

PORUCHY CHOVÁNÍ U PACIENTŮ S ALZHEIMEROVOU CHOROBOU

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK, Praha

Katedra psychiatrie IPVZ, Praha

Jedním ze tří základních okruhů postižení u ACh i dalších demencí jsou (kromě poruch kognitivních funkcí a aktivit denního života) tzv. behaviorální a psychologické příznaky demence. Mezi tyto poruchy náleží postižení emotivity (deprese, úzkost aj.), postižení spánku a cyklu spánek – bdění, a také poruchy chování. Tyto poruchy bývají někdy, hlavně ve středních a pokročilých stádiích demence, nejvýznamnější i nejvíce zatěžující příznaky. Mohou mít různou podobu. Velmi častá je agitovanost – neustálý, někdy jen mírný neklid. K poruchám chování se také drží doprovodné psychotické příznaky jako: bludy, halucinace, misinterpretace. Jsou probrány možnosti ovlivnění neklidu alzheimerovských pacientů, rozebrány možnosti farmakoterapeutických zásahů.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, antipsychotika, demence, chování, neklid.

Neurol. pro praxi, 2007; 8(5): 295–298

Seznam zkratek

ACh – Alzheimerova choroba

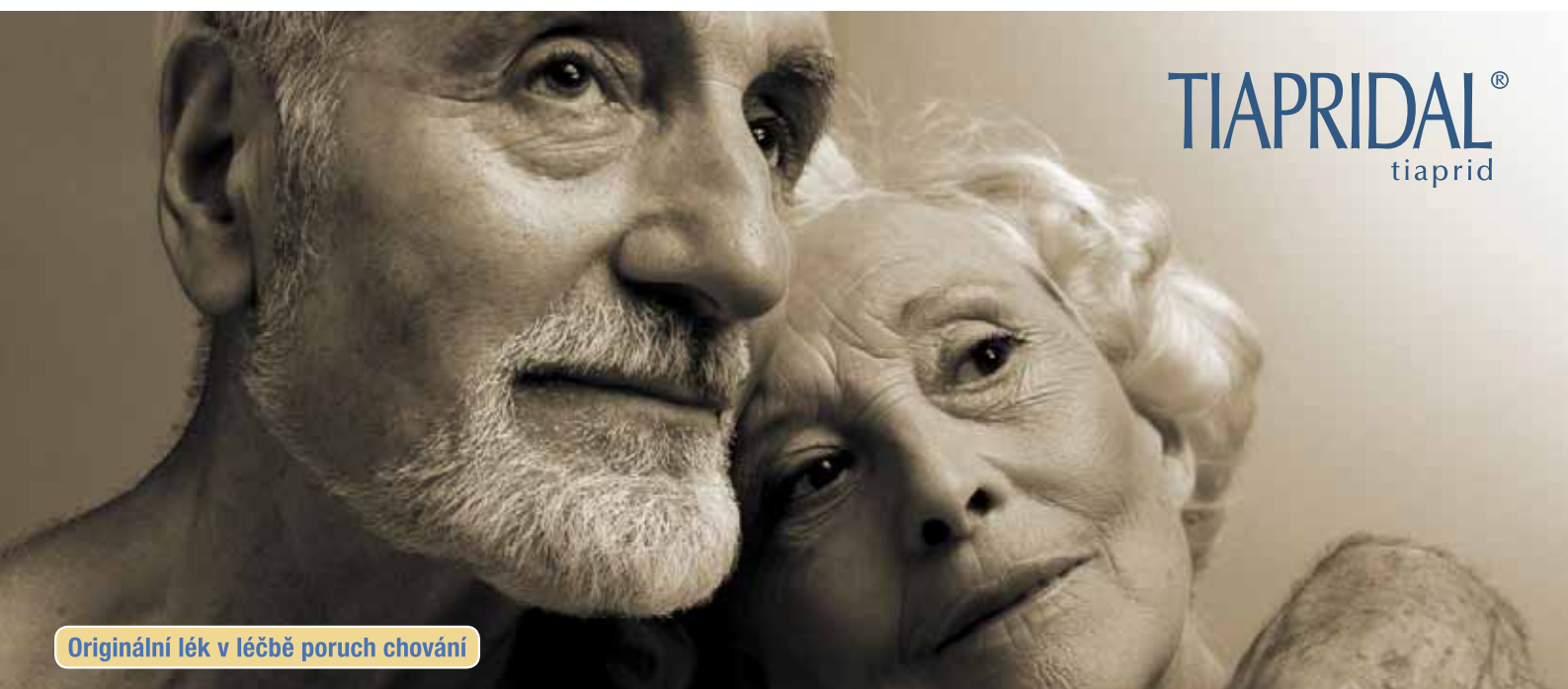
Funkční postižení u demencí lze schématicky rozdělit do několika základních okruhů, přičemž se jednotlivé okruhy překrývají:

