



Nové pohledy na léčbu demence

Mgr. Radoslava Bajtošová¹, doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D.^{2,3}, doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.¹

¹Neurologická klinika, 3. LF UK a FTN, Praha

²Centrum pro studium dlouhověkosti a dlouhodobé péče, FHS UK, Praha

³Gerontologické centrum, Praha

Léčba demencí klade důraz na komplexní péči a je založena na čtyřech vzájemně provázaných pilířích: psychosociální intervence (nefarmakologické přístupy a podpora pečovatелů), kognitiva (symptomatická farmakoterapie a ovlivnění průběhu nemoci), neuropsychiatrie (léčba behaviorálních a psychologických projevů demence) a paliativní péče (časná paliativní intervence; komplexní paliativní přístup v pokročilém stadiu demence). V článku jsou detailně popisovány jednotlivé terapeutické modalitky a je kladen důraz na interdisciplinární přístup a těsnou spolupráci s rodinnými příslušníky, a to již od okamžiku stanovení diagnózy.

Klíčová slova: demence, Alzheimerova nemoc, kognitiva, psychosociální intervence, poruchy chování u demencí.

New insights on the treatment of dementia

Therapeutic aspects in dementia are focused on complex approaches and are based on four interlinked columns: psychosocial interventions (nonpharmacological interventions and caregiver support), pharmacotherapy (mainly acetylcholinesterase inhibitors and memantine), neuropsychiatry (management of behavioral and psychologic symptoms of dementia) and palliative care (early palliative interventions; complex palliative approach in advanced stages of dementia). Different therapeutic modalities are described in detail and particular impact is attributed to interdisciplinarity and close cooperation with relatives, since the diagnosis is established.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

Mgr. Radoslava Bajtošová, radoslava.bajtosova@ftn.cz

Neurologická klinika, 3. LF UK a FTN, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

Převzato z: Neurol. praxi 2021; 22(3): 194–200

Článek přijat redakcí: 21. 1. 2021

Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2021



Key words: dementia, Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitors and memantine, psychosocial interventions, behavioral manifestations in dementia.

Úvod

Demence mají většinou chronicky progresivní průběh a vedle kognitivního deficitu způsobujícího poruchy soběstačnosti jsou často provázeny neuropsychiatrickými projevy a velkou zátěží pro pečovatele. Nejčastější neurodegenerativní demencí je Alzheimerova nemoc (AN), u níž je také k dispozici nejvíce údajů a zkušeností se symptomatickou farmakoterapií, která dokáže oddálit nejzávažnější stadia onemocnění, prodloužit období soběstačnosti, zlepšit kvalitu života nemocných a snížit zátěž pečujících (Alzheimers, 2018).

Léčba demencí v roce 2021 klade důraz na komplexní péči o tyto pacienty („*jen kognitiva nestačí*“) a je založena na čtyřech vzájemně provázaných pilířích: **psychosociální intervence** (nefarmakologické přístupy a podpora pečovatelů); **kognitiva** (symptomatická farmakoterapie a ovlivnění průběhu nemoci); **neuropsychiatrie** (léčba behaviorálních a psychologických projevů demence – BPSD); **paliativní péče** (časná paliativní intervence; komplexní paliativní přístup v pokročilém stadiu demence).

