

Farmakoterapie Alzheimerovy demence a přidružených neuropsychiatrických symptomů – 2. část

PharmDr. Iva Prokopová, Ph.D.

Oddělení klinické farmacie, Ústavní lékárna IKEM, Praha

Alzheimerova choroba je nejčastější formou demence. Farmakoterapie se odvíjí od včasné diagnostiky a nasazení kognitiv, která zpomalují průběh onemocnění. K symptomatické terapii jsou využívány inhibitory acetylcholinesterázy, v pozdějších fázích také memantin. Neuropsychiatrické symptomy demenci doprovázejí velice často a jsou příčinou stresu pacienta, pečovatелů a institucionalizace. V jejich léčbě je nezbytné identifikovat či odstranit spouštěcí faktor, poté může být nasazena účinná léčba, preferenčně nefarmakologická. Při neúčinnosti režimových opatření lze volit vybraná antidepresiva, antipsychotika, anxiolytika, případně další látky. Následující přehled pojednává o rozdílech v účinnosti a bezpečnosti mezi jednotlivými látkami a upozorňuje na možná rizika, která jsou s terapií spojená.

Klíčová slova: Alzheimer, demence, inhibitory acetylcholinesterázy, memantin, antidepresiva, antipsychotika.

Pharmacotherapy of Alzheimer disease and neuropsychiatric symptoms of dementia

Alzheimer disease is the most prevalent type of dementia. A precise diagnosis is required for effective management. Cholinesterase inhibitors are used as first line therapy to provide modest symptomatic benefit in some patients, memantine appears to have modest benefits in patients with moderate to severe disease. Neuropsychiatric symptoms are common in dementia and contribute to nursing home admission and caregiver stress. Identifying the genesis of the abnormal behavior is critical, in order that nonpharmacologic therapies are preferred over medication. Symptomatic pharmacologic treatment includes antidepressants, antipsychotics, anxiolytics and other alternatives. The following review discusses risks and benefits of particular drugs.

Key words: Alzheimer, dementia, cholinesterase inhibitors, memantine, antidepressants, antipsychotics.

Pokračování stejnojmenného článku z *Psychiatrie pro praxi* 2018; 19(1):7–10.

Neuropsychiatrické symptomy Alzheimerovy demence

Neuropsychiatrické symptomy jsou u Alzheimerovy demence (AD) časté, udávají se až u 90 % pacientů (2). Tyto obtíže souvisí s progresí onemocnění a oproti kognitivním poruchám mnohdy způsobují více komplikací a významnější snížení kvality života pacienta a ošetřovatele, často jsou příčinou umístění pacienta do specializovaného zařízení. Mezi nejčastější symptomy mírné AD patří deprese a úzkost, postupně se však

objevují také agitace, agrese, bludy, halucinace, bloudění, apatie, desinhibice a poruchy spánku. Typický je pro ně výskyt v pozdních odpoledních až večerních hodinách, pravděpodobně v důsledku narušeného cirkadiálního rytmu, mohou se ale vyskytnout v kteroukoliv denní či noční dobu. Bludy a halucinace jsou negativním prognostickým markerem, podle studie Scarmease et al. jejich výskyt predikuje kognitivní a funkční pokles, institucionalizaci a zvýšenou mortalitu (17).

Před nasazením úlevové medikace by mělo být vyloučeno interní onemocnění (např. infekce, dehydratace, metabolické změny), bolest nebo jiná příčina zhoršení stavu pacienta, zejmé-

na jedná-li se o náhlé zhoršení stavu. Na místě může být také léková revize, některá léčiva mají anticholinergní potenciál či jinak zhoršují kognici, mohou také potencovat nežádoucí účinky v případě vzájemné interakce (tab. 2). Vysokou účinnost a bezpečnost mají psychosociální opatření, která by měla farmakoterapii předcházet. Mnohdy zdánlivě banální situace (hlad, žízeň, potřeba mít u sebe oblíbený předmět aj.) mohou být spouštěcím faktorem neklidu (2).