- Poruchy kognitivních funkcí – paměti, pozornosti, vnímání, intelektu a dalších.
- Poruchy aktivit denního života. Tyto poruchy jsou do značné míry podmíněny poruchami

exekutivních funkcí – schopnosti naplánovat aktivitu, být k aktivitám motivován, seřadit správně jednotlivé dílčí podúkony složitějších úkonů, provést a zpětně zhodnotit složitější aktivitu.

- Tzv. behaviorální a psychologické příznaky demence. K těmto příznakům náleží poruchy chování, neklid, přidružené psychotické příznaky, přidružená deprese, úzkost, poruchy spánku i cyklu spánek – bdění, poruchy příjmu potravy a další.

- Další okruh příznaků je postižení hybnosti, vznikající někdy poměrně časně v průběhu demence. Může dojít k rozvoji extrapyramidového hypertonicko-hypokinického syndromu. V pozdějších stádiích demence jsou alzheimerovští pacienti ohroženi pády. Postižení motoriky zvyšuje a urychluje úmrtnost pacientů s ACh (pacienti přestávají být mobilní, uléhají, rozvíjejí se dekubity, hypostatické pneumonie apod.).



TIAPRIDAL[®]
tiaprid

Originální lék v léčbě poruch chování

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉKU: TIAPRIDAL

ÚČINNÁ LÁTKA: tiapridi hydrochloridum. **DOSTUPNÉ LÉKOVÉ FORMY A BALENÍ:** tablety: 100 mg v balení 20 nebo 50 tablet; injekční roztok: 12 ampulí po 2 ml se 100 mg léčivé látky; perorální kapky: 30 ml v balení, 1 kapka 5 mg tiapridu. **INDIKACE:** dospělí: krátkodobá léčba poruch chování ve stáří nebo při chronickém abúzu alkoholu, intenzivní a neustupující bolest, dyskinézy nebo abnormní pohyby, chorea, Gilles de la Touretteova choroba; děti: chorea, Gilles de la Touretteova choroba, těžké poruchy chování s agresivitou. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** dospělí: tablety, kapky, injekce k i. m. nebo i. v. aplikaci: krátkodobá léčba agitovaných a agresivních stavů zejména ve stáří nebo při chronickém abúzu alkoholu 200–300 mg/den po dobu 1–2 měsíců; chorea, Gilles de la Touretteova choroba 300–800 mg/den; intenzivní neustupující bolest 200–400 mg/den. Děti: tablety pro děti od 6 let, kapky pro děti od 3 let: chorea, Gilles de la Touretteova choroba 3–6 mg/kg/den; těžké poruchy chování s agitovaností a agresivitou 100–150 mg/den. **KONTRAINDIKACE:** současná prolaktin-dependentní nádorová onemocnění, feochromocytom, kombinace s levodopou. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** neuroleptický maligní syndrom – v případě hypertermie musí být tiaprid vysazen. Tiaprid by neměl být používán u pacientů s Parkinsonovou chorobou. Pacienti s epilepsií musí být pečlivě sledováni, v případě ledvinové nedostatečnosti je nutná úprava dávky tiapridu, u starších pacientů možná sedace, podání u dětí není dostatečně prozkoumáno. **INTERAKCE:** kontraindikována: levodopa; nedoporučené kombinace: alkohol; zvýšená pozornost při kombinacích s látkami s tlumivým účinkem na CNS. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** časté: závrať a bolest hlavy, parkinsonismus a příbuzné příznaky, somnolence, ospalost, nespavost, agitovanost, netečnost, astenie, únava; méně časté: neklid, dystonie, reverzibilní zvýšení plasmatických hladin prolaktinu, zvýšení hmotnosti; vzácné: akutní dyskineze, při podávání delším než 3 měsíce tardivní dyskineze, neuroleptický maligní syndrom. Tiaprid může ovlivnit reakční čas. **DOBA POUŽITELNOSTI:** tablety: 5 let, injekční roztok: 3 roky, kapky: 2 roky. **UCHOVÁVÁNÍ:** tablety: při teplotě do 25 °C v původním obalu, injekční roztok: při teplotě do 25 °C, uchovávejte vnitřní obal v krabici, kapky: při teplotě do 25 °C. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** tablety: sanofi-aventis, s.r.o., Praha, Česká republika; injekce, kapky: SANOFI-SYNTHELABO FRANCE, 174, avenue de France, Paříž, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** tablety: 68/171/85-C; injekce: 68/170/85-C; kapky: 68/915/97-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 22. 11. 2006. Pozn.: Pouze na lékařský předpis. Hrazeno částečně z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o léku viz Souhrn údajů o přípravku nebo na adrese: sanofi-aventis, Evropská 2590/33c, 160 00 Praha 6, tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222, www.sanofi-aventis.cz



