICHE)

Nekognitivní farmaka

- antipsychotika, antidepresiva,
hypnotika

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

- paracetamol – efekt u pacientů bez zjevné bolesti

NEFARMAKOLOGICKÉ POSTUPY



První volba v léčbě BPSD (dle klinických vodítek)

- behaviorální terapie
 - ◆ pravidelné, strukturované, časově omezená sezení
 - ◆ efekt trvá měsíce po ukončení léčby
- muzikoterapie
 - ◆ efekt časově omezený
- aromaterapie (levandule, meduňka)
- masáže
- terapie jasným světlem

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“)



Physical restraints and associations with neuropsychiatric symptoms and personal characteristics in residential care: a cross-sectional study

Marja Kuronen¹, Hannu Kautiainen^{2,3}, Pertti Karppi¹, Sirpa Hartikainen^{4,5} and Hannu Koponen⁶

¹South Savo Hospital District, Mikkeli Central Hospital, Mikkeli, Finland

²University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Primary Care, Finland

³Unit of Primary Health Care, Kuopio University Hospital, Mikkeli, Finland

⁴School of Pharmacy, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland

⁵Kuopio Research Centre of Geriatric Care, HUS, Finland

⁶University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Psychiatry, Finland

Correspondence to: M. Kuronen, MD, E-mail: marja.kuronen@esshp.fi

52 % pacientů fyzicky omezeno/24 h

↑ rizika: psychotické příznaky, BZD

↓ rizika: ADL, antipsychotika,
antidepresiva

Background: Physical restraints are widely used in residential care. The objective was to investigate restraint use and its associations with neuropsychiatric symptoms and personal characteristics in residential care.

Methods: Data were collected in the South Savo Hospital District from 66 of 68 public or private institutions providing long-term residential care. Nurses assessed the use of physical restraints and neuropsychiatric symptoms (NPS) included in the symptom list of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). Drug use was obtained from medical records, and activities of daily living (ADL) were assessed by the nurses according to the Barthel Index.

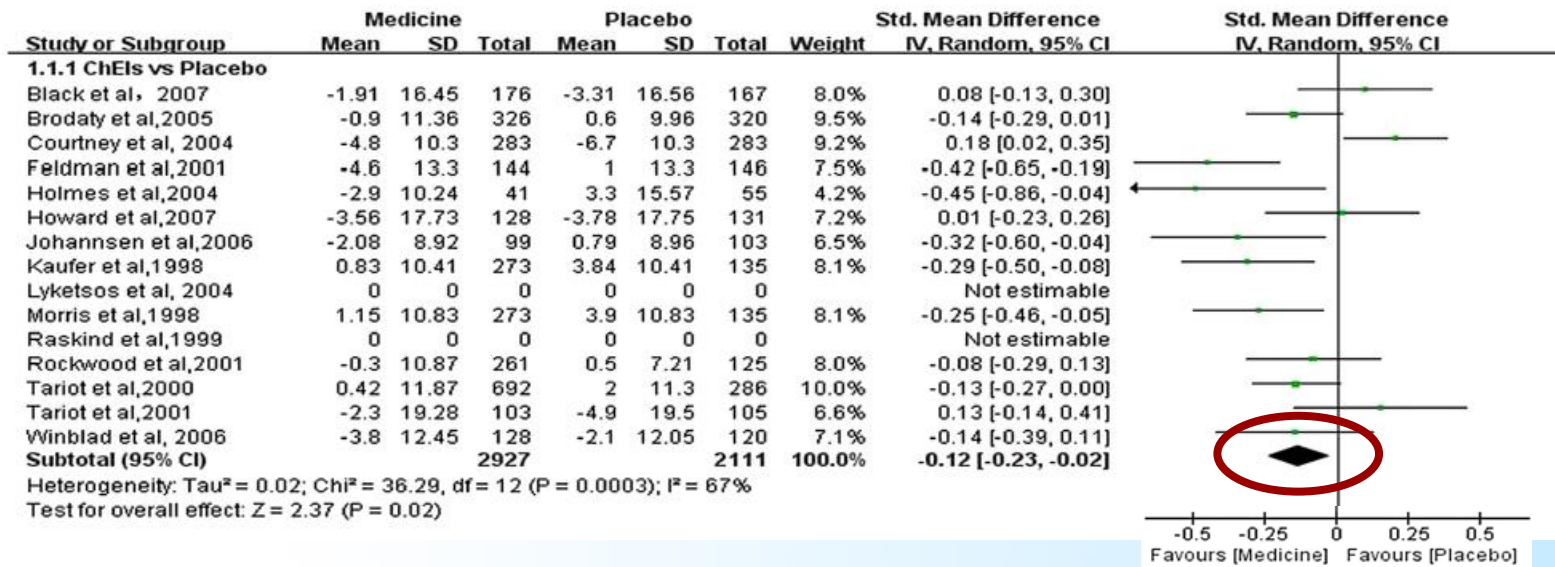
Results: The total number of persons in residential care was 1386. Any restraint was used for 721 patients (52%) in the preceding 24 h. Bedrails were the most common restraints. In the multivariate analysis, psychotic symptoms (OR 1.94, 95% CI 1.14–3.31) and use of benzodiazepines (OR 1.69, 95% CI 1.18–2.41) were positively associated with restraint use, whereas antipsychotic (OR 0.62, 95% CI 0.44–0.87) and antidepressant drug use (OR 0.64, 95% CI 0.45–0.90) and higher ADL score (OR 0.9, 95% CI 0.92–0.93) were negatively associated. Concomitant use of at least two restraints was associated with high prevalence of hyperactivity NPS symptoms.