Algoritmus terapie

Základem farmakologické léčby s potenciálem k ovlivnění i neuropsychiatrických sympto-

Tab. 2. Léčiva, u nichž byl popsán možný negativní vliv na kognici, či potenciace deliria

Skupina	Příklad
Antidepresiva	Tricyklická antidepresiva , maprotilin, paroxetin , méně pak citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, mirtazapin, trazodon
Antiepileptika	Fenytoin, karbamazepin, levetiracetam, valproát
Antiinfektiva	Aciklovir, aminoglykosidy, amfotericin, antimalarika, antituberkulotika, cefalosporiny, fluorochinolony, interferon, linezolid, makrolidy, metronidazol, peniciliny, sulfonamidy
Antiparkinsonika	Amantadin, biperiden, bromokriptin, entakapon, levodopa, pramipexol, ropinirol
Antipsychotika	Všechna s opatrností, zejména flufenazin, chlorpromazin, klozapin, levomepromazin, loxapin, olanzapin
Benzodiazepiny	Všechny
Bronchodilatancia	lpratropium, tiotropium , většinou však pouze lokální efekt
Cytostatika	Methotrexát
H1-antihistaminika	Dimenhydrinát, difenhydramin, hydroxyzin, promethazin méně druhá generace
H2-antihistaminika	Famotidin, ranitidin
Hypnotika, sedativa	Všechna
Kardiovaskulární léčiva	Antiarytmika (chinidin), betablokátory (propranolol), digoxin, diuretika, metyldopa
Močová spasmolytika	Darifenacin, fesoterodin, oxybutinin, solifenacin, tolterodin, trospium
Nesteroidní antiflogistika	Indometacin nejvíce
Neurologicky aktivní látky – další	Disulfiram, inhibitory cholinesteráz, interleukin-2, lithium
Opioidy	Fentanyl, tramadol aj.
Prokinetika, antidiarhoika	Domperidon, loperamid
Spasmolytika (vyjma očních)	Atropin, orfenadrin, skopolamin, tizanidin , baklofen
Steroidy	Prednison

Tučně zvýrazněné látky mají nejvyšší anticholinergní potenciál (18, 19, 20).

mů je nastavení dostatečné dávky kognitiv, data jsou zejména pro inhibitory acetylcholinesterázy (IA, např. rivastigmin), případně jejich záměna (2). Někteří autoři na základě empirie využívají mírný efekt IA proti halucinacím a na aktivaci pacienta, která však může přejít až v agitovanost. Memantin je považován spíše za tlumivé kognitivum s pozitivním vlivem na agitovanost. Pro celkově slabší efekt kognitiv na neuropsychiatrické symptomy je však mnohdy nutné medikaci posílit (21). Optimálně by mělo být nasazeno v jednu dobu jedno léčivo (přidání ke kognitivu), to postupně titrováno od nízké dávky s vědomím, že léčba může přinést řešení aktuálního problému, ale zároveň vést k nežádoucím účinkům, v krajním případě i zvýšení mortality pacientů. Léčba by proto měla být pravidelně zhodnocována a v nejkratší možné době postupně upravována až vysazena (zejména antipsychotika). Ne vždy je však tento postup možný, neboť při vysazení léčby může docházet k exacerbaci pacientových potíží.

Algoritmus výběru farmakoterapie neklidu u demence zmiňují Doporučené postupy psychiatrické péče (22). V případě agitovanosti jsou lékem volby antidepresiva nebo tiaprid. Při jejich nedostatečném efektu nebo vzniku nežádoucích účinků lze postupně zaměnit za další léčivo v následujícím pořadí: melperon (1. generace), antipsychotika 2. generace (quetiapin, risperidon), olanzapin, aripiprazol, další antipsychotika 2. generace (ziprasidon, zotepin, paliperidon nebo klozapin), při nezvladatelném neklidu haloperidol (spíše jednorázově). V případě přidružených psychiatrických příznaků je první volbou quetiapin, následovaný melperonem a dále antipsychotika 2. generace ve výše popsaném pořadí. Pokud se vyskytnou symptomy v rámci přidruženého deliria, je první volbou opět tiaprid, dále opět viz výše popsaná kaskáda, s využitím parenterálních benzodiazepinů (diazepam, výjimečně klonazepam, midazolam, vždy krátkodobě) při selhání léčby haloperidolem. Rezistentní deliria lze zvládnout přidáním klomethiazolu.

Užití antipsychotik

Z antipsychotik mají největší využití atypická neuroleptika, která mohou při vhodné indikaci významně zlepšit kvalitu života pacienta i ošetřovatele. Jejich nevýhodou je však množství nežádoucích účinků a významných rizik, o nichž by měli být pacient a jeho rodina informováni. Také z těchto důvodů je užití antipsychotik (2. generace) u demenčních pacientů off label, vycházíme-li doslovně z SPC (souhrn údajů o přípravku).

Další příčinou omezení jejich užití je nedostatek randomizovaných klinických studií, většina z těch publikovaných je navíc krátkodobá, 6- až 12týdenní. Systematické přehledy typických antipsychotik neprokázaly jasný benefit pro demenční pacienty, vyjma haloperidolu v kontrole agrese. U atypických antipsychotik (quetiapin, risperidon, klozapin, olanzapin) bylo pozorováno pouze mírné zlepšení neuropsychiatrických symptomů, dobře reagovali pacienti s halucinacemi a z hlediska účinnosti byly nejlépe hodnoceny olanzapin a risperidon (21, 23).

Antipsychotika by měla být volena pouze ve chvíli, kdy jsou režimová opatření nedostatečná, psychotické projevy pacienta neúnosné nebo hrozí zranění pacienta či okolí. Jedná se často o kritické situace, kdy nemáme k dispozici žádnou bezpečnější či účinnější alternativu. Bohužel se v našich podmínkách můžeme často setkat s jejich nadužíváním. V různých zařízeních pro seniory bylo dlouhodobější podávání antipsychotik pozorováno až u 43,6 % pacientů, což patří mezi vyšší evropský průměr. Léčiva s tlumivým potenciálem (antipsychotika, hypnotika, benzodiazepiny, ostatní léky staršího typu) byla podávána u 76 % pacientů (2).

Doporučovaná doba, kdy je vhodné pokoušet se o postupné vysazování antipsychotik, je v průběhu 6 týdnů až 4 měsíců od nasazení léčiva, ta však neplatí pro pacienty s relapsem obtíží po vysazení antipsychotika. Relapsy jsou časté, například až 60 % při časné vysazení risperidonu (24). Náchylní jsou pacienti se zvýšenou mírou iritability, lability a závažnými sluchovými halucinacemi, zejména u nich pak bývá antipsychotická medikace dlouhodobá (23).

Zástupci antipsychotik

Antipsychotika se podávají v době výskytu potíží pacienta, lze kombinovat běžnou

a retardovanou formu tablet (např. quetiapin s prodlouženým uvolňováním), při akutním těžkém stavu můžeme využít lékovou formu kapek (tiaprid, risperidon, haloperidol), rozpustných tablet (risperidon, olanzapin, aripiprazol) nebo intramuskulární podání (tiaprid, haloperidol). Většina z antipsychotik má tlumivý účinek a umožňuje také řešení nespavosti, i když ne jako primární cíl z důvodu nedostatku systematické evidence pro jejich benefit. V případě nespavosti je kladen důraz na režimová opatření (spánková hygiena), jako například maximalizace expozice světla v ranních hodinách, pravidelný spánkový režim, revize farmakoterapie a načasování s ohledem na sedativní či excitační potenciál daných léčiv. Někdy může být somnolence naopak limitujícím faktorem pro nastavení dávky antipsychotika.

Jedním z nejbezpečnějších a zároveň dobře účinným antipsychotikem je quetiapin. Vykazuje široký receptorový záběr. V nízkých dávkách kolem 50 mg/den působí quetiapin hypnose-dativně, střední dávky přibližně 300 mg/den mají antidepresivní působení a za maximální antipsychotickou dávku se považuje 800 mg/den (25). V terapii neklidu u demence se využívají nízké a střední dávky, zpravidla do 125 mg/den. V běžných dávkách je quetiapin téměř bez

extrapyramidových nežádoucích účinků, také proto je v mezinárodních doporučeních jako jedna z mála možností léčby psychotických příznaků u Parkinsonské demence. Nevýhodou quetiapinu může být vysoká interindividuální variabilita účinku, lékové interakce zprostředkované CYP3A4 a potenciál ke zvyšování hmotnosti, ten je však nižší než u olanzapinu či klozapinu.

Další látkou preferovanou v našich podmínkách je tiaprid. Má nízkou antipsychotickou aktivitu, ale dobrou snášenlivost. Tiaprid tlumí neklid, zejména při přidruženém deliriu, i agitovanost s asociovanými poruchami chování a spánku, poměrně málo způsobuje extrapyramidové nežádoucí účinky (2, 22). Obvyklá jednorázová dávka v dané indikaci je 50–200 mg, u starších pacientů by obvykle neměla překročit 200–300 mg/den. Tiaprid je kontraindikovaný v kombinaci s dopaminergními látkami.

Risperidon, selektivní dopaminergní a serotoninergní inhibitor, v nízkých dávkách do 2 mg/24 hodin tlumí neklid i přidružené psychotické příznaky a deliria. Má vyšší antipsychotickou účinnost než tiaprid a quetiapin, ale také vyšší incidenci nežádoucích účinků, pro něž není vhodný při přidruženém parkinsonismu. S opatrností je třeba přistupovat k současnému podávání silných inhibitorů či induktorů CYP2D6, CYP3A4 a P-glykoproteinu.

Charakteristiku doporučovaných antipsychotik shrnuje tab. 3. S ostatními antipsychotiky 2. a 3. generace je zatím méně klinických zkušeností, méně klinických studií, a tedy i větší obavy z potenciálních rizik.

Rizika antipsychotik

Mezi společné nežádoucí účinky antipsychotik patří poruchy metabolismu (hyperglykémie, hypercholesterolémie, přírůstek hmotnosti), extrapyramidové nežádoucí účinky, tarditivní dyskineze, zvýšení prolaktinu, sedace, zmatenost, anticholinergní nežádoucí účinky, prodloužení QT intervalu (při podání i.v. haloperidolu je nutná opatrnost, monitoring QT a kalémie), ortostatické hypotenze a bradykardie, pády a fraktury, syndrom nepřiměřené sekrece natriuretického hormonu. Tyto projevy jsou různě vyjádřeny u jednotlivých léčiv a jejich výskyt většinou roste se zvyšující se dávkou (tabulka 3). Pro clozapin (a v menší míře také pro olanzapin) je známým nežádoucím účinkem agranulocytóza, proto je při jeho nasazení doporučena monitorace krvního obrazu. U pacientů s demencí s Lewyho tělisky (která nemusí být t.č. rozpoznána) navíc hrozí idiosynkratická, život ohrožující reakce na antipsychotikum, lékem volby v případě nutnosti je zde nízká dávka atypického antipsychotika (např. quetiapin 12,5 mg/den, clozapin), je nutné

Tab. 3. Přehled antipsychotik nejčastěji užívaných při léčbě neklidu u demencí (22, 23, 26)

Antipsychotikum	Obvyklá dávka při neklidu u demencí, poruch chování ve stáří	Výhody	Nevýhody, nežádoucí účinky (NÚ)
Tiaprid	3x denně, do 200–300 mg/den u starších pacientů	Dobrá snášenlivost, dostupné také jako kapky a i.m. injekce	Nízký antipsychotický účinek
Melperon	3x 25–50 mg, nebo na noc 25–50 mg	Dobrá snášenlivost	Sedace, extrapyramidové NÚ
Quetiapin	25 mg na noc, až 2x denně 75 mg (dle některých autorů i 200 mg/den)	Dobrá snášenlivost, bezpečnější volba při smíšené demenci, parkinsonismu (minimum extrapyramidových NÚ)	Metabolické a anticholinergní NÚ, sedace, hypotenze
Risperidon	Do 1–2 mg/24 hod.	Vyšší účinnost, dostupné také jako kapky, dispergovatelné tablety	Extrapyramidové NÚ, parkinsonismus, zvýšení hmotnosti, hyperglykemie, zvýšení prolaktinu, riziko cévní mozkové příhody
Olanzapin	2,5 mg 1x denně, až 5 mg 2x denně	Vyšší účinnost, dostupné také jako dispergovatelné tablety	Metabolické NÚ (v nejvyšší míře), sedace, anticholinergní NÚ, riziko extrapyramidových NÚ nízké v dávkách do 5 mg, agranulocytóza, riziko cévní mozkové příhody
Aripiprazol	Údaj není k dispozici	Dobrá snášenlivost, střední efektivita, dostupné také jako dispergovatelné tablety	Zvýšená mortalita, cerebrovaskulární nežádoucí účinky
Haloperidol	Obvykle 2–10 mg i.m. po 4–8 hod., 1,5–3 mg 2–3x denně p.o. (1,5–30 mg/den max. dávka)	Velmi vysoká účinnost, dostupné také jako kapky, i.m. injekce	Výskyt i v nízkých dávkách 1–5 mg, extrapyramidové NÚ, zvýšení prolaktinu, sedace, kolapsy, zhoršení kognice, prodloužení QT intervalu (i.v. haloperidol). Lépe užít pouze krátkodobě na akutní, nevladatelné stavy.

vyvarovat se užití typických antipsychotik (28). V potaz také musíme brát lékové interakce jednotlivých zástupců.

Velmi diskutovaným tématem je zvýšená mortalita při užívání antipsychotik u geriatrických demenčních pacientů. Metaanalýzy i placebem kontrolované randomizované studie poukazují na zvýšený výskyt cévní mozkové příhody, infarktu myokardu a mortality. Zvýšení absolutního rizika úmrtí se udává přibližně o 1–3,8 %, relativní riziko 2 % podle typu studie (23, 34). Riziko je nejvyšší v prvních 0–180 dnech užívání antipsychotika, zvyšuje se s dávkou (34). Příčina zvýšení tohoto rizika není zcela objasněná, podíl mohou mít nežádoucí účinky antipsychotik, zejména přírůstek váhy, hyperinzulinemie a diabetes, vedoucí ke zvýšení kardiovaskulárního rizika. Jako reverzní kauzalita je též zvažován možný výskyt vaskulární choroby (a demence), která rozrušením bílé hmoty frontálního laloku vede k výskytu behaviorálních symptomů vyžadujících užití neuroleptik a sama o sobě také vede ke kardiovaskulární morbiditě.

Riziko zvýšené mortality se zdá být vyšší u antipsychotik první generace, typicky pro haloperidol (34). U látek druhé generace antipsychotik se liší mezi jednotlivými zástupci, nejvyšší riziko se udává pro olanzapin a risperidon, nejnižší pro quetiapin. Toto riziko se objevuje u krátkodobé i dlouhodobé léčby a zvyšuje se užitím vyšších dávek, možná i při současném užívání nesteroidních antiflogistik. Pro riziko cévní mozkové příhody jsou data porovnávající rizikovitost jednotlivých antipsychotik nejednoznačná (23).

Zmíníme-li farmakokinetické lékové interakce, pak platí, že inhibitory CYP3A4 (např. azolová antimykotika, inhibitory HIV proteáz, klarithromycin, ritonavir, verapamil, diltiazem, amiodaron, ciprofloxacin, cyklosporin, tofisopam, fluvoxamin, grep, pomelo, granátové jablko), CYP2D6 (např. bupropion, fluoxetin, paroxetin, terbinafin, mirabegron, cinacalcet, duloxetin, fluvoxamin) a P-glykoproteinu (např. amiodaron, karvedilol, klarithromycin, cyklosporin, diltiazem, azolová antimykotika, ritonavir, verapamil) zvyšují expozici a toxicitu některých výše zmíněných antipsychotik. Enzymové induktory (např. rifampicin, ox/karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon, dexametazon, modafinil, alkohol, třezalka teč-

kovaná) mohou vést k nadměrné eliminaci léčiv a selhání jejich účinku.

Užití antidepresiv

Deprese se objevuje přibližně u 40 % pacientů s demencí (28). Může být jedním z jejích prvních příznaků. Ne vždy je však správně diagnostikována, což je obtížné zejména u pokročilé fáze onemocnění. Docházet může také k opačným případům, kdy například u starších pacientů může deprese jako primární příčina vést k tzv. pseudodemenci, která ovšem také zvyšuje riziko budoucí demence, pravděpodobně zejména u mužů (29). Vznik deprese může být reakcí na snižování mentální kapacity, stejně jako důsledek samotného neurologického onemocnění. Pokud je komunikace s pacientem obtížná, volí se zkušební (diagnostické) nasazení antidepresiv s pečlivým zhodnocením efektu. Projevy deprese při AD mohou být různé, včetně agitovanosti a agrese. Není tedy překvapením, že některá antidepresiva prokázala efekt i v léčbě psychotických symptomů, včetně například nevhodného sexuálně podmíněného chování (23).

V terapii deprese nalezly největší uplatnění inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), případně v kombinaci s psychoterapií, i přes jejich smíšené výsledky ve studiích (30). Účinnost a relativní bezpečnost prokázal citalopram. Sertralin, mirtazapin a venlafaxin svým efektem nepřekonal placebo (23). Placebo však i v jiných studiích vykazovalo vysokou míru pozitivní odpovědi, což by mohlo poukazovat na dočasný charakter některých depresivních příznaků (23).

Přesto patří sertralin (25–100 mg), escitalopram (5–10 mg/den) a citalopram (10–20 mg/den) k lékům první volby v terapii deprese při AD. Mají nejnižší potenciál lékových interakcí a nežádoucích účinků, podle některých studií pozitivně ovlivňují kognici, též v synergii s IA. Moclobemid (150–450 mg/den) působí aktivačně, venlafaxin (37,5–150 mg/den) má analgetický a ve vyšších dávkách též aktivující účinek, mirtazapin (7,5–45 mg/den) zvyšuje chuť k jídlu a v nižších dávkách působí hypnoticky, bupropion SR (75–300 mg/den) je antidepresivum aktivující. Antidepresiva je vhodné titrovat od nejnižších uvedených dávek (28). Fluoxetin je používán zřídka pro svůj dlouhý plazmatický poločas a větší potenci k lékovým interakcím, paroxetin vykazuje nej-

větší anticholinergní účinky z SSRI, teoreticky by tedy mohl vést ke zhoršení kognice. U tri-cyklických antidepresiv je překážkou v užití jejich anticholinergní působení (nejvíce u amitriptylinu), jsou efektivní, ale hůře tolerované.

Klinické studie s antidepresivy v léčbě agitace a paranoi u demence přinesly také smíšené výsledky. Účinné se zdají být SSRI, zejména citalopram v dávce 10–20 mg/den, případně sertralin, navíc jsou lépe tolerovány v porovnání s antipsychotiky. Vzhledem k delší době do nástupu účinku antidepresiv někteří autoři překlenují léčbu několik týdnů kombinací s quetiapinem (23, 31). V léčbě nespavosti u AD mají přednost nefarmakologické metody z důvodu nedostatku průkazných studií efektu antidepresiv (v porovnání s výskytem nežádoucích účinků). Jedinou látkou s alespoň mírným efektem je trazodon v nízké dávce 50 mg (32), jež lze využít i v terapii deprese, obvykle do 75 mg/den.

Antidepresiva by obdobně jako antipsychotika měla být užitá s opatrností u pacientů s vysokým rizikem arytmie (vrozené prodloužení QT intervalu, hypokalemie, hypomagnesémie, aktivní srdeční onemocnění) a v případech prodloužení QT intervalu > 500 ms je třeba zvážit jejich vysazení či záměnu. Je třeba myslet také na riziko gastrointestinálních obtíží až krvácení, které se stejně jako v předešlém případě zvyšuje v kombinaci s ostatními léčivými s podobným potenciálem (nesteroidní antiflogistika, antitrombotika aj.). Antidepresiva mohou způsobit serotonergní syndrom, riziková je kombinace s dalšími antidepresivy, s opioidy, antipsychotiky, třezalkou tečkovanou, linezolidem aj. U některých pacientů se projevila hyponatremie (zejména u žen užívající současně diuretika) v důsledku syndromu nepřiměřené sekrece natriuretického hormonu. Většina antidepresiv je substrátem jaterních enzymů (zejm. CYP2C19, 2D6, 3A4), z čehož plyne riziko farmakokinetických interakcí.

Anxiolytika, antikonvulziva a další látky

Nejčastější anxiolytika – benzodiazepiny patří mezi látky, kterých bychom se měli u demenčních pacientů ve většině případů vyvarovat. Mohou způsobit paradoxní agitovanost, poruchy stability a chůze, fyzickou závislost, tlumí centrální nervovou soustavu a v krajním případě mohou vést až k respirační depresi. Jejich užití by mělo být vyhrazeno na jednorázové podání před stresující udá-

lostí (změna obydlí, návštěva lékaře apod.) a s preferencí krátkodobě působících látek, například alprazolam, oxazepam. Lze je také využít k jednorázovému ztlumení neklidu a delirií, když selže antipsychotická terapie, a to obvykle diazepam i.m. nebo v pomalé i.v. aplikaci 10–20 mg (22).

Zajímavou alternativou může být tofisopam, derivát benzodiazepinu, který ovšem nemá sedativní, myorelaxační, antikonvulzivní účinky a neovlivňuje kognitivní funkce. Na pacienty působí stimulačně, má krátký poločas a potenciál k závislosti je nízký. Podává se v dávce 50–100 mg 1–3x denně. U rezistentního deliria lze využít klomethiazol, sedativum s antikonvulzivními účinky zprostředkované zvýšenou transmisí gamaaminomáselné kyseliny. V léčbě neklidu, agitovanosti a stavů zmatenosti ve stáří se doporučuje 300 mg 3x denně, při poruchách spánku 600 mg na noc. Nejčastějším nežádoucím účinkem klomethiazolu je pocit pálení a štípnutí v nose, kongesce nosní sliznice, zpravidla do 20 minut po podání. U obou zmiňovaných látek je nutné uvažovat riziko interakcí zprostředkované CYP3A4.

Z dalších antikonvulziv testovaných v terapii neuropsychiatrických symptomů (karbamazepin, valproát, lamotrigin) neprokázal žádný lék

dostatečný účinek a bezpečnost. Gabapentin má efekt v terapii sexuálně nevhodného chování, toho je však možné docílit též užitím antidepresiv, antipsychotik, IA, která mají širší využití, případně hormonální léčbou (23).

Za zmínku stojí studie poukazující na efekt odlišné látky, centrálního sympatomimetika methylfenidátu, v průměrné dávce titrované na 10 mg 2x denně. Prokázal účinek a dobrou toleranci v léčbě těžké deprese u starších pacientů v kombinaci citalopramem, navíc zmírnil jinak těžce ovlivnitelnou apatii pacientů a zátěž pečovatele, zlepšoval kognici a funkční status pacienta (23). Jeho nevýhodou je však možné posílení agitace a zhoršení nočního spánku, proto by měl být podáván pouze v nízkých dávkách. V zahraničí je též zkoušena kombinace dextromethorfan-chinidin, s prokázaným mírným, krátkodobým efektem v terapii rezistentní agitace (33).

Závěr

Přestože je AD častým onemocněním, jehož incidence vzrůstá dokonce rychleji, než stanovily původní prognózy, nemáme ani po 110 letech od jejího popsání k dispozici kauzální léčbu a také vývoj symptomatické terapie nepřinesl mnoho nového. I přes intenzivní výzkum byl posledním účinným lé-

kem uvedeným na trh memantin v roce 2004. Základem farmakologické terapie tedy zůstávají 2 skupiny kognitiv – inhibitory acetylcholinesterázy a memantin. Tato léčba zmírňuje průběh nemoci a oddaluje institucionalizaci nemocných. Kritéria úhrady kognitiv jsou však poměrně přísná a počty adekvátně léčených pacientů nízké.

V případech výskytu přidružených neuropsychiatrických poruch je farmakoterapie volbou po vyčerpání nefarmakologických opatření. Individuálně volíme mezi zástupci antipsychotik, antidepresiv, anxiolytik a dalších látek. Je však nutné rozlišovat mezi rozdílnou efektivitou a bezpečností jednotlivých látek a léčbu pravděelně přehodnocovat. Jedním z problémů je, že u podstatné skupiny pacientů jsou neuropsychiatrické poruchy velmi zatěžující a i přes vysokou rizikovost antipsychotik není možnost tuto léčbu přerušit.

Specifikem léčby AD je důraz na nefarmakologické metody sloužící k odstranění či mírnění symptomů nemoci a podpora pečujících osob, jejichž kvalita života a často i zdravotní stav jsou také dotčeny. Dostupnost kvalitních odlehčujících služeb, zdravotních i sociálních, by měla být jednou z priorit celkové péče o pacienty a jejich blízké.

LITERATURA

- Mátl et al. Zpráva o stavu demence 2016. Česká alzheimerovská společnost, o. p. s., ISBN 978-80-86541-50-1, 2016, Dostupný z: <http://www.alzheimer.cz/res/archive/004/000480.pdf?seek=1492589048>
- Holmerová et al. Rizika a nevýhody podávání antipsychotik v dlouhodobé péči u pacientů s demencí. Psychiatr. praxi 2014; 15(2): 58–61.
- Vyhňálek et al. Diagnostikujeme a léčíme demence správně a včas? Výsledky průzkumu ve světle nových doporučení. Neurol. praxi 2011; 12(5): 352–358.
- Sheardová et al. Doporučené postupy pro terapii Alzheimerovy nemoci a ostatních demencí. Neurol. pro praxi 2009; 10(1): 28–31.
- Česká lékárnická komora. Poradenství a péče o pacienty s Alzheimerovou chorobou. (Online) (Cit. dne: 4. 12. 2017) Dostupný z: <https://www.lekarnici.cz/Pro-verejnost/Odborne-poradenstvi-v-lekarnach/Poradenstvi-a-pece-o-pacienty-s-C2%A0Alzheimerovou-chor.aspx>
- Jiráček R. Alzheimerova choroba. In: Raboch et al. Doporučené postupy psychiatrické péče IV. Psychiatrická společnost ČLS JEP, 2014, ISBN 978-80-260-5792-5.
- Press D., Alexander M. Treatment of dementia. Databáze UpToDate. (Online) (Cit. dne: 6. 12. 2017).
- Press D., Alexander M. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. Databáze UpToDate. (Online) (Cit. dne: 4. 12. 2017).
- Doody et al. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol 2001; 58(3): 427–433.
- Small et al. Cognitive performance in Alzheimer's disease

- patients receiving rivastigmine for up to 5 years. Int J Clin Pract 2005; 59(4): 473–477.
- Farlow et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. Clin Ther 2010; 32(7): 1234–1251.
- Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. Int J Clin Pract 2002; Suppl 127: 45–63.
- Brunovský M. Inhibitory cholinesteráz v léčbě Alzheimerovy nemoci. Neurol. pro praxi 2007; 2: 112–117.
- Reisberg et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. Arch Neurol 2006; 63(1): 49–54.
- Howard et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2012; 366: 893–903.
- Howard et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. Lancet Neurol 2015; 14(12): 1171–1181.
- Scarmeas et al. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. Arch Neurol 2005; 62(10):1601–1608.
- Fick et al. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2015; 63: 2227–2246.
- Rochon PA. Drug prescribing for older adults. Databáze UpToDate. (Online) (Cit. dne: 23. 1. 2018).
- Su M., Goldman M. Anticholinergic poisoning. Databáze UpToDate. (Online) (Cit. dne: 23. 1. 2018).
- Wang et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86(1): 101–109.
- Jiráček R. Farmakoterapie neklidu u demencí. In: Raboch et al. Doporučené postupy psychiatrické péče IV. Psychiatrická společnost ČLS JEP, 2014, ISBN 978-80-260-5792-5.
- Press D., Alexander M. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. Databáze UpToDate. (Online) (Cit. dne: 6. 12. 2017).
- Devanand et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2012; 367(16): 1497–1507.
- Turjak M., Juřica J. Terapeutické monitorování quetiapiinu. Čes a slov Psychiatr 2014; 110(2): 75–81.
- Jibson DJ. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects. Databáze UpToDate. (Online) (Cit. dne: 22. 12. 2017).
- Farlow MR. Prognosis and treatment of dementia with Lewy bodies. Databáze UpToDate. (Online) (Cit. dne: 22. 1. 2018).
- Franková V. Deprese u pacientů s demencí. Psychiatr. praxi 2013; 14(3): 127–129.
- Dal Forno et al. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. Ann Neurol. 2005; 57(3): 381–387.
- Sepehry et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors in Alzheimer's disease with comorbid depression:

a meta-analysis of depression and cognitive outcomes. *Drugs Aging*. 2012; 29(10): 793–806.

31. Seitz et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16(2): CD008191.

32. McCleery et al. Pharmacotherapies for sleep disturban-

ces in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, 21(3): CD009178.

33. Cummings et al. Effect of Dextromethorphan-Quinidine on Agitation in Patients With Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;

314(12): 1242–1254.

34. Ralph SJ, Espinet AJ. Increased All-Cause Mortality by Antipsychotic Drugs: Updated Review and Meta-Analysis in Dementia and General Mental Health Care. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 2018; 2 (1), 1–26.