sanofi aventis

Protože na zdraví záleží.

ACh je nejčastěji se vyskytující forma demence vůbec, další podstatná část demencí vzniká na smíšeném podkladě ACh a cerebrovaskulárního onemocnění. Je to primárně kortikální demence; první příznaky proto reprezentují poruchy z oblasti kognitivních funkcí – hl. poruchy paměti typu zapomínání nových paměťových obsahů (poruchy paměťové konsolidace – vstřípivosti), poruchy epizodické paměti (časté v časných stadiích a někdy přehlížené, včetně vypadávání pojmů), poruchy krátkodobé paměti, poruchy pozornosti. Později však dochází k poruchám nekognitivních funkcí včetně behaviorálních a psychologických příznaků demence, především k poruchám emotivity a chování.

ACh lze zhruba rozdělit do tří stadií dle tíže demence: lehké, střední a těžké stadium.

- V lehkém stadiu jsou v popředí poruchy kognitivních funkcí, a to jak subjektivní (postižení si uvědomují poruchy paměti), tak objektivní, měřitelné psychologickými metodami. Vyskytují se však také již incipientní poruchy aktivit denního života, zejména složitějších aktivit, které vyžadují pozornost. Někdy se vyskytuje deprese, která může být u počínajících demencí způsobena také reaktivně zachovaným uvědoměním si choroby.
- Ve středním stadiu progredují poruchy kognitivních funkcí, postižení většinou ztrácejí náhled choroby. Mohou se objevit poruchy fatických funkcí. Výrazně se prohlubují poruchy aktivit denního života – postižení již mívají potíže s běžnými instrumentálními aktivitami (telefonování, nakládání s penězi apod.). Ve středním stadiu demence se obvykle objevují behaviorální a psychologické příznaky demence včetně poruch chování. Jejich výskyt je však značně individuální.
- V těžkém stadiu alzheimerovské demence poruchy kognitivních funkcí dosahují takového stupně, že postižení často nepoznávají své okolí, nejbližší příbuzné, bývají dezorientovaní místem i časem. Aktivita denního života jsou postiženy v instrumentální i neinstrumentální složce tak výrazně, že nemocní bývají plně závislí na péči okolí. Behaviorální a psychologické příznaky demence, především poruchy chování tak vystupují do popředí, že se často stávají nejobtížnějším příznakem z hlediska pečovatelských pacientů.

Projevy poruch chování u alzheimerovských pacientů

Poruchy chování mohou mít různou podobu. Vyskytují se poruchy chování bez agresivity a s agresivitou. Bez agresivity jsou to především: agitovanost (neustálý, někdy jen drobný, ale někdy výraznější neklid), nevhodné a nepřiměřené upoutávání pozornosti, výkřiky a vydávání různých neartikulovaných skřeků, naříkání, odcházení z domova (z ústavu,

nemocnice), neúčelná kutivost (provádění různých neadekvátních úkonů) a podobně. Pokud je přítomna agresivita, může být namířena jen proti věcem, ale i proti lidem. Může být pouze verbální, nebo i brachiální. Je to např. nadávání, klení, ničení věcí, někdy však i napadání osob. Nejčastěji jsou napadány osoby pacientovi nejbližší – rodinní příslušníci, pečovatelé, zdravotnický personál, který se o něj stará.

S poruchami chování souvisí i přidružené psychotické příznaky. Ty se mohou u alzheimerovských demencí objevit především ve středních a pozdních stadiích. Bludy bývají převážně paranoidně-persekučního obsahu, velmi nesystematické, vágní, s proměnlivým obsahem. Časté jsou bludy okrádání – pacientům kradou domnělí nepřátelé peníze, ošacení, ale i peří z peřin apod. Halucinace bývají nejčastěji zrakové – vidí např. cizí osoby, které k nim chodí do bytu. Mohou být přítomny i iluze. Někdy se vyskytují i misinterpretace (Capgrassův syndrom) – správné rozpoznání objektu a zároveň i popření tohoto správného rozpoznání (např. pacient hovoří o své ženě: „Vypadá stejně jako moje žena, má stejný hlas, pohyby, oblečení, ale není to moje žena“).

Jsou hledány strukturální, neuroanatomické podklady poruch chování u Alzheimerovy choroby. Významné místo zaujímají orbitofrontální – subkortikální spoje (orbitofrontální okruh). Při porušení těchto struktur bývají zjišťovány především poruchy osobnosti, desinhibice, poruchy zájmu, iniciativy, motivace, emoční labilita, nepřiměřená euforie, iritabilita. U postižení předního cingulárního okruhu (mediální prefrontální – subkortikální spoje) bývá zjišťována apatie a hypobulie, ztráta komunikačních schopností, snížení pohyblivosti, inkontinence, nedostatek emocionálních projevů, akinetický mutismus, nepřijímání potravy.

Neuropatologicky bylo u ACh zjištěno, že poruchy chování korelují s množstvím neurofibrilárních tangles (uzlíčků) v neokortexu. (Tyto útvary vznikají v neuronech degenerací tau proteinu, spojeného s mikrotubuly – je to u ACh hlavní intraneuronální degenerativní změna). Zvláště zvýšení množství tangles ve frontálním kortexu koreluje s výskytem agitovanosti, apatie, psychotických příznaků a dalších typů poruch chování.

Bludy u ACh korelují při použití zobrazovacích metod (SPECT, PET) se snížením perfuze v dorso-laterálních a mediálních frontálních oblastech mozku. U agitovanosti byla stejnými metodami zjištěna hypoperfuzie v dorsálních frontálních a anteriortemporalních oblastech. Obecně jsou u poruch chování doprovázejících ACh zjišťovány největší poruchy perfuze ve frontálních a temporálních oblastech.

Deprese jsou u ACh poměrně časté, uvádí se četnost 20–50 % (pravděpodobně i více, ale deprese zůstávají často nerozpoznány). V časných stadiích se

na jejich vzniku podílí reaktivní složka, později především mnohočetný neurotransmiterový deficit. Je také prověřována hypotéza, že provleklé a farmakorezistentní deprese seniorů by mohly vést ke vzniku ACh na podkladě některých společných neurodegenerativních faktorů (např. zvýšená hladina homocysteinu, nižší hladiny nervových růstových faktorů, zvýšení apoptózy aj.). Depresivní symptomatika sama o sobě přispívá k zvýšení kognitivního deficitu.

Terapie poruch chování u pacientů s ACh

Poruchy chování se léčí jak farmakoterapeutickými, tak i nefarmakoterapeutickými přístupy.

Farmakoterapeutické přístupy

Hlavní skupina látek užívaných k potlačení nevhodného chování alzheimerovských pacientů jsou **antipsychotika (neuroleptika)**. Používají se buď jednorázově, ke ztlumení akutního neklidu, nebo dlouhodobě, při přetrvávajících poruchách chování. Při dlouhodobém podání někdy stačí aplikace pouze na noc – v noci bývá zvýšený výskyt poruch chování (včetně komorbidních delirií).

Z antipsychotik preferujeme jednoznačně antipsychotika (neuroleptika) II. generace. Antipsychotika I. generace mají více nežádoucích účinků. Mezi tyto látky patří především fenothiazinové deriváty – např. chlorpromazin, levomepromazin, thioridazin, perfenazin aj. Dále tam náleží thioxantenové deriváty, např. chlorprothixen. Z butyrofenonových přípravků je používán hlavně haloperidol a melperon. Z nežádoucích efektů se vyskytují především příznaky vyvolané nespecifickou bloádou dopaminergního systému v CNS – extrapyramidový hypertonicko-hypokinický syndrom, dále příznaky vyvolané bloádou alfa receptorů sympatiku – kolapsové stavy, pády, příznaky vyvolané bloádou histaminových receptorů – nežádoucí sedace, anticholinergní efekty – zhoršování kognitivních funkcí, zácpa, event. i kardiotoxicita. Zvýšení produkce prolaktinu jako nežádoucí efekt terapie je u antipsychotik I. i II. generace přibližně shodné. Před použitím antipsychotik I. generace je nutno varovat. Nejnebezpečnější jsou u demencí s Lewyho tělisky, které se mohou s Alzheimerovou chorobou zaměnit, a navíc se obě choroby částečně překrývají (Lewy body varianty ACh).

Z antipsychotik I. generace se k tlumení neklidu pacientů s Alzheimerovou chorobou hojně užívá **melperon** (Buronil); tato látka má málo nežádoucích efektů a spíše se blíží skupině antipsychotik druhé generace. Dávkuje se buď jenom na noc 25–50 mg (při nočních neklidech, nespavosti), nebo až 150 mg/den rozděleno do tří – čtyř denních dávek. Další látka ze skupiny butyrofenonů, která se často užívá, je **haloperidol** (Haloperidol, Apo-haloperidol). Toto far-

makon je vhodné na ztišení jednorázového neklidu, ale k delšímu podávání se nemá používat hlavně pro možnosti pádů a útluhu.

Z antipsychotik II. generace je rozšířené užívání substituovaného benzamidu (látky selektivně blokující mozkové dopaminové receptory D_2/D_3) *tiapridu* (Tiapridal, Tiapra). Tato látka má velmi malé antipsychotické působení, ale dobře tlumí neklid organických pacientů a působí protidilirančně. Tiaprid se podává v denní dávce 300 mg, někdy až 600 mg rozděleno do tří i více dávek, ale někdy se podává pouze 100–200 mg na noc. Je k dispozici v perorální i injekční formě. V případě neúčinnosti tiapridu nebo melperonu se podávají další antipsychotika druhé generace. Ze skupiny serotoninových a dopaminových antagonistů je nejvíce používán *risperidon* (Risperdal, Risperen aj.). Tato látka má výrazné antipsychotické působení, je proto preferována při výskytu bludů, poruch vnímání i dalších psychotických příznaků. Obvyklé dávkování u demenčních pacientů je 1–1,5 mg/den, rozděleno do dvou denních dávek, zřídka více, někdy je látka podávána pouze na noc. Další látka ze stejné skupiny, *ziprasidon* (Zeldox) je perspektivní, ale zatím je s ní málo zkušeností u pacientů s Alzheimerovou demencí. Také látky ze skupiny multireceptorových antagonistů jsou používány k tišení neklidů v uvedené indikaci, a to opět zejména tam, kde dominuje psychotická symptomatika. *Olanzapin* (Zyprexa) se používá u Alzheimerovy choroby denní dávce 5,0–7,5 mg, většinou rozložené ve dvou podáních, někdy však pouze na noc. U olanzapiu se musí dát pozor především na to, že přípravek může zvýšit tělesnou hmotnost i glykémii, není vhodný u diabetiků. *Quetiapin* (Seroquel) je antipsychotikum s malým výskytem nežádoucích příznaků, obzvláště extrapyramidových. Je proto velmi vhodný např. u pacientů s pokročilou ACh s výskytem parkinsonského syndromu i u demencí s Lewyho tělísky (event. Lewy body variantami Alzheimerovy choroby). Dávkuje se většinou na začátku 2 × 25 mg per os, pak se dávky dle potřeby zvyšují, ale nepřekračují se obvykle dávky 2 × 200 mg.

Demence s Lewyho tělísky mají s „klasickou“ ACh společný pomalý začátek a v dlouhodobém časovém horizontu progredující průběh. V krátkodobém časovém horizontu hodin až dnů však klinický stav velmi kolísá. Vyskytuje se zpravidla extrapyramidový hypertonicko-hypokinický syndrom (ohrožení pacientů pády, zvláště při podání antipsychotik I. generace). Velmi častá jsou přidružená deliria. Bývají také přidružené psychotické příznaky – halucinace nejčastěji zrakové nebo komplexní, produkce paranoidně-persekučních bludů většinou nesystematických. Častá bývá také depresivní sym-

ptomatika. Pro možnost demencí s Lewyho tělísky by měli být všichni Alzheimerovští pacienti vyšetřeni neurologicky.

Další atypická antipsychotika, např. antipsychotikum III. generace *aripiprazol* (Abilify) jsou v uvedené indikaci perspektivní, avšak zatím není dostatek kontrolovaných klinických studií k definitivním závěrům.

K dalším látkám, které se někdy používají ke zklidnění neklidu u ACh, náleží **benzodiazepiny**. Vůči těmto látkám však existují v uvedené indikaci výhrady; kromě možného rizika návyku (i když u Alzheimerových pacientů nižšího) benzodiazepiny mohou zhoršovat kognitivní funkce i kvalitativní úroveň vědomí snížením centrální acetylcholinergní transmise, zprostředkovaným ovlivněním systému kyseliny gamaaminomáselné (GABA). Někdy je k jednorázovému tlumení neklidů používán *diazepam* v parenterálním podání. Při neklidu s úzkostí je někdy používán, rovněž k jednorázovému nebo krátkodobému podání *clonazepam* (Rivotril). U některých nočních neklidů, spojených s nespavostí, je někdy používán *midazolam* (Dormicum).

Další látky, zkoušené k ovlivnění neklidu Alzheimerových pacientů, jsou **beta-sympatolytika** a některá **antiepileptika, používaná také jako profylaktika afektivních poruch** (*carbamazepin, valproát*). U těchto látek však nebyly zjištěny dostatečné efekty, navíc chybí rozsáhlejší kontrolované klinické studie.

Inhibitory cholinesteráz (*donepezil, rivastigmin, galantamin*) a **memantin** – v současnosti základní farmaka pro léčbu ACh, ovlivňující především kognitivní funkce, ovlivňují příznivě i behaviorální a psychologické příznaky demence, včetně neklidů.

Terapie deprese u ACh

Důsledně se vyhýbáme antidepressivům I. generace, která jsou anticholinergní a kromě jiných nežádoucích efektů by mohla zhoršovat příznaky demence. Výjimka je *tianeptin* (Coaxil), který působí

jiným mechanismem účinku a není anticholinergní. Z antidepressiv II. generace je možné používat *trazodon* (Trittico) a *mianserin* (Lerivon aj.); tato antidepressiva však mají tlumivý efekt, a proto se používají na noc. Naopak *bupropion* (Wellbutrin) má spíše lehce stimulační efekt. Antidepressiva III. generace jsou nejpoužívanější. Jsou to inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Používány jsou především *sertralin* (Zoloft aj.), *citalopram* (Citaltec, Seropram aj.) a *S-citalopram* (Cipraxex). Neměl by být používán fluoxetin pro příliš dlouhý poločas a možnost kumulace. Rovněž jsou používána antidepressiva IV. generace (*venlafaxin, mirtazapin, milnacipran*) a výjimečně reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy – *moclobemid* (Aurorix).

Nefarmakoterapeutické přístupy

Psychoterapeutické přístupy, používané u ACh, jsou zaměřené především na paměť a jiné kognitivní funkce i na aktivity denního života. Nicméně správný přístup k pacientům pomáhá snižovat výskyt neklidu i jeho intenzitu. Velmi důležitá je edukace pečovatелů pacientů. Je nutno si uvědomit, že přístup ke každému pacientovi trpícímu ACh je individuální, vyžaduje velkou trpělivost a dostatek tolerance.

Závěrem

Různé formy neklidu představují závažné stavy, doprovázející především střední až těžká stadia ACh. Výskyt neklidu koreluje s vyšší mortalitou a podstatně snižuje kvalitu života postižených i jejich pečovatелů, zpravidla nejbližších příbuzných. Proto je léčba neklidu významnou složkou péče o Alzheimerovy pacienty.

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK

Ke Karlovu 11, 128 21 Praha 2

e-mail: rjirak@upcmil.cz, roman.jirak@vfn.cz

Literatura

1. Bayer A, Reban J (eds.): Alzheimer's disease and related dementias. Medea Press, 2004, 330 s.
2. Brodaty H, Ames D, Snowden J et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. J Clin Psychiatry, 2003; 64: 134–143.
3. Caltagirone C, Bianchetti A, Di Luca M et al. Guidelines for the treatment of Alzheimer's disease from the Italian Association of Psychogeriatrics. Drugs & Aging 2005; 22 Suppl. 1: 1–26.
4. Jiráček R, Koukolík F. Demence. Galen, Praha, 2004, 335 s.
5. Jiráček R, Borzová C, Konrád J, Franková V, Spousta S. Demence. In: Psychiatrie, doporučené postupy psychiatrické péče II, ed. Raboch J, Anders M, Praško J, Hellerová P. Infopharm, Praha, 2006, s. 22–37.
6. Katz I, Jeste DV, Mintzer JE et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. J Clin Psychiatry, 1999; 60: 107–115.
7. Longeneer E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2002; 2: CD002852.
8. Meehan KM, Wang H, David SR et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. Neuropsychopharmacology, 2002; 26: 494–504.
9. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. J AM Geriatr Soc. 1990; 38: 553–563.
10. Street JS, Clark WS, Gannon KS et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry, 2000; 57: 968–976.