Conclusions: More than half of the residents were exposed to some physical restraint, most frequently bedrails, within the last 24 h. Psychotic symptoms and benzodiazepine use increased while good ADL and antipsychotic or antidepressant use decreased the risk of restraint use. Bedridden persons were the most frequently restrained which may pose an ethical problem. Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

Key words: physical restraints; residential care; neuropsychiatric symptoms; psychotropics; antipsychotics; antidepressants; benzodiazepines; bedridden

History: Received 08 June 2016; Accepted 26 October 2016; Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)
DOI: 10.1002/gps.4629

KOGNITIVA



- ICHE – nízký ES oproti placebo, nástup účinku za týdny až měsíce, u těžkých demenci a výrazných BPSD efekt ICHE ~ placebo
- **memantin**: agitovanost, agrese, bludy x **ICHE**: apatie, úzkost, netečnost » kombo u BPSD → RCT: kombinace > donepezil (kognice, BPSD, global fung.)
- pouze u LBD nebo AD, pokud nefarmakologické postupy nebo antipsychotika nejsou možné/účinné (NICE)
- memantin – účinek zejména u vaskulární demence (Cochrane Dat Syst Rev)

BENZODIAZEPINY

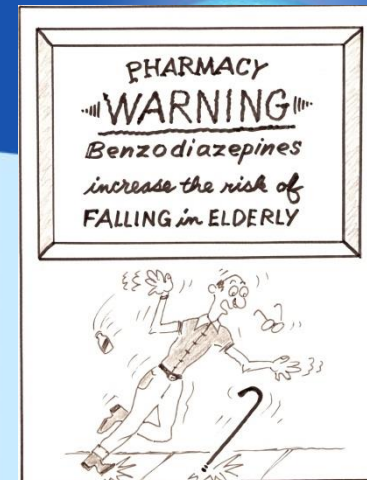
- BZD zvyšují GABAergní transmission, GABA tonicky inhibuje Ach systém = narušují rovnováhu
- kumulace v organismu
- prodloužení a prohloubení spánku
- provokace zmatenosti
- paradoxní reakce
- interakce s léky a cizími látkami (útlum dech. centra)
- pády, fraktury krčku

BZD pokud možno vůbec

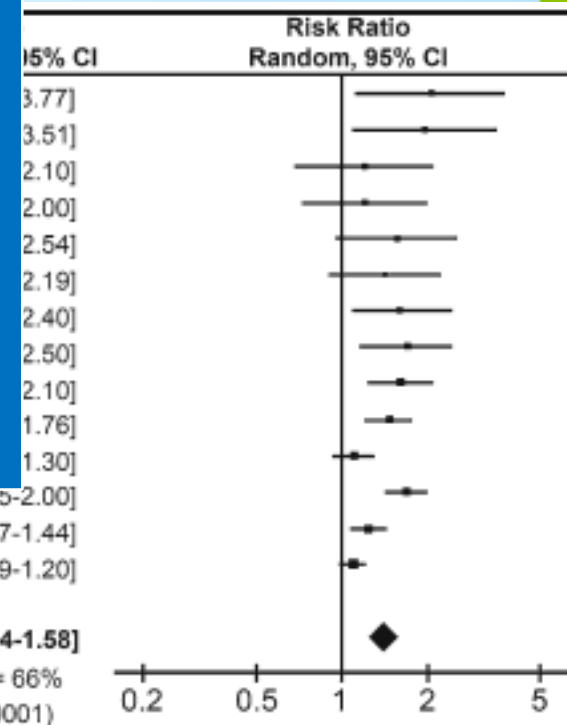
nespavost, úzkost, neklid

přechodně/jednorázově

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



Ray 1989 [34]	1.70 [1.45-2.00]
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)	



ANTIDEPRESIVA



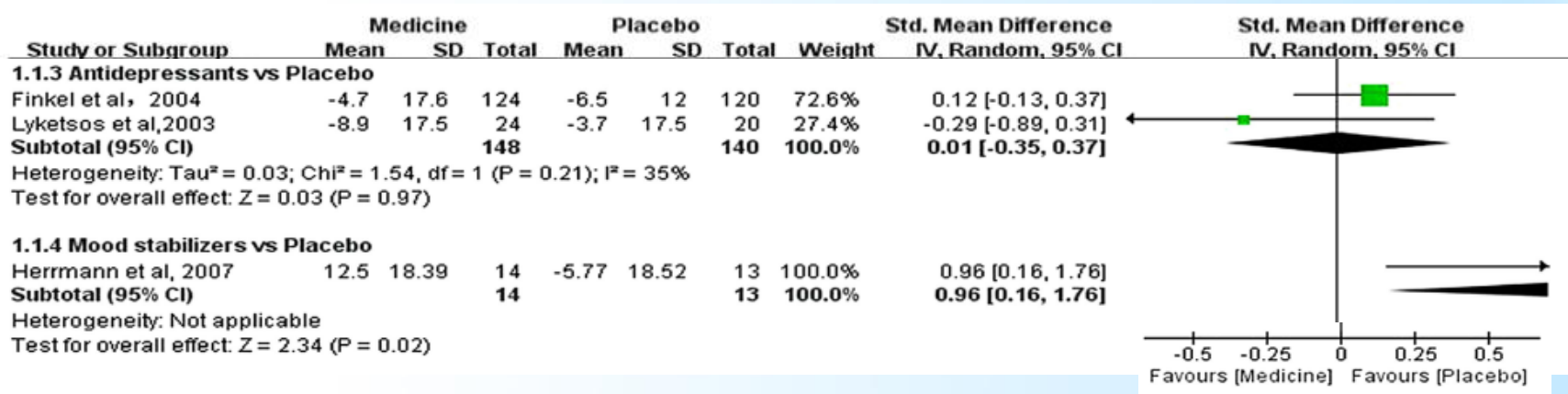
- **TCA** – ortostatická hypotenze, zmatenost, kardiotoxicita, interakce
- **trazodon** – nedostatečná evidence, přehlížené nežádoucí účinky
- **SSRI** (citalopram, escitalopram, sertralin)
 - ❑ účinnost na depresi a emoční labilitu
 - ❑ **citalopram – agitovanost, podrážděnost, úzkost, bludy, halucinace** (x spánek)
 - ❑ dobrá snášenlivost
 - ❑ v kombinaci s ICHE – synergistický účinek či nezávislý?
 - ❑ ovlivnění kognice zlepšením deprese nebo přímým působením na NT?
 - ❑ CAVE: hyponatrémie, krvácení, lékové interakce

riziko demence při užívání SSRI?? – HR=2,26 (Wang et al., 2016)

CitAD study – citalopram 30 mg p.d. (efekt na agitovanost a další BPSD, snížení stresu pečovatелů, ale zhoršení kognice a prodloužení QTc na EKG)

Martinon-Torres et al., 2004; Seitz et al., 2011; Henry et al., 2011; Porsteinsson et al., 2014; Leonpacher et al, 2016

ANTIDEPRESIVA A STABILIZÁTOR NÁLADY



- **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)
- limitovaná data, lze užít pokud jsou jiná farmaka neúčinná nebo kontraindikovaná

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, amisulprid, quetiapin (?)
ostatní málo dat
AP: efekt nízký až střední, špatná snášenlivost, zvýšená mortalita
- melperon (3 studie), tiaprid (5 studií; účinnost na psychózu?)



- **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 NEZHORŠUJÍ KOGNITIVNÍ FUNKCE (metaanalýza 2016)

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

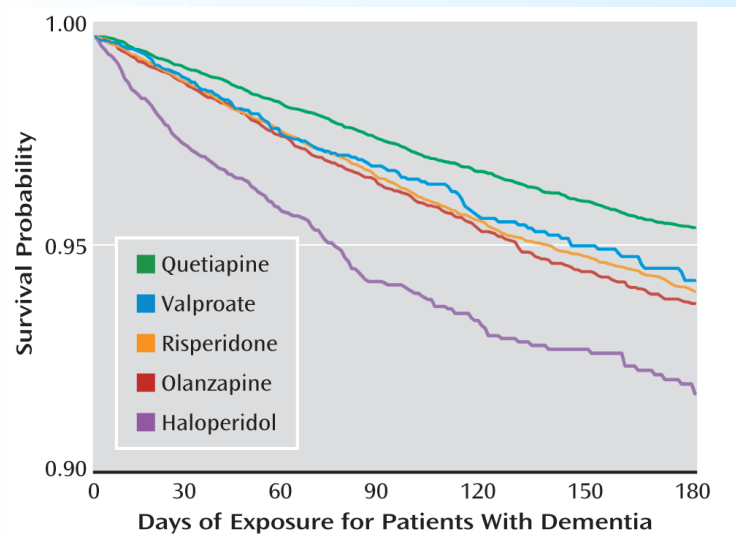
dehydratace a hemokoncetrace

- 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



- 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: MORTALITA



- velká kohortová studie, nemocní s demencí > 65 let, n = 46 008
- riziko mortality po 180 dnech
- NNH (number needed to harm) = počet léčených na jedno úmrtí

Medication	No. of Pair ^a	Death, No. (%)		Risk Difference, % (95% CI) ^b	NNH (95% CI) ^b
		Users	Nonusers		
Haloperidol	1921	398 (20.7)	162 (8.4)	3.8 (1.0 to 6.6) ^c	26 (15 to 99)
Olanzapine	1908	265 (13.9)	187 (9.8)	2.5 (0.3 to 4.7) ^d	40 (21 to 312)
Quetiapine	4621	545 (11.8)	378 (8.2)	2.0 (0.7 to 3.3) ^c	50 (30 to 150)
Risperidone	6338	883 (13.9)	538 (8.5)	3.7 (2.2 to 5.3) ^c	27 (19 to 46)
Valproic acid	901	110 (12.2)	65 (7.2)	4.1 (-1.0 to 9.2)	NA ^e
Antidepressant	29 704	2472 (8.3)	2367 (8.0)	0.6 (0.3 to 0.9) ^c	166 (107 to 362)

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 zvýšit dávku
- před navýšením dávky nebo změnou AP zkontrolovat stav pacienta na nemocného a pečovatele (částečný efekt)
- při kompenzovaném stavu po 6-12 týdnech zvážit vysazení antipsychotika (ponechat jen u závažnějších stavů s počátečním NPI > 15)

halucinace (sluchové)

významně vyšší riziko relapsu během půl roku po vysazení risperidonu po 16T oproti pokračování v léčbě

Denní dávky AP při léčbě BPSD

- **pimavanserin** – selektivní inverzní agonista 5-HT_{2A} receptorů (není dostupný v ČR)

risperidon 0,25-2 mg
olanzapin 2,5-10 mg
aripiprazol 5-15 mg
amisulprid 25-50 mg
quetiapin 12,5-300 mg
haloperidol 0,5-5 mg
tiaprid 200-800 mg
melperon 25-100 mg

APA PRACTICE GUIDELINE (AP x BPSD)



American Psychiatric Association

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation),
Guyatt et al., 2013; Andrews et al., 2013

1 = doporučeno (benefity intervence jistě převyšují škody)

2 = nejistý poměr mezi benefitem a potenciálním poškozením

SÍLA DŮKAZŮ: A – vysoká, B – střední, C - nízká

Vyšetření BPSD

1. pacient s demencí musí být vyšetřen a určen typ, frekvence, závažnost, klinický obraz a časová souvislost symptomů (1C)
2. pátrat po bolesti a jiných potenciálně ovlivnitelných faktorech a také subtypech demencí, které mohou ovlivnit volbu léčby (1C)
3. při přítomnosti agitovanosti nebo psychózy použít kvantitativní nástroje (1C)



Vytvoření uceleného terapeutického plánu

4. individualizovaný léčebný plán obsahuje vhodné nefarmakologické a farmakologické intervence (1C)

Porovnání benefitů a rizik antipsychotické léčby pro pacienta

5. antipsychotikum použít jen pro léčbu agitovanosti nebo psychózy, pokud jsou příznaky závažné, nebezpečné a/nebo způsobují výrazný stres pacientovi (1B)
6. před použitím antipsychotika zhodnotit efekt nefarmakologických intervencí (1C)
7. pokud to je možné, probrat risk/benefit s pacientem a získat jeho souhlas, případně pečovatele (1C)

APA PRACTICE GUIDELINE (AP x BPSD)

American Psychiatric Association



AP léčba – dávkování, délka trvání a monitorování

8. začít nízkou dávkou a titrovat do nejnižší tolerované účinné dávky (1B)
9. při výrazných nežádoucích účincích zhodnotit stav a případně snížit dávku nebo vysadit antipsychotikum (1C)
10. při nevýznamném efektu po 4T adekvátní dávky AP postupně vysadit (1B)
11. při efektu AP zvážit a probrat s pacientem/pečovatelem snížení dávky s přihlédnutím k předchozí zkušenosti se snižováním dávky (1C)
12. při adekvátní odpovědi na léčbu může být AP snížena dávka až vysazeno pokud v minulosti nedošlo k návratu příznaků při tomto postupu (1C)
13. při snižování dávky AP min. 1x měsíčně sledovat výskyt příznaků a min. 4M po vysazení vyšetření se zaměřením na rekurenci příznaků (1C)

APA PRACTICE GUIDELINE (AP x BPSD)