První pilíř: psychosociální intervence

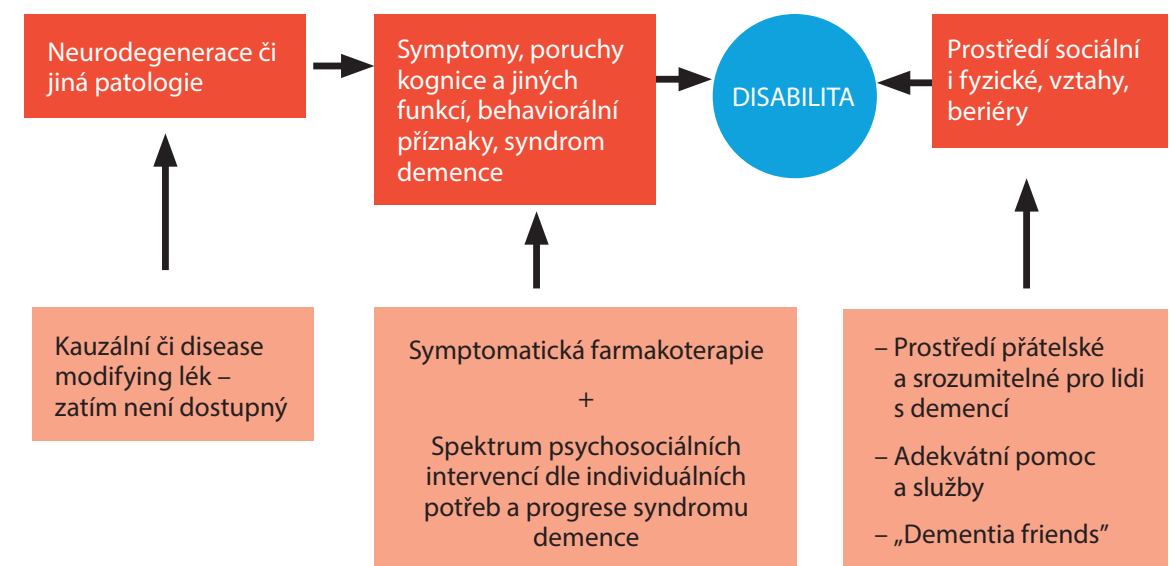
Vedle farmakoterapie má zásadní přínos v péči o pacienty s neurodegenerativními onemocněními i rehabilitace, péče o celkový stav, podpurná léčba a komunikační přístupy, reminiscenční terapie, arteterapie a řada dalších technik – tyto psychosociální intervence (dříve označované jako

„nefarmakologická léčba“) reagují na komplexnost problematiky demence (McDermott et al., 2019).

Demencí rozumíme syndrom, který vzniká v důsledku patologických změn mozku, nejčastěji neurodegenerativního charakteru. Je charakterizován poruchami kognitivních funkcí, neuropsychiatrickými příznaky a dalšími funkčními změnami s postupnou ztrátou soběstačnosti. Výslednicí těchto změn, ale také prostředí, které daného člověka obklopuje, je pak disabilita, kterou demence představuje (obr. 1).

Z výše uvedeného vyplývá i určitý mírný optimismus v přístupu k problematice demence. Přestože dosud nemáme kauzální lék, existuje mnoho

Obr. 1. Demence jako disabilita a její příčiny





metod a přístupů, kterými můžeme zlepšit kvalitu života člověka s demencí i jeho rodinných příslušníků – **na pečovatele je nutné nahlížet jako na „neviditelného druhého pacienta s demencí“** (Brodaty et Donkin, 2009).

Psychosociální intervence respektují individualitu daného člověka, prostředí, ve kterém člověk žije, obvyklý způsob péče, sociální zázemí a podobně. Potřeby pacientů do značné míry souvisejí s progresí syndromu demence. Z potřeb pacientů v jednotlivých fázích demence a možností jejich uspokojení ve stávajícím systému služeb vychází strategie P-PA-IA České alzheimerovské společnosti (podpora, program aktivit, individualizovaná asistence), která poukazuje nejen na skutečnost, že každý člověk je jiný a má své osobní preference a potřeby, ale že se tyto potřeby zpravidla mění v průběhu progresu syndromu demence, jak uvádíme dále (Holmerová et al., 2013).

Post-diagnostická podpora

Pacienti s mírnou demencí (mild dementia) potřebují zejména pomoc, podporu, právní a psychologické poradenství, aby se mohli se svým onemocněním a jeho počínajícími příznaky a nepříznivou situací vyrovnat. V tomto stadiu mohou pacienti žít ještě samostatně či relativně samostatně, a mohou ještě zcela autonomně rozhodovat o svém životě i budoucích opatřeních, která budou pravděpodobně potřebná.

Většinu těchto opatření můžeme shrnout pod výše uvedený pojem post-diagnostická podpora. Jde o multidisciplinární proces, který by měl začínat již v průběhu stanovování diagnózy. Pacient by měl být postupně informován o svém stavu a jeho pravděpodobné prognóze, toto sdělování diagnózy nesmí být pouhým sdělením, ale jde o proces, do kterého

by se dle rozhodnutí pacienta měli zapojit také jeho blízcí lidé, ke kterým má důvěru.

Klíčovou roli v celém procesu má samozřejmě lékař, ale je zapotřebí, aby se na něm podíleli i další pracovníci týmu. Diagnózu zpravidla stanovuje specialista neurolog, psychiatr, geriatr, ale významnou roli má také praktický lékař, který bude provázet pacienta po celou dobu progresu onemocnění, řešit případné komorbidity a komplikace. Dále je významný zejména psycholog, který pomůže řešit složité situace, se kterými si pacient neví rady, pomůže mu se se situací lépe vyrovnat. Sestra či ergoterapeut mohou pomoci v mnoha praktických záležitostech péče a samostatného života a sociální pracovník by měl již v této prvotní fázi kontaktu informovat pacienta a jeho blízké o možnostech sociálních podpory a dávek (příspěvek na péči, na mobilitu atd.), které mohou v budoucnu velmi významně v péči pomoci.

Byť výše uvedená doporučení zní jako banální samozřejmost, v praxi se často setkáváme s tím, že pacientům ani jejich rodinám nebyly tyto zásadní informace poskytnuty a mnohdy se dokonce setkáváme s pacienty již závislými na péči blízkých, kteří nevěděli ani o možnosti příspěvku na péči.

Strukturované a smysluplné denní činnosti

Ve fázi středně těžké demence (moderate dementia) již pacienti potřebují výraznější podporu a pomoc, zpravidla již nejsou schopni žít samostatně. Rodiny zpravidla zvažují buď intenzivnější podporu (velmi vhodnou formou péče je například pobyt ve specializovaném denním stacionáři) či změnu místa, kde bude zajištěna potřebná péče, ať jde například přiblížení či spojení bydliště pečujících a člověka s demencí nebo o přemístění do zařízení (domov se zvláštním režimem), ve kterém bude péče nadále zajištěna.



V této fázi demence je vhodné, aby se pacient zapojoval do smysluplných denních činností, které adekvátním způsobem strukturují jeho dny a napomáhají tak i zachování co nejnormálnějšího diurnálního rytmu, a to zejména s ohledem na rodinné pečující. Klademe důraz na smysluplnost a „normálnost“ těchto činností, nikoli na aktivizaci za každou cenu vykonáváním činností, které nejsou danému člověku blízké a nebaví ho, což může mít spíše negativní efekt.

Je-li to možné, je vhodné respektovat navykly diurnální rytmus, a to jak doma, tak ve stacionáři či ústavním zařízení. Denní aktivity by měly vycházet z dosavadních každodenních zvyklostí. Proto je vhodné dotázat se (například při přijetí do zdravotnického či sociálního zařízení) jeho blízkých, a to nejlépe strukturovanou formou, jednoduchým dotazníkem na to, jaké činnosti a jakým způsobem je daný člověk zvyklý obvykle vykonávat (life-style approach) (Volicer, 2005).

Pokud se některé základní zvyklosti daného pacienta budou v péči i dále respektovat, je velmi pravděpodobné, že nastane relativně méně problémových situací (včetně neklidu, problémového či dokonce agresivního chování), než by tomu bylo bez jejich respektování.

Důležitými mezníky v denním režimu jsou doby jídla, které by vždy mělo být pro pacienta s demencí příjemným zážitkem a chápáno nikoli jako uspěchaný ošetrovatelský výkon. Jídlo by mělo být přizpůsobeno tak, aby i pacient s demencí byl schopen se samostatně najíst, a to i v situaci, kdy již nebude schopen používat příbor (například přípravou tzv. finger food) (Hradcová, 2012).

Dále jsou důležité denní činnosti, které jsou přirozené a na které je pacient zvyklý. Důležité je také trpělivé vedení k tomu, aby se co nejvíce

zachovala soběstačnost pacienta, aby si určité věci připravil sám, oblékl se, zachovával hygienu, pomohl s drobnými domácími úkony.

Neměli bychom tedy zkracovat dobu potřebnou na výše uvedené základní aktivity. Neměli bychom spěchat na jednotlivé běžné, normální a smysluplné činnosti, aby se pacient mohl zapojit do „aktivizace“. Všichni si pravděpodobně přejeme žít svůj život normálním způsobem, málokdo z nás si přeje být příliš „aktivizován“ – a tak je tomu i u lidí s demencí.

Nicméně některé aktivity, pokud jsou citlivě a odborně začleněny do denního programu, mohou mít příznivý efekt. Ale i zde je naprosto nutné pamatovat na individuální preference a volbu daného člověka.

Smysluplné aktivity však nepochybně mají význam pro kvalitu života lidí s demencí a některé z nich mohou zlepšovat i kognitivní funkce. Mírné zlepšení kognitivních funkcí bylo prokázáno například u kognitivní stimulace, kdy se jedná zpravidla o strukturovanou intervenci implementovanou ve skupině pacientů, která zahrnuje jak socializační prvky, tak i různorodé například pohybové a tvůrčí činnosti a zaměstnání (Livingston et al., 2018, Livingston et al., 2020).

Individualizovaná asistence

Třetí stadium demence můžeme charakterizovat pokročilostí klinických symptomů a deteriorací kognitivních funkcí. Lidé v této fázi demence přestávají profitovat z výše uvedených aktivit, mnoho z nich je unavuje, snaha o participaci zvyšuje jejich úzkost, přináší neklid, potřebují více času spíše na odpočinek. Proto je zapotřebí v této fázi spíše přizpůsobit denní rytmus jejich možnostem. Význam má také paliativní přístup, který s progresí demence nabývá stále na větším významu (Holmerová et al., 2013).



Pečovatelská podpůrná terapie

Speciální péče by se měla věnovat rodinám pacienta s demencí, kteří mnohdy zapomínají na svůj psychický stav. Míra stresu u pečovatelů je značná, mohou pociťovat selhání ve své roli. Pod mírou této frustrace a obtížné komunikace s pacienty s demencí může narůstat agrese a jiné neuropsychiatrické projevy ze strany pacienta. Přítomnost těchto projevů u pacienta (poruchy nálady a emotivity, poruchy chování), má dopad na prožívání pečovatelů a mohou se tak v péči o své blízké cítit bezmocní. V této fázi nabízíme pečovatelům terapeutickou podporu od psychologa.

Klíčovou roli zde má porozumění syndromu demence. Pokud pečující porozumí, že změny chování i různé neobvyklé a neočekávané reakce jsou důsledkem onemocnění, a že se nejedná o „schválnosti“, jak je často popisují, je pro ně snazší adekvátně reagovat. Dále je potřebné zdůraznění důležitosti jejich role, a to i v situacích, kdy oni sami mají pocit, že péči ne zcela dobře zvládají. Možnost dalších konzultací, a to například i v krizových situacích, je důležitým faktorem, který usnadňuje péči a oddaluje institucionalizaci.

Kromě pečovatelské podpory by měla psychologická pomoc zahrnovat komunikační přístupy k pacientům s demencí. Doporučení pro vhodnou komunikaci shrnuje tabulka 1.

V péči o pacienty s demencí se využívají různé psychoterapeutické metody poskytované v zařízeních pro seniory, stacionářích ale i v domácím prostředí. Následně popsané formy psychosociální intervence dopomáhají k redukci depresivního prožívání, úzkosti, snižují apatii a pomáhají k začlenění do sociální skupiny.

Tab. 1. Doporučené strategie komunikace (upraveno dle Small et Gutman, 2002)

Doporučené strategie komunikace
1. užití jednoduchých krátkých vět během rozhovoru
2. pomalejší tempo řeči
3. pouze jedna otázka nebo podání instrukce v čase
4. přistupovat v komunikaci pomaleji
5. eliminace distraktorů v prostředí
6. vyhýbání se vyrušení jinými osobami a poskytnutí dostatečného času na konverzaci
7. uzavřené otázky využívat častěji než otevřené
8. využití popisných způsobů komunikace
9. doslovné opakování
10. využití parafrázování

Arteterapie

Arteterapie je Britskou asociací uměleckých terapeutů definována jako forma psychoterapie, která využívá umělecká média jako primární prostředek komunikace. V užším pojetí vnímáme arteterapii jako terapii uměním, ta se ale neomezuje pouze na vytváření maleb a kreseb, ale i na modelování, keramiku a sochařství. Cílem arteterapie je umožnit pacientovi růst v osobní rovině (posílení vědomí vlastní hodnoty) pomocí uměleckých materiálů v bezpečném a usnadňujícím prostředí (Desmukh et al., 2018).

Obecně se arteterapie považuje za účinnou intervenci na zvládnutí manifestace projevů demence u pacientů, může dopomoci zpomalit kognitivní progresi (stimulování krátkodobé paměti a soustředěnosti, trénování jemné motoriky) a dopomáhá lépe zvládat náročné změny v životě pacienta a zlepšovat jejich kvalitu. Je to způsob, kde mohou pa-



cienti komunikovat své pocity a myšlenky (prostřednictvím zakreslování vzpomínek, vytváření koláží, modelování), což vede k redukci nežádoucího chování. Je vhodná pro pacienty od mírné kognitivní poruchy až po syndrom demence s přihlédnutím na stupeň postižení. Nezastupitelné místo může mít u pacientů s narušenou schopností komunikace.

Arteterapie zahrnuje tvůrčí procesy, podporuje kognitivní, motorické a emocionální dovednosti. Slouží jako nonverbální expresivní prostředek, čímž nabízí vhled „do vnitřního světa“ pacienta (Desmukh et al., 2018). Tato stimulační terapie může být místem, kde je pacient odměňován, kde interaguje a navazuje vztahy. Pečovatel v ní může najít společnou pozitivní zkušenost a sociální začlenění rodin pacientů s demencí (Camic et al., 2016). Důkazy o účinnosti arteterapie jsou limitované, proto tuto terapii radíme spíše mezi terapii péče (Desmukh et al., 2018). Některé studie poukazují na majoritní přínos arteterapie ve snížení depresivního prožívání a úzkosti (Mahedran et al., 2017).

Muzikoterapie

Muzikoterapie je terapie, ve které se aplikuje hudba nebo hudební prvky (melodie, rytmus, harmonie, zvuk) prostřednictvím terapeuta na podporu a stimulaci kognitivních, emočních a sociálních potřeb. Rozlišujeme ji na aktivní (pacienti hrají na hudebních nástrojích nebo zpívají) a pasivní (poslouchání hudby) (Chatterton et al., 2010).

Vzhledem k tomuto rozdělení je terapie vhodná pro všechny pacienty s demencí, avšak její typ by měl být v souladu se stupněm kognitivního postižení (např. u těžké demence pasivní poslouchání hudby). Důležitým aspektem úspěšné terapie je také výběr hudby ve smyslu rytmické kvality a kompozice. Je výhodné využívat hudbu, která je pro pacienty známá, jelikož tak dochází ke znovuvybavení vzpomínek.

Terapie hudbou snižuje neklid, redukuje úzkost, zlepšuje reakce na rodinu, v aktivním provedení zlepšuje koordinaci motorických funkcí a má dopad na celkové chování pacientů. Díky muzikoterapii jsou pacienti s demencí znovu začleněni do společenského světa, v terapii rozeznávají a vybavují si různé interprety a skladby z jejich mládí (Matthews, 2015). Terapie patří mezi evidence based terapie (Abraha et al., 2017).

Reminiscenční terapie

Reminiscenční terapie je terapeutická intervence probíhající formou rozhovoru, ve kterém se zaměřujeme na vzpomínky pacientů, na jejich minulé zkušenosti a prožitky ze života. Terapie probíhá individuální nebo skupinovou formou, za účasti ostatních členů rodiny nebo bez (Abraha et al., 2017).

Vychází z faktu, že starší vzpomínky jsou trvalejší než nedávné, proto je tato forma terapie vhodná u pacientů s mírnou kognitivní poruchou až lehkou demencí. Pacienti, kteří si nevybaví krátkodobé vzpomínky, mohou u této terapie zažít pocit jistoty (Camisulli et al., 2016). V pokročilé fázi demence může tato terapie vést k uklidnění (např. při prohlížení fotografií z dětství). Reminiscenční terapii zařazujeme mezi tzv. evidence based terapie (Duan et al., 2018).

V samotné terapeutické intervenci využíváme materiály jako fotografie, knihy, staré noviny a pro pacienty známé předměty z minulosti. Kromě volně plynoucího rozhovoru můžeme využívat techniky jako např. kniha života nebo kufřík vzpomínek, obsahující různé předměty – vzpomínky, které je provázely po celý život. U tvorby si pacienti samostatně vybírají obrázky (fotografie), rekvizity, slova, které chtějí použít. Rodina nebo pečovatelé mohou pacientovi dopomáhat a u této činnosti si společně zavzpomínat.



Tyto techniky slouží jako reflexe vlastní identity a pro osoby se zhoršující se pamětí jsou nápomocné pro zachování kontinuity a integrity osobnosti. Cílem reminiscenční terapie je znovuvybavení a upevnění vzpomínek z autobiografické paměti, které pacientům pomáhají také k ukotvení v realitě (Testad et al., 2014).

Kognitivní trénink a rehabilitace

Kognitivní rehabilitace a kognitivní trénink jsou metody, jejímž cílem je zlepšování a stabilizace kognitivních funkcí. Kognitivní trénink je zaměřen na řízenou praxi sadou úkolů, které odrážejí konkrétní kognitivní funkce, jako je paměť, pozornost, zrakově prostorové funkce nebo schopnost řešení problémů. Trénink je vhodný zejména pro pacienty s mírnou kognitivní poruchou. V současnosti je však účinek kognitivního tréninku sporný, dosavadní studie poukazují na malý nebo středně pozitivní účinek s potřebou dalšího zkoumání v této oblasti (Fuchs et al., 2019).

V kognitivní rehabilitaci se zaměřujeme na identifikaci a řešení individuálních potřeb a cílů každého pacienta pomocí různých kompenzačních pomůcek.

Kromě výše zmíněných se v psychosociální intervenci u pacientů s demencí využívá také „pet terapie“ (terapie pomocí zvířat), validační terapie (důraz se klade na naslouchání, empatii, pracuje se s původním tématem pacienta), stimulační a aktivizační metody (Scales et al., 2018). Dále využíváme behaviorální terapii (zaměřena na učení dovedností pečovatelů k identifikaci příjemných činností a smysluplných aktivit pro pacienty s demencí), intervence k zachování fyzické síly a mobility (akcentace pohybu) (Logsdon et al., 2007).

Druhý pilíř: Farmakoterapie demencí – ovlivnění kognitivních manifestací a průběhu nemoci

K přímému ovlivnění projevů demence a zpomalení průběhu onemocnění se používají u AN a některých dalších neurodegenerací (např. Parkinsonova nemoc s demencí nebo nemoc s Lewyho tělísky) symptomatické léky ze skupiny kognitiv. Slibnou vyhlídkou je imunizační léčba, která zatím ale ještě není dostupná v klinické praxi. Samostatnou kapitolou jsou léky používané k ovlivnění neuropsychiatrických příznaků u demence (viz třetí pilíř).

Kognitiva

Do této skupiny léků řadíme **inhibitory acetylcholinesterázy** – IChE (donepezil, rivastigmin a galantamin) a **memantin** (nekompetitivní antagonist glutamátového N-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru). Metaanalýzy potvrdily pozitivní dopad dlouhodobého podávání těchto léků u AN ve srovnání s placebem. Účinnost stoupá s dávkou, proto by měla vždy být podávána nejvyšší ještě dobře snášená dávka (Hort, 2011).

IChE jsou účinná nejen v časných fázích (působí na paměť a kognitivní výkon), ale i v rozvinutém stadiu AN (ovlivňují míru soběstačnosti a tlumí přidružené neuropsychiatrické projevy). Memantin je indikován pro střední až pokročilou fázi AN; není přesvědčivě prokázáno, zda pomáhá i v počínajícím stadiu onemocnění (Hort, 2011).

V ČR jsou kognitiva hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění u AN (rivastigmin i u demence při Parkinsonově nemoci), podle hodnoty Mini-Mental State Examination (MMSE): IChE v rozmezí 25 až 13 bodů včetně a memantin 19 až 6 bodů (u MMSE 19–18 bodů jen při intoleranci IChE), při stabilním vývoji na léčbě (pokles MMSE nejvýše o 2



body při pravidelných tříměsíčních kontrolách) (Prokopová, 2018). Léky předepisuje neurolog, psychiatr nebo geriatr (od roku 2020 může IChE předepisovat i praktický lékař).

Nemáme k dispozici spolehlivá data, která by umožňovala vzájemně mezi sebou porovnávat jednotlivé IChE (ať už se jedná o účinnost, snášenlivost nebo subtyp demence – např. „čistá“ AN versus smíšená demence, časnější versus pokročilejší stadium demence). Nelze tedy jednoznačně doporučit, kterému preparátu dát přednost u kterých pacientů, a v praxi je tedy vhodné vycházet spíše z klinické zkušenosti.

Mezi hlavní nežádoucí účinky IChE patří gastrointestinální projevy (nauzea, zvracení, průjemy), svalové křeče a/nebo parestezie dolních končetin a poruchy srdečního rytmu, především bradykardie. Někteří autoři doporučují před nasazením IChE vyšetřit EKG a dbát zvýšené opatrnosti, zejména pokud pacienti užívají betablokátor. V případě trávicích potíží při užívání tabletových forem IChE lze podat rivastigmin v náplasti.

Vysazení kognitiv je vhodné zvážit, pokud nežádoucí účinky převažují nad přínosem léčby; pokud se na léčbě rychle horší kognice a soběstačnost; pokud nelze zajistit dostatečnou compliance (pacient odmítá léky užívat, pečovateli se nedaří dohlédnout na pravidelné užívání léků); nebo pokud má pacient vážné komorbidity nebo špatný celkový stav, který negativně ovlivňuje prognózu (např. terminální fáze demence, diseminovaný karcinom).

Další léky

Mírný efekt prokázal vitamin E a extrakt ginkgo biloba (EGb 761) a vitamin E, ale jejich přínos je výrazně nižší než u kognitiv. Jako naprosto neúčinné se ukázaly vasoaktivní léky, selegilin, cerebrolysin i piracetam (Mayeux et Sano, 1999). V případě přidružených motorických projevů

(např. parkinsonismus) je vhodná léčba i těchto příznaků (levodopa, apod.) v závislosti na intenzitě projevů a celkovém stavu pacienta.

Nové farmakoterapeutické možnosti a imunoterapie

V současné době stále nemáme k dispozici kauzální léčbu AN a dalších demencí, navíc od schválení memantinu Evropskou lékovou agenturou (EMA) v roce 2002 se i přes velké množství různých lékových studií neobjevil na trhu nový symptomatický lék, který by se svou účinností blížil kognitivům. Klinický výzkum se orientuje na vývoj terapie u AN s cílem ovlivnit depozita beta amyloidu a tau proteinu a u frontotemporálních lobárních degenerací cílí na tau depozita.

Ovlivnění metabolismu beta amyloidu se testuje v několika krocích: inhibice sekretáz (enzymy štěpící amyloidový prekurzorový protein); aktivní a pasivní imunizace (odstranění již existujících depozit beta amyloidu); snížení agregace beta amyloidu a podpora odstranění rozpustného beta amyloidu z plazmy. Nové terapeutické postupy zaměřené na prevenci rozvoje patologie tau proteinu a jejich důsledků zahrnují: prevenci fosforylace tau proteinu; stabilizaci mikrotubulů; prevenci tau oligomerizace a podporu tau degradace; a především imunoterapii zaměřenou na tau protein (Storey, 2019).

Nejslibnější aktuální výsledky nabízí imunoterapie u AN: především pasivní imunoterapie nespecifická (intravenózně podávané imunoglobuliny, IVIg) a specifická (monoklonální protilátky proti rozpustným formám beta amyloidu se nejvíce blíží možnému využití v klinické praxi – procesem schvalování americké FDA (Food and Drug Administration) prochází aducanumab a očekává se brzké zahájení schvalovacího řízení pro gantenerumab (Schneider, 2020; Tolar et al., 2020). Slibné vyhlídky má aktivní



imunizace (vývoj první beta amyloidové vakcíny AN1792 vypadal velmi nadějně, ale byl ukončen ve fázi IIa roku 2002 pro rozvoj závažné meningoencefalitidy u 6 % pacientů (Bayer et al., 2005); aktivní vakcíny proti beta amyloidu druhé generace s jinými hapteny a zlepšeným bezpečnostním profilem a některé vakcíny ovlivňující ukládání tau proteinu procházejí klinickým zkoušením fáze II).

Třetí pilíř: Léