

Použití antipsychotik u nemocných s demencí

The Use of Antipsychotic Drugs in Patients with Dementia

Souhrn

U pacientů s demencí se kromě narušení kognitivních funkcí ve velké míře vyskytují behaviorální a psychologické příznaky. Mohou mít formu úzkosti, deprese a nespavosti, ale také neklidu, blouhání a agresivního chování a výjimkou není ani přítomnost psychotických příznaků. Tyto neko-
gnitivní projevy demence se v určité fázi nemoci objeví až u 90 % pacientů a představují velkou zátěž jak pro pacienty samotné, tak pro jejich rodiny a pečovatele. Nalezení účinné a bezpečné léčby behaviorálních a psychologických příznaků demence je velmi obtížné, protože chybí dostatek kvalitních studií a mnoho dostupných léků je spojováno se závažnými nežádoucími účinky. Článek v přehledu uvádí aktuální nefarmakologické a farmakologické možnosti léčby zmíněných příznaků a zaměřuje se na využití antipsychotik v této indikaci. Jsou prezentována data o účinnosti, nežádoucích účincích a bezpečnosti jednotlivých preparátů, ale také praktické informace ohledně vedení léčby, dostupnosti léků a dávkování.

Abstract

Apart from cognitive decline, patients with dementia suffer a great deal from so called behavioural and psychological symptoms. These symptoms may appear in a form of anxiety, depression and insomnia as well as agitation, wandering and aggressive behaviour. Also, the presence of psychotic symptoms is not rare. These non-cognitive symptoms of dementia occur at some stage of the illness in up to 90% of patients and, as such, they pose a great burden not only on patients themselves but also on their caregivers. Finding an effective and safe management of behavioural and psychological symptoms of dementia is very difficult as properly conducted studies are lacking and many available agents are associated with serious adverse effects. The article briefly summarizes current non-pharmacological and pharmacological options for the treatment of the above described symptoms and focuses on the use of antipsychotic drugs in this indication. We present data on efficacy, adverse effects and safety of individual agents as well as practical information including drug availability and dosing strategies.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**D. Protopopová^{1,2}, J. Masopust²⁻⁴,
M. Vališ⁴, J. Hort^{5,6}**

¹ Psychiatrické centrum Praha

² Národní ústav duševního zdraví, Klecany

³ Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁴ Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁵ Kognitivní centrum, Neurologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

⁶ Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně



doc. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.
Psychiatrická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: masopjir@seznam.cz

Přijato k recenzi: 28. 8. 2014

Přijato do tisku: 20. 1. 2015

Klíčová slova

demence – behaviorální a psychologické příznaky – antipsychotika – účinnost – mortalita

Key words

dementia – behavioural and psychological symptoms – antipsychotics – efficacy – mortality

Podpořeno MZ ČR – RVO FNHK 00179906, PCP 00023752; PRVOUK P37/08 a P37/03; projekty Národní ústav duševního zdraví (NUDZ) č. CZ.1.05/2.1.00/03.0078 a FNUSA-ICRC č. CZ.1.05/1.1.00/02.0123 z Evropského fondu regionálního rozvoje.