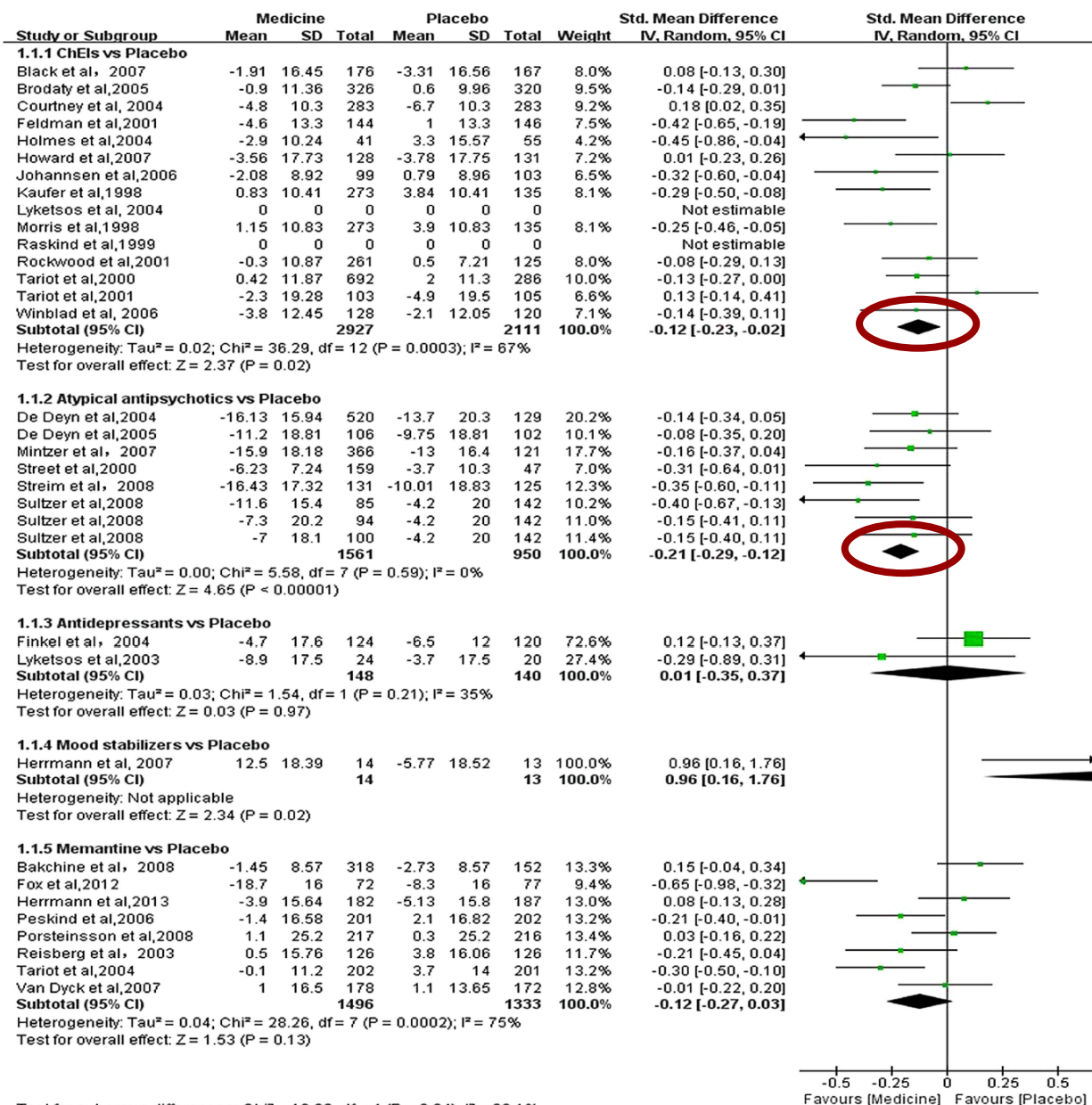
American Psychiatric Association



Použití specifických AP v závislosti na klinickém kontextu

14. pokud není přítomno delirium, nepoužívat haloperidol jako lék první linie (1B)
15. nepoužívat dlouhodobě působící injekční antipsychotika, jestliže není přítomna chronická psychotická porucha s opakovanými relapsy (1B)

PSYCHOFARMAKA V LÉČBĚ BPSD



metaanalýza 32 studií (n=6812)

ovlinění NPI

účinná pouze ICHE a A2G



Lék	Metabolizmus	Zvyšují hladinu	Snižují hladinu	Farmakodynamické interakce
Donepezil	CYP3A4 a 2D6	Fluoxetin Ketokonazol Itrakonazol Erythromycin Chinidin	Rifampicin Fenytoin Karbamazepin Alkohol	Anticholinergní léky - A Cholinomimetika (succinylcholin) – S Periferní ChE-I (neostigmin) – S Betablokátory – KV Amiodaron – KV Blokátory Ca kanálů - KV
Rivastigmin	mimo játra	-----	-----	Anticholinergní léky - A Cholinomimetika (succinylcholin) – S Periferní ChE-I (neostigmin) – S Betablokátory – KV Amiodaron – KV Blokátory Ca kanálů - KV
Galantamin	CYP3A4 a 2D6	Paroxetin Fluoxetin Fluvoxamin Amitriptylin Ketokonazol Erythromycin Ritonavir Chinidin	?	Anticholinergní léky - A Cholinomimetika (succinylcholin) – S Periferní ChE-I (neostigmin) – S Betablokátory – KV Amiodaron – KV Blokátory Ca kanálů - KV
Memantin	primárně mimo játra, vylučován ledvinami	Cimetidin Ranitidin Prokainamid Chinidin Nikotin Léky alkalizující moč*	?	Zvýšení účinku L-dopa, dopaminergik a anticholinergik Amantadin, ketamin, dextromethorphan – FTP Nutnost úpravy dávky spasmolytik, dantrolenu a baclofenu

* Inhibitory karboanhydrázy (diuretika), hydrogenuhličitan sodný

A – antagonistický účinek, S – synergický účinek, KV – vliv na srdeční akci - zpomalení převodu, FTP – riziko farmakotoxické psychózy

Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review

This article was published in the following Dove Press journal:
Neuropsychiatric Disease and Treatment

Jiří Masopust¹⁻⁴
Dita Protopopová⁴
Martin Vališ^{2,3}
Zbyšek Pavelek^{2,3}
Blanka Klímová⁵

¹Department of Psychiatry, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic; ²Faculty of Medicine in Hradec Kralove and University Hospital, Hradec Kralove, Czech Republic; ³Department of Neurology, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic; ⁴National Institute of Mental Health, Klecany, Czech Republic; ⁵Department of Applied Linguistics, University of Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic

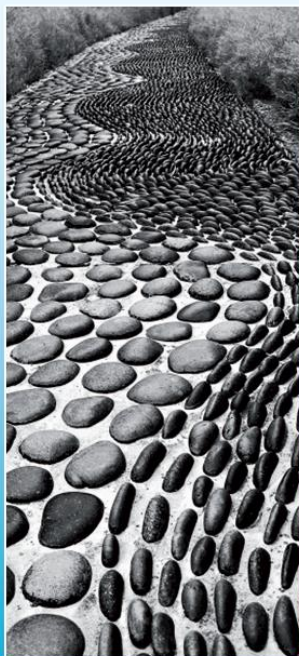
Abstract: Behavioral and psychological symptoms represent common complications in patients with different types of dementia. Predominantly, they comprise psychosis, agitation and mood disorders, disinhibited behavior, impairment of the sleep and wakefulness rhythm, wandering, perseveration, pathological collecting, or shouting. Their appearance is related to more rapid progression of the disease, earlier institutionalization, use of physical restraints, and higher risk of mortality. Consequently, appearance of behavioral and psychological symptoms of dementia leads to higher costs of care provided and greater distress for caregivers. Clinical guidelines recommend nonpharmacological approaches as the first choice in the treatment of behavioral and psychological symptoms. Pharmacological therapy should be initiated only if the symptoms were not the result of somatic causes, did not respond to nonpharmacological interventions, or were not caused by the prior medication. Acetylcholinesterase inhibitors, memantine, antipsychotic drugs, antidepressants, mood stabilizers, and benzodiazepines are used. This review summarizes the current findings about the efficacy and safety of the treatment of the neuropsychiatric symptoms in dementias with psychopharmaceuticals. Recommendations for treatment with antipsychotics for this indication are described in detail as this drug group is prescribed most often and, at the same time, is related to the highest risk of adverse effects and increased mortality.

Keywords: dementia, behavioral and psychological symptoms, treatment, psychopharmaceuticals, adverse effects



Demence & poruchy chování

Informace pro nemocné, jejich blízké a pečovatele



doc. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.
doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D



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