

Simptomatska terapija

Symptomatic therapy

Marko Pišljari⁴

Izveček

V oskrbi bolnika z demenco je osrednjega pomena ustrezno zdravljenje vedenjskih in čustvenih motenj. S primernim psihosocialnim pristopom se lahko izognemo preveliki uporabi psihofarmakov. Pri starejših bolnikih je zaradi sprememb v presnovi ter povečane občutljivosti za stranske učinke potrebna pri uporabi zdravil posebna pozornost.

Z uporabo antipsihotikov lahko pri bolniku z demenco uspešno zdravimo psihotične simptome in agitiranost. Anksioznost ali blago agitiranost lahko hitro zmanjšamo s kratko delujočimi benzodiazepini. V zdravljenju depresije pri bolniku z demenco priporočamo uporabo zaviralcev ponovnega privzema serotonina. Potrebno se je izogibati polipragmaziji, ker bistveno povečuje možnost pojavljanja zmedenosti.

Abstract

Assessment and management of behavioural and affective symptoms is essential in the care of patients with dementia. Non-pharmacological behavioural management strategies are often effective and should be tried prior to pharmacological intervention. Pharmacotherapy must be considered very carefully with elderly patient. Normal ageing process reduces the concentration of certain brain neurotransmitters, decrease hepatic and renal clearance and increases plasma half life.

Drugs can be useful to target specific symptoms, bearing in mind the increased sensitivity of dementia patients to the side effects of these agents. Antipsychotic drugs are appropriate for use in patients experiencing psychotic symptoms or agitation. Short half-life benzodiazepines represent effective treatment, offering rapid symptomatic relief from anxiety or mild agitation. In patients with dementia SSRIs are recommended for treatment of

⁴ Mag. Marko Pišljari, dr. med., psihiater, Psihiatrična bolnišnica Idrija, Pot sv. Antona 49, 5280 Idrija

depression. In all cases, care should be taken to avoid polypharmacy, as this can worsen a patient's confusional state.

UVOD

Demenca je pridobljeni sindrom z zmanjšanjem spominskih ter drugih spoznavnih sposobnosti in bistveno zmanjšano dnevno aktivnostjo pri odrasli osebi. Najpogostejša oblika je Alzheimerjeva bolezen, saj prizadene dve tretjini bolnikov z demenco, žilna pa jih prizadene 15 %. Vse pogosteje prepoznavamo demence z Lewyjevim telesci, druge oblike pa so redkejšje: subkortikalne demence, Pickova bolezen, presnovno toksične demence in demence zaradi okužb (npr. AIDS) (1).

V poteku bolezni se lahko pogosto pojavljajo tudi nevropsihiatrični simptomi, predvsem spremembe v vedenju in čustvovanju. V zgodnji fazi bolezni bolniki pogosto izražajo strah, apatijo, razdražljivost in se osebno spremenijo. Pri več kot 75 % bolnikov so opažali tudi depresijo. 33 % bolnikov je imelo preganjalne blodnje, 20 % jih je bilo agresivnih in 15 % jih je imelo halucinacije (2). Hujše motnje v vedenju se pojavljajo v naslednji fazi bolezni ter so najpomembnejši vzrok za stisko in stres v družini obolelega in morda za sprejem v bolnišnico oz. socialno ustanovo.

Raziskave s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) in SPECT so pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo dokazovale zmanjšanje delovanja obeh temenskih režnjev. Pri bolnikih s hkratnimi vedenjskimi motnjami je bila okvarjena tudi aktivnost paralimbicnih področij v čelni in temenski skorji. Pomembno je moteno delovanje bazalnega jedra in okvara limbično kortikalnih povezav (3).

ZDRAVLJENJE MOTENJ VEDENJA IN PSIHOZ PRI DEMENCI

Pri bolnikih z demenco je pogosto prisotno moteno in potencialno nevarno vedenje. Izgubijo nadzor nad svojim vedenjem, kar se kaže z agitacijo, kričanjem, napadalnostjo, razdražljivostjo in beganjem. Več kot 50 % bolnikov z demenco lahko postane agitiranih predvsem v zmerni in hujši fazi razvoja bolezni. Psihotični simptomi (paranoidne misli, blodnje in halucinacije) so manj pogosti, lahko pa so združeni s strahom in z agresivnostjo. Simptomi se praviloma prekrivajo, pogosto jih težko razlikujemo in so med najpogostejšimi vzroki za sprejem v bolnišnico.

Agitiranost je najpogostejša oblika motenj vedenja pri starostniku in se lahko pojavlja pri različnih bolezenskih stanjih: pri demenci, deliriju in

akutnih zmedenostih, parafreniji, shizofreniji s poznim začetkom in veliki bipolarni motnji (4).

Motnje vedenja, povezane z demenco, se med dnevom spreminjajo. Nemir in beganje sta najizrazitejša simptoma, izrazita predvsem zvečer in ponoči. Starostnik lahko postane opozicionalen ali celo psihotičen. Pri demenci in deliriju so pogoste vidne halucinacije. Stopnjo agitiranosti oz. vedenjskih motenj ocenjujemo z ocenjevalnimi lestvicami, npr. Behave-AD (5).

Blagih ali občasnih motenj vedenja navadno ni potrebno zdraviti z zdravili. Bolniku moramo omogočiti mirno in stabilno okolje ter redno fizično in psihično aktivnost. V obravnavi motenj vedenja je potrebno prepoznati stanja, ki lahko te motnje še dodatno poslabšajo, predvsem toksične stranske učinke zdravil, bolečino, neprepoznane telesne bolezni, nespečnost, strah ali čustvene stiske (npr. nedavna izguba zakonca). Z ustreznim zdravljenjem osnovne bolezni, s pozornostjo okolice in podporno psihoterapijo lahko agitiranost zmanjšamo.

Agitiranemu bolniku so najpogosteje predpisana psihotropna zdravila nevroleptiki, vendar je njihova uporaba povezana s stranskimi učinki. Na aktivnost in pogostost pojavljanja stranskih učinkov antipsihotičnih zdravil lahko vplivajo s starostjo povezane fiziološke spremembe. Starejši bolniki imajo zmanjšan srčni iztis, glomerulno filtracijo in jetrno presnovo. Več imajo maščobnega tkiva, kjer se kopičijo nevroleptiki. Spremembe lahko vplivajo na absorpcijo, porazdelitev, presnovo in izločanje zdravil ter se lahko odrazijo v podaljšanem učinku zdravila. Poleg tega so starejši bolniki zaradi zmanjšanja dopaminskih, acetilholinskih in drugih prenašalcev v osrednjem živčevju bolj občutljivi tako na zdravilne kot na toksične učinke nevroleptikov.

Začetni odmerek nevroleptikov pri starejšem bolniku naj bo petina do četrtnina odmerka, ki ga predpisujemo mlajši osebi. Odmerek povečujemo ali zmanjšujemo postopoma, skladno s kliničnim odgovorom ali stranskimi učinki (4). Učinkovitost različnih antipsihotičnih zdravil je primerljiva, pri uporabi je potrebno upoštevati predvsem profil njihovih stranskih učinkov (tabela 1).

Tabela 1: Stranski učinki nevroleptikov.

generično ime	dnevni odmerek (mg/dan)	sedacija	hipotenzija	kstrapiramidni simptomi	antiholinergični i simptomi
Tipični nevroleptiki					
Flufenazin	0,25 – 6	blaga	blaga	izraziti	blagi
Haloperidol	0.25 – 6	blaga	blaga	izraziti	blagi
Tioradizin	10 – 300	izrazita	izrazita	blagi do zmerni	izraziti
Promazin	25 – 300	izrazita	izrazita	blagi	izraziti
Netipični nevroleptiki					
klozapin	6,25 – 150	izrazita	izrazita	minimalni	izraziti
olanzapin	5-10	blaga	blaga	blagi	blagi
risperidon	0,25 – 3	zmerna	zmerna	blagi	ni
quetiapin *		blaga	blaga	ni	ni
sertindol *		ni	izrazita	ni	ni
ziprazidon *		blaga	blaga	blagi	blagi

* odmerki za starostnike še niso določeni

Sedacija je pri starejših bolnikih najpogostejši stranski učinek nevroleptikov. Nizkopotentni nevroleptiki s sedativnimi stranskimi učinki pomagajo pri uspavanju ali močno izraženi agitiranosti preko dneva. Sedacija lahko okvari mentalno delovanje starejših ter povečuje zmedenost in neorientiranost pri bolnikih z demenco. Visokopotentni nevroleptiki povzročijo manjšo sedacijo in so primernejši za podaljšano nevroleptično zdravljenje.

Hipotenzija je pogostejša pri starejših ter je posledica nevroleptične blokade perifernih adrenergičnih receptorjev alfa in osrednjega vazoregulatornega središča. Predvsem v prvi fazi zdravljenja z nevroleptiki so lahko prihaja do padcev.

Antiholinergični stranski učinki nevroleptikov pri starejših bolnikih lahko povzročijo resnejše probleme, predvsem ob hkratnem predpisovanju zdravil z antiholinergičnim učinkom (antiparkinsoniki, triciklični

antidepresivi). Najpomembnejši periferni antiholinergični stranski učinki so suha usta, zaprtost, zastoj seča, hujše težave s hipertrofijo prostate in z glavkomom. Osrednji antiholinergični učinki se zaradi motenj v prenašalnih sistemih za acetilholin pogosteje pojavljajo prav pri starostnikih z demenco in vključujejo motnje svežega spomina, zmedenost in neorientiranost, v hujših primerih pa vidne halucinacije, razdražljivost in agresivnost. (6)

Kardiovaskularni stranski učinki so nevarni predvsem za bolnike z znanim srčnim obolenjem. Povzročajo lahko ortostatsko hipotenzijo, tahikardijo ter spremembe EKG.

Z nevroleptiki povzročene motnje gibanja so pri starejših bolnikih posebej pogoste, saj se pojavijo pri več kot 50 % bolnikov med 50. in 80. letom starosti, ki prejemajo nevroleptike. Med akutnimi ekstrapiramidnimi reakcijami so najpogostejše akatizija, z nevroleptiki povzročen parkinsonov sindrom in akutne distonične reakcije. Parkinsonov sindrom se pojavi pri 75 % starejših bolnikov, ki se zaradi motenega delovanja dopaminergičnih nigrostriatnih povezav kronično zdravijo z nevroleptiki. Poleg manjšega odmerka in zamenjave tipičnega antipsihotika z netipičnim lahko za odpravljanje simptomov in znakov Parkinsonovega sindroma uporabljamo amantadin in benzodiazepine. Tardivne diskinezije so redkejši vendar resnejši stranski učinek nevroleptičnega zdravljenja. Pri starejših najpogosteje prizadenejo orofacialno področje in jezik, redkeje roko, prste in nogo, izjemoma pa trup in druge dele telesa. Pri bolnikih z tardivno diskinezijo priporočamo zamenjavo antipsihotika z netipičnim nevroleptikom. Nujna je ukinitvev antiholinergičnih zdravil, ki poudarijo motnje gibanja. Včasih pomagajo blokatorji beta in benzodiazepini, uporabljajo pa tudi antioksidante, kot je vitamin E.

Nevrološki stranski učinki nevroleptikov so pri starejših bolnikih pogostejši kot pri mlajših. Med najpomembnejšimi so z nevroleptikov povzročena katatonija, nevroleptični maligni sindrom in grand mal napadi. Med redkejše stranske učinke nevroleptičnega zdravljenja prištevamo hipotermijo in hipertermijo, zlatenico (fenotiazini), agranolucitozo, povečanje telesne teže, dermatoze in retinopatijo (tioradizin).

Izbira nevroleptičnega zdravljenja

Na voljo so številna nevroleptična zdravila z različnimi kemičnimi strukturami. Tipični nevroleptiki so terapevtsko enakovredni za zdravljenje težjih oblik motenj vedenja ali psihoz pri bolniku z demenco. Razlikujejo se le v moči in stranskih učinkih. Pogosti stranski učinek pri visokopotentnih nevroleptikih (haloperidol, flufenazin, zuclopenthixol) so parkinsonski simptomi, nizko potentni nevroleptiki (klorpromazin,

tioradizin, promazin) pa povzročajo sedacijo, hipotenzijo in antiholinergične učinke.

Netipični antipsihotiki predstavljajo bistveno manjše tveganje za razvoj motenj gibanja, predvsem tardivne diskinezije. Učinkovitosti klozapina, risperidona in olanzapina pri bolnikih z demenco še niso preizkusili v večji raziskavi, dosedanje ugotovitve pa podpirajo njihovo uporabo pri zdravljenju psihoz v starosti. Učinka ostalih netipičnih antipsihotikov (sertindol, quetiapin, ziprazidon) pri starejših bolnikih še niso preizkusili. Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in demenco klozapin ne povzroča ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Začetni odmerek klozapina pri starostniku naj bi bil majhen, 6,5 do 12,5 mg dnevno (4). Pri uporabi priporočenih majhnih odmerkov risperidona je tveganje za razvoj ekstrapiramidne simptomatike majhno. V raziskavah pri starejših bolnikih s psihotično motnjo so po uporabi risperidona opisali izboljšanje spoznavnih sposobnosti (7). Ni jasno, ali je to izboljšanje posledica neposrednega delovanja ali posrednega delovanja (npr. z zmanjšanjem t.i. negativnih simptomov in ekstrapiramidne simptomatike, z manjšo sedacijo in zmedenostjo) na spoznavne sposobnosti.

Zdravljenje vedenjskih motenj z ne-nevroleptičnimi zdravili

Benzodiazepini so primerni za zdravljenje anksioznosti ali redko pojavljajoče se agitiranosti, pri močnejše izraženih simptomih pa so manj učinkoviti kot antipsihotiki. Kratkodelujoči benzodiazepini (oksazepam, lorazepam) so primernejši od dolgodelujočih (diazepam, flurazepam); presnovki slednjih se dalj časa kopičijo v krvi in pogosteje povzročajo stranske učinke, kot so sedacija, ataksija, amnezija in zmedenost (1). Pri nočnih vedenjskih motnjah ter motnjah spanja so primerni kratko delujoči benzodiazepini (triazolam, midazolam) in ne-benzodiazepinski hipnotiki (zolpidem). Benzodiazepine naj bi uporabljali čim krajši čas. Začnemo praviloma s polovičnim odmerkom uspavala.

V zdravljenju agitiranosti so opisali tudi uporabo zdravil, ki vplivajo na serotoninske prenašalne sisteme. Najpogosteje so uporabljali trazodon (50 do 300 mg dnevno), buspiron in zaviralce privzema serotonina. Opisana je uporaba antikonvulzivov (karbamazepin, valproat) in blokatorjev beta. Pri starejših moških z demenco, agresivnostjo in neprimernim spolnim vedenjem so po jemanju estrogenov poročali o primernejšem vedenju (4).

ZDRAVLJENJE DEPRESIJE PRI DEMENCI

Bolnik z demenco pogosto izraža depresivne simptome. Depresija in demenca se lahko prepletata. Bolnik z demenco praviloma zanika spoznavne motnje, bolnik s primarno depresijo pa se zaradi njih praviloma pritožuje. Bolniki z demenco imajo bolj okvarjene jezikovne sposobnosti ter motorične spretnosti. V nasprotju z zgodnjimi retrospektivnimi raziskavami so v novejši prospektivni študiji potrdili povečano tveganje za razvoj Alzheimerjeve demence pri bolnikih s pozno pojavljajočo se depresijo (8). Bolnik z demenco in depresivno simptomatiko potrebuje ustrezno antidepresivno zdravljenje. Zdravnik mora oceniti samomorilno ogroženost; v primeru samomorilnih misli je potrebno intenzivno spremljanje ali hospitalizacija.

Pri starejšem bolniku temelji izbira antidepresivnega zdravila na stranskih učinkih zdravila in na bolnikovem splošnem medicinskem in psihiatričnem stanju. Večina strokovnjakov postavlja v prvo vrsto antidepresivnih zdravil zaviralce privzema serotonina, ko so sertralin, citalopram, fluoksetin, fluvoksamin in paroksetin. Med seboj se razlikujejo po kemični strukturi, presnovi, farmakokinetiki in interakcijah z drugimi zdravili (9).

Triciklični antidepresivi (amitriptilin, imipramin, anafranil, klomipramin) imajo ustrezen antidepresivni učinek, neugodni pa so njihovi stranski učinki, predvsem antiholinergična aktivnost in posledično zmanjšanje spoznavnih sposobnosti, ortostatska hipotenzija ter poslabšanje srčne prevodnosti (4).

Alternativni antidepresivi pri zdravljenju depresije pri bolniku z demenco so moklobemid, trazodon, nefazodon, nortriptilin.

SKLEP

Osnovna značilnost sindroma demence je splošno zmanjšanje spoznavnih sposobnosti. Na kakovost življenja bolnika z demenco bistveno vplivajo nevropsihiatrične motnje, predvsem motnje vedenja in depresija. V celostnem sistemu oskrbe bolnika z demenco lahko ustrezni nefarmakološki ukrepi, predvsem primeren pristop in razumevanje bolnika, primerne psihične in fizične aktivnosti ter ustrezno okolje v družini ali instituciji, pomembno zmanjšajo vedenjsko problematiko in izboljšajo razpoloženje bolnika in družine. Ob nadaljnjem poslabšanju vedenjskih in čustvenih motenj je nujno farmakološko zdravljenje.

LITERATURA:

1. Small GW, Tabins PV, Barry PP, Buckholtz MS et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. *Jama* 1997; 278: 1363-71.
2. Eastwood R, Reisberg B. Mood and behavior. In: Gauthier S, ed. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London: Martin Dunitz, 1996: 175-84.
3. Cummings JL, Ilavfer DI. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: The cholinergic hypothesis revisited. *Neurology* 1996; 47: 876-83.
4. Jeste DV, Eastham JH, Lohr JB, Salzman C. Treatment of disordered behaviour and psychoses. In: Salzman C, ed. *Clinical geriatric psychopharmacology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 106-49.
5. Reisberg B, Borenstein J, Salob SB et al. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *Int Clin Psychiatry* 1987; 48: 9-15.
6. Spiegel R. *Psychopharmacology*. New York: John Wiley & sons, 1989: 168-202.
7. Jeste DV, Eastham JH, Lacro JA et al. Management of late life psychosis. *Int Clin Psychiatry* 1996; 57: 39-45.
8. Devanand DP, Samon, Tang MX et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 175-82.
9. Bauman P. Care of depression in the elderly :comperative pharmacolinetics of SSRI. *International Clin Psychopharmacology* 1997; 13: 35-43.