Úvod

Behaviorální a psychologické příznaky u demencí (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; BPSD) jsou skupinou nekognitivních neuropsychiatrických symptomů zahrnující agitovanost, psychotické příznaky a poruchy nálady [1]. Agitovanost se nejčastěji vyskytuje ve formě agrese, podráždění, neklidu, bloudění či abnormálních vokálních projevů. V klinické praxi se agitovanost vyskytuje asi u 20 % pacientů trpících Alzheimerovou chorobou (ACH). Mnohem vyšší (40–60 %) je výskyt u demenčních pacientů žijících v domovech důchodců či specializovaných ústavech. Psychotické příznaky se v klinické praxi objevují u 25 % pacientů s ACH a mají převážně charakter zrakových a sluchových halucinací a paranoidních bludů. Poruchy nálady jako depresivní příznaky, úzkost a apatie jsou u pacientů s demencí rovněž velmi časté. Klinicky vyjádřenou depresi trpí 20–50 % pacientů s ACH, přičemž u mnoha dalších pacientů není deprese rozpoznána [2,3]. Z dalších BPSD se často vyskytuje narušení rytmu spánku-bdění a desinhibice v projevu a chování (zejm. sexuální). Některý z popsaných příznaků se v určité fázi nemoci objeví u více než 90 % pacientů s demencí a znamená zvýšenou zátěž jak pro pacienta, tak i pro jeho nejbližší okolí, zejm. pečující osoby [4]. Přítomnost BPSD může být navíc spojena s rychlejší progresí nemoci (zejm. při výskytu depresivních a psychotických příznaků), a také s častější institucionalizací [2].

Zvolit bezpečnou a účinnou farmakologickou léčbu BPSD je obtížné, protože chybí dostatek kontrolovaných studií. Mnoho z dostupných léků má navíc potenciálně závažné nežádoucí účinky. U jednotlivých pacientů se liší počet, typ i intenzita neuropsychiatrických příznaků a častá je i jejich kombinace [1]. Přinášíme souhrn racionálního a bezpečného využití antipsychotik v léčbě BPSD na základě výsledků randomizovaných kontrolovaných studií a doporučení vodítek.

Postup při výskytu BPSD

Před započítím jakékoli léčby BPSD je nutné podrobné vyšetření pacienta a odstranění všech možných precipitujících faktorů. Nejčastějšími spouštěči neuropsychiatrických symptomů jsou infekce (včetně zubní infekce), bolest a dehydratace. Také zrakový a sluchový deficit mohou vyvolat BPSD, které odezní po korekci brýlemi či pravidelném nošení sluchadla. Důležitá je redukce

časté a neodůvodněné polypragmázie. Nevhodné jsou léky s anticholinergním působením (např. urologika) a benzodiazepiny, rizikové z hlediska výskytu BPSD pak digitális a diuretika [2].

Nefarmakologické postupy v léčbě BPSD

Vzhledem k rizikům spojeným s podáváním psychofarmak uvádějí klinická vodítka pro léčbu BPSD jako první volbu nefarmakologické postupy. Doporučení různých guidelines jsou nekonzistentní. Azermai et al [4] porovnali doporučení patnácti klinických vodítek cílených na léčbu BPSD, včetně kvality použité literatury a síly doporučení. Z nefarmakologických postupů se vodítka v dostatečné míře shodovala ohledně přínosu behaviorálních technik a muzikoterapie. Behaviorální terapie má u pacientů s demencí charakter strukturovaných, pravidelných a časově omezených sezení pod vedením terapeuta či proškoleného pečovatele pracujícího pod supervizí. Výhodou je efekt trvající až měsíce po ukončení terapie. Účinek muzikoterapie se jeví časově omezený [1,4]. Z ostatních nefarmakologických postupů může ke zmírnění BPSD přispět aromaterapie (zejm. levandule a meduňka), masáže a terapie jasným světlem [2].

Farmakologická léčba BPSD

Pro léčbu BPSD se používají inhibitory acetylcholinesterázy (AChEI), memantin, antipsychotika, antidepresiva, stabilizátory nálady a benzodiazepiny.

AChEI mají pouze mírný, ale oproti placebo signifikantní, efekt na BPSD [5]. Účinek se projevuje až po několikátýdenním podávání [1]. Nelze je proto využít ke zvládnutí akutní agitovanosti [6]. Nejvíce účinkují na depresi, apatii a úzkost [2]. Provedené studie naznačují přínos memantinu v léčbě iritability, agitovanosti až agresivity, ale méně psychotických příznaků u ACH [2]. Memantin má také mírný účinek na neuropsychiatrické příznaky u vaskulární demence [1]. Ovlivnění rozdílných příznaků AChEI a memantinem dává dobrý teoretický předpoklad k využití jejich kombinace.

Přes mnohaleté užívání antidepresiv v léčbě deprese u pacientů s demencí je počet studií na toto téma omezený. Vzhledem k profilu nežádoucích účinků jsou u starší populace zcela nevhodná tricyklická antidepresiva. Nejvíce studovaná jsou SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), zejm. sertralin. Výsledky svědčí

pro dobrou účinnost i snášenlivost [1,2]. Českými neurology, psychiatry a geriatry jsou SSRI pro léčbu deprese demenčních pacientů běžně předepisována [7]. Seitz et al provedli přehled studií ohledně účinku antidepresiv na ostatní neuropsychiatrické symptomy u demence [8]. Ve dvou placebem kontrolovaných studiích byla léčba sertralinem a citalopramem spojena s významným zmírněním agitovanosti. U trazodonu, který je v praxi často používán, není k dispozici randomizovaná placebem kontrolovaná studie u nemocných s ACH a evidence účinku na BPSD tak není dostatečná. V případě vaskulární demence a frontotemporální demence je dat více [9] a trazodon je u těchto typů demencí v léčbě BPSD doporučován. Při podávání trazodonu starším nemocným je třeba dbát zvýšené opatrnosti pro riziko sedace, ortostatické hypertenze či srdečních arytmií [1].

Z antikonvulziv/stabilizátorů nálady existují data z kontrolovaných studií pouze pro karbamazepin a valproát. Valproát se v léčbě BPSD nelišil od placeba a jeho podávání bylo zatíženo četnými nežádoucími účinky, navíc může negativně ovlivňovat kognitivní funkce. Karbamazepin ovlivňoval agitovanost, ale ve studii bylo malé množství pacientů, jeho podávání má řadu rizik a je silným induktorem cytochromoxidázového systému P450 [1,2,8,10].

Benzodiazepiny jsou předepisovány až u 15–30 % pacientů s demencí žijících v léčebnách či domovech důchodců [8]. Jejich podávání je spojeno se zhoršením kognitivních funkcí, zvýšeném výskytu pádů a zlomenin krčku stehenní kosti. Klinická vodítka jednoznačně doporučují nepodávat benzodiazepiny pacientům s demencí. V nezbytných případech lze jednorázově užít preparáty s kratší dobou působení (midazolam, cinolazepam, oxazepam).

Antipsychotika

Antipsychotika jsou již mnoho let využívána jako léky první volby v léčbě BPSD. Podávána jsou až u 60 % pacientů s demencí léčených v ústavech či domovech důchodců [11]. Preskripce antipsychotik mírně poklesla po varování vydaném Food and Drug Administration (FDA) v letech 2005 (signifikantně zvýšené riziko mortality v porovnání s placebem u antipsychotik druhé generace) a 2008 (rozšíření varování na antipsychotika první generace). Nadále jsou antipsychotika nejčastěji předepisovanými psychofarmaky u pacientů s demencí [12,13].

Tab. 1. Nejčastější nežádoucí účinky antipsychotik druhé generace a haloperidolu (upraveno dle [31]).

	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/+
sertindol	+	0/?	0/+	+	0	0/+	0/+
aripiprazol	0	0	0	0/?	0	0	0/+
amisulprid	+	0	+++	(+)	++	0	++
haloperidol	+	(+)	+++	+	+++	++	+++

0 – žádné, (+) – občasné (nemusí se lišit od placeba), + – mírné, ++ – střední, +++ – časté, ? – nedostatek, nebo nejednoznačnost dat, EPS – extrapyramidové nežádoucí účinky, PRL – hladina prolaktinu, TD – tardivní dyskineze, QTc – korigovaný QT interval.

¹ vyšší riziko vzniku agranulocytózy, epileptických záchvatů, myokarditidy a kardiomyopatie.

Účinnost antipsychotik

Účinnost antipsychotik první generace (A1G) v léčbě BPSD byla ověřována v 11 randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích (RCT) v trvání od 4 do 12 týdnů. Byl zaznamenán signifikantní, ale pouze mírný efekt v porovnání s placebem. Nejvíce dat je k dispozici pro haloperidol, který byl účinný v potlačení agrese. Na druhé straně měl pouze malý efekt na agitovanost a psychotické symptomy.

Antipsychotika druhé generace (A2G) jsou vzhledem k nižšímu výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků lépe snášena a jejich účinnost je srovnatelná s A1G [1]. Recentní metaanalýza potvrdila účinnost A2G jako skupiny v ovlivnění BPSD oproti placebu [1]. V roce 2011 provedla Agentura pro Healthcare Research and Quality; AHRQ rozsáhlé porovnání výsledků studií s off-label použitím A2G. V indikaci léčby BPSD se do konečného hodnocení dostalo 18 studií v trvání 6–12 týdnů, porovnávajících účinnost olanzapinu, risperidonu, quetiapinu a aripiprazolu oproti placebu a aktivnímu komparátoru. Antipsychotika celkově měla oproti placebu vyšší účinek na celkové skóre ve škále Neuropsychiatric Inventory (NPI) posuzující BPSD a také na psychózu a agitovanost. Velikost tohoto účinku byla ale hodnocena jako malá [14]. Z jednotlivých antipsychotik významněji snižovaly skóre NPI a působily na agitovanost ve srovnání s placebem olanzapin, aripiprazol a risperidon. V antipsychotickém působení byl lepší než placebo pouze

risperidon. Podobně ve velké zaslepené, 36týdenní, multicentrické studii CATIE-AD, porovnávací efekt olanzapinu, risperidonu a quetiapinu u 421 pacientů s ACH byl vyšší účinek na BPSD oproti placebu zaznamenán u risperidonu a olanzapinu, ale ne u quetiapinu [15].

V České republice jsou přes malou míru evidence v léčbě BPSD často používány tiaprid a melperon. Vodítka České psychiatrické společnosti doporučují jejich užití při agitovanosti nebo neklidu v rámci přidružených delirií [16]. Tiaprid je substituovaný benzamid s velmi nízkým antipsychotickým potenciálem, ale výbornou snášenlivostí. Ve starších studiích byla prokázána vyšší účinnost tiapridu na agitovanost u pacientů s demencí oproti placebu, lorazepamu a chlorpromazinu a ve dvou novějších placebem kontrolovaných studiích byla účinnost tiapridu srovnatelná s haloperidolem a melperonem. Výskyt nežádoucích účinků byl na úrovni placeba. Melperon je antipsychotikum ze skupiny butyrofenonů, stejně jako haloperidol, ale pro nízký výskyt nežádoucích účinků se spíše blíží skupině antipsychotik druhé generace. Podává se většinou po selhání účinku tiapridu [3,16] a v otevřeném sledování byl popsán jeho efekt na agitovanost/podrážděnost, úzkost a sociální stažení [17].

Délka podávání antipsychotika při léčbě BPSD

V praxi je nesnadné odhadnout odpovídající délku trvání léčby antipsychotiky u ne-

mocných s demencí. Pro jasné stanovení kdy léčbu ukončit nemáme dostatek dat. Ve studii Ballarda et al [18] u pacientů s demencí nejméně tři měsíce užívajících stabilní dávku antipsychotika nebyl rozdíl ve funkčních a kognitivních schopnostech, ani výskytu BPSD (měřených škálou NPI) po šesti a 12 měsících u pacientů pokračujících v léčbě antipsychotikem a placebovou skupinou. Vysazení antipsychotika ale může být problematické u pacientů se závažnějšími symptomy na počátku léčby [18,19]. Analýza Cochrane Database System Review zahrnovala devět randomizovaných studií [20]. U většiny pacientů se přerušení antipsychotické léčby neprojeví. Dvě studie ale ukázaly, že při dobrém krátkodobém efektu antipsychotika na agitovanost a psychózu může jeho vysazení vést k relapsu. Další dvě studie potvrdily riziko tohoto postupu u nemocných s vysokou mírou příznaků na začátku (NPI ≥ 14 bodů). Na základě dostupných informací lze vysazení antipsychotika doporučit po 3–6 měsících bez výskytu BPSD s přihlédnutím k uvedeným rizikovým faktorům [21].

Nežádoucí účinky antipsychotik

Využití A1G je u pacientů s demencí omezeno výskytem extrapyramidových nežádoucích účinků (EPS) jako je parkinsonismus, dystonie a tardivní dyskineze. Častější je i výskyt prodloužení QTc intervalu na EKG a srdečních arytmií. Při podávání A2G jsou méně časté motorické nežádoucí účinky, ale častější žilní tromboembolické příhody a aspi-

Tab. 2. Doporučené denní dávky antipsychotik při léčbě BPSD a lékové formy dostupné v České republice.

risperidon (tbl., sol.)	0,25–1 mg
olanzapin (tbl., inj.)	2,5–7,5 mg
quetiapin (tbl.)	12,5–150 mg
aripiprazol (tbl., inj.)	5–10 mg
haloperidol (tbl., gtt., inj.)	0,5–5 mg
tiaprid (tbl., gtt., inj.)	200–800 mg
melperon (tbl.)	25–100 mg

rační pneumonie. Při podávání A2G je také vyšší riziko cerebrovaskulárních a kardiovaskulárních příhod, metabolických příznaků, pádů a zhoršení kognitivního výkonu [21]. Nežádoucí účinky u jednotlivých antipsychotik jsou uvedeny v tab. 1.

Autoři studie CATIE-AD závěrem uvádějí, že nežádoucí účinky A2G olanzapinu, risperidonu a quetiapinu převážily nad jejich přínosem. Parkinsonismus byl častější při léčbě olanzapinem a risperidonem (12 %) než quetiapinem (2 %) a placebem (1 %). U olanzapinu a risperidonu byly častěji zaznamenány stavy zmatenosti (u 18 %, respektive 11 % pacientů). Ve výskytu sedace (15–24 %) a váhového přírůstku se tato tři antipsychotika nelišila. Výskyt pádů, zlomenin či jiných zranění při léčbě antipsychotiky byl vysoký (7–17 %), ale podobný jako u placeba (15 %). Ze závažných nežádoucích účinků byly vzácně popsány cerebrovaskulární příhody či tranzitorní ischemické ataky, a to jak při léčbě antipsychotiky (1–2 %), tak placebem (1 %) [15]. Podobná data přinesl přehled 18 placebem kontrolovaných studií zkoumajících využití A2G u pacientů s demencí [14]. Extrapyramidové příznaky byly častější u risperidonu a olanzapinu, naopak u aripiprazolu a quetiapinu srovnatelné s placebem. Váhový přírůstek působil nejčastěji olanzapin a risperidon. Nadměrná sedace byla popsána u všech zkoumaných antipsychotik. Quetiapin je pro svůj malý potenciál k indukci EPS vhodný pro léčbu psychotických příznaků u Parkinsonovy nemoci, případně demence s Lewyho tělísky.

Podávání antipsychotik může mít negativní vliv na kognitivní funkce [22–24]. V CATIE-AD studii u 357 pacientů léčených 36 týdnů olanzapinem, quetiapinem a risperidonem došlo ve srovnání s placebovou skupinou k signifikantnímu zhoršení kognitivního výkonu [23].

Mortalita při léčbě antipsychotiky

V roce 2005 vydala americká FDA varování ohledně zvýšené mortality pacientů s demencí a BPSD léčených atypickými antipsychotiky. FDA následovala i Evropská léková agentura (EMA) a náš Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Výrobci antipsychotik museli toto varování začlenit do souhrnu údajů o přípravku (SPC). Varování bylo založeno na výsledcích publikovaných a nepublikovaných dat a zejm. na výsledku metaanalýzy 17 randomizovaných kontrolovaných studií, podle které byla terapie A2G oproti placebu spojena s 1,7krát vyšší mortalitou z jakýchkoli příčin. V roce 2008 bylo varování na základě analýzy dalších studií rozšířeno i na A1G [25]. K posouzení individuálního rizika u jednotlivých antipsychotik provedli Rossom et al [26] pětiletou retrospektivní studii na velkém souboru pacientů s demencí léčených haloperidolem, olanzapinem, risperidonem a quetiapinem (n = 18 127) a kontrolní skupinou bez antipsychotické terapie. Zjistili zvýšenou mortalitu oproti kontrolám v prvním měsíci léčby po nasazení více než 1 mg haloperidolu, 2,5 mg olanzapinu a 1 mg risperidonu. U quetiapinu vyšší riziko mortality nebylo. Při delším než 30denním podávání již riziko vyšší nebylo. Obdobné výsledky publikovali Kales et al v roce 2012 [27]. Retrospektivní půlroční studie (n = 33 604) se zaměřila na riziko mortality u pacientů s demencí léčených haloperidolem, olanzapinem, quetiapinem a risperidonem. Nejvyšší relativní riziko (RR) mortality bylo při podávání haloperidolu (RR = 1,54). U risperidonu (RR = 1) a olanzapinu (RR = 0,99) bylo riziko srovnatelné a s nejnižším rizikem mortality byla spojena léčba quetiapinem (RR = 0,73). U haloperidolu bylo nejvyšší riziko prvních 30 dnů podávání a poté prudce klesalo. U ostatních preparátů bylo riziko nejvíce signifikantní prvních 120 dnů podávání a pozvolna klesalo v dalších 60 dnech. Relativní bezpečnost quetiapinu byla vyvážená nízkou účinností na agresivitu, agitovanost a psychózu [27]. Jiné výsledky z pohledu vlivu antipsychotik na mortalitu při dlouhodobém podávání u pacientů s demencí přinesla 36měsíční placebem kontrolovaná studie DART-AD (The Dementia Antipsychotic Withdrawal Trial). Přežití pacientů s demencí léčených antipsychotiky oproti pacientům na placebu se výrazně snižovalo v souvislosti s délkou léčby. Dvanáct měsíců přežilo 70 % pacientů na antipsychotikách oproti 76 % pacientů na placebu, ale 36 měsíců přežilo pouze 30 % pacientů léče-

ných antipsychotiky oproti 59 % pacientů na placebu [28].

Nejčastějšími příčinami úmrtí při léčbě BPSD antipsychotiky jsou kardiovaskulární, cerebrovaskulární a respirační nebo infekční (pneumonie) nemoci. Riziko cerebrovaskulární příhody bylo v kontrolovaných studiích u pacientů s demencí užívajících antipsychotika 1,3–2krát vyšší oproti kontrolám. Rizikový pro rozvoj cerebrovaskulární příhody byl u pacientů vyšší věk, závažnější kognitivní deficit a vaskulární onemocnění [29].

Mechanismy, kterými jednotlivá antipsychotika vedou k akutním úmrtím pacientů s demencí nejsou známy. Teoreticky lze usuzovat, že sedace může vést k aspiraci a pneumonii, a také k dehydrataci a hemostáze s aktivací prokoagulačních faktorů [26]. Ortostatická hypotenze může zhoršit mozkovou perfúzi u lidí s aterosklerózou. Tachykardie obdobně může zhoršovat mozkovou perfúzi nebo vést k uvolnění trombu u pacienta s fibrilací síní. Po období ortostatické hypotenze může dojít k uvolnění nadbytku katecholaminů s následnou vazokonstrikcí, která také omezí průtok krve mozkem. Hyperprolaktinémie může zase urychlit aterosklerózu [1].

Zásady léčby BPSD antipsychotiky

V první řadě pátráme po možných spouštěcích neuropsychiatrických příznacích jako jsou infekce, zácpa, bolest, polypragmázie apod. Před použitím antipsychotik vždy zvážíme, zda nelze zvolit méně účinné, ale bezpečnější farmakoterapeutické postupy (AChEI, antidepresiva). Před započátkem léčby antipsychotiky je potřebné posoudit individuální rizika (zejm. kardiovaskulární) a upravit jim volbu preparátu. Antipsychotika vždy titrujeme od nízkých dávek, velmi pomalu, a za sledování nežádoucích účinků a efektu volíme co nejnižší účinné dávky. Doporučené cílové denní dávky antipsychotik uvádí tab. 2. Léčba antipsychotiky má být časově omezená. Stav pacienta je vhodné kontrolovat zpočátku nejméně jedenkrát měsíčně (častěji pokud je přítomno vysoké riziko nežádoucích účinků), poté každé tři měsíce. Pravidelně monitorujeme tělesné parametry, laboratorní proměnné a EKG. Doporučený interval je iniciálně po třech měsících, a poté každého půl roku. Pokud se stav pacienta po 2–4 týdnech léčby nelepší, je vhodné zvýšení dávky, či záměna antipsychotika, vždy ale až po pečlivém zhodnocení přínosu a rizik této intervence. Naopak, pokud se stav pacienta podaří po-

mocí antipsychotické léčby kompenzovat, měl by po 6–12 týdnech následovat pokus o vysazení antipsychotik. Dlouhodobé podávání antipsychotik je doporučeno pouze u pacientů s iniciálně velmi závažnými projevy BPSD [1,4,21,30,31].

Závěr

Dosud přesně neznáme biologický podklad vzniku agitovanosti, agresivity a dalších behaviorálních příznaků u demencí. Také účinnost a bezpečnost dostupných léků je kontroverzní. V prvním kroku je nutné vyloučit somatickou příčinu a komorbiditu. Terapii je potřeba cílit specificky na přítomné symptomy. Upřednostňujeme nefarmakologické metody. Antipsychotika volíme pouze v případě, kdy nefarmakologické přístupy selžou nebo pacient ohrožuje sebe či okolí. Antipsychotika lze také použít, pokud příznaky pacienta působí výrazný stres a narušení kvality života jemu samotnému nebo pečovateli. Začínáme nízkými dávkami a pomalu titrujeme do účinné dávky. Nejvíce důkazů o účinnosti v léčbě BPSD mají olanzapin, risperidon a aripiprazol. Užití antipsychotik druhé generace u starších nemocných s demencí je off-label.

Literatura

- Taylor D, Paton C, Kapur S. Prescribing guidelines in Psychiatry. 11. ed. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons 2012.
- Ballard C, Corbett A. Management of neuropsychiatric symptoms in people with dementia. *CNS Drugs* 2010; 24 (9): 729–739. doi: 10.2165/11319240-000000000-00000.
- Jiráček R. Racionální a neracionální užití antipsychotik v gerontopsychiatrii. *Psychiatr Prax* 2009; 10(4): 186–189.
- Azermai M, Petrovic M, Elseviers MM, Bourgeois J, Van Bortel LM, Vander Stichele RH. Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms. *Ageing Research Reviews* 2012; 11: 78–86. doi: 10.1016/j.arr.2011.07.002.
- Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1382–1392.
- Sheardová K, Hort J, Rektorová I, Rusina R, Líněk V, Baroš A. Dementia Diagnosis and Treatment in Czech Neurological and Psychiatric Practices. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(2): 208–211.
- Seitz DP, Andunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16(2): CD008191. doi: 10.1002/14651858.CD008191.pub2.
- Seitz DP, Gill SS, Herrmann N, Brisbin S, Rapoport MJ, Rines J et al. Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2013; 25(2): 185–203. doi: 10.1017/S1041610212001627.
- Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17(4): 355–359.
- Wang J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Wang C, Tan CC 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. doi: 10.1136/jnnp-2014-308112.
- Gentile S. Second-generation antipsychotics in dementia: beyond safety concerns. A clinical, systematic review of efficacy data from randomized controlled trials. *Psychopharmacology* 2010; 212(2): 119–129. doi: 10.1007/s00213-010-1939-z.
- Dorsey ER, Rabbani A, Gallagher SA, Conti RM, Alexander GC. Impact of FDA black box advisory on antipsychotic medication use. *Arch Intern Med* 2010; 171(1): 96–103. doi: 10.1001/archinternmed.2009.456.
- Desai VCA, Heaton PC, Kelton CML. Impact of the Food and Drug Administration's antipsychotic black box warning on psychotropic drug prescribing in elderly patients with dementia in outpatient and office-based settings. *Alzheimers Dement* 2012; 8(5): 453–457. doi: 10.1016/j.jalz.2011.08.004.
- Maher AR, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *J Manag Care Pharm* 2012; 18 (Suppl 5): S1–S20.
- Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006; 355(15): 1525–1538.
- Jiráček R. Farmakoterapie neklidu u demencí. In: Raaboch J, Uhlíková P, Kellerová P, Anders M, Šusta M (eds). *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Psychiatrická společnost ČLS JEP 2014; 25–31.
- Fisher R, Blair M, Shedletsky R, Lundell A, Napolliello M, Steinberg S. An open dose finding study of melperone in treatment of agitation and irritability associated with dementia. *Can J Psychiatry* 1983; 28(3): 193–196.
- Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R et al. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART AD trial). *PLoS Medicine* 2008; 5(4): 587–599. doi: 10.1371/journal.pmed.0050076.
- Kales HC, Valenstein M, Kim HM, McCarthy JF, Ganoczy D, Cunningham F et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1568–1576.
- Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD007726. doi: 10.1002/14651858.CD007726.pub2.
- Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. *Am J Psychiatry* 2012; 169(9): 900–906. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12030342.
- McShane R, Keene J, Gedling K, Fairburn C, Jacoby R, Hope T. Do neuroleptic drugs hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow-up. *BMJ* 1997; 314(7076): 266–270.
- Vigen CL, Mack WJ, Keefe J, Sano M, Sultzer D, Stroup S et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011; 168(8): 831–839. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.08121844.
- Rocca P, Marino F, Montemagni C, Perrone D, Boggetto F. Risperidone, olanzapine and quetiapine in the treatment of behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: preliminary findings from a naturalistic, retrospective study. *Psychiatry & Clinical Neurosciences* 2007; 61(6): 622–629.
- Trifiro G, Spina E, Gambassi G. Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Do atypical and conventional agents have a similar safety profile? *Pharmacol Research* 2009; 59(1): 1–12. doi: 10.1016/j.phrs.2008.09.017.
- Rosson RC, Rector TS, Lederle FA, Dysken MW. Are all commonly prescribed antipsychotics associated with greater mortality in elderly male veterans with dementia? *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(6): 1027–1034. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02873.x.
- Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valestein M, Seifried LS, Chiang C et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 71–79. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11030347.
- Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8(2): 151–157. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70295-3.
- Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2010; 33(4): 273–288. doi: 10.2165/11319120-000000000-00000.
- Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(4): 762–769. doi: 10.1111/jgs.12730.
- Masopust J, Malý R, Kalnická D. Praktické tipy pro sledování bezpečnosti při dlouhodobé léčbě antipsychotiky. *Psychiatr Prax* 2007; 4: 182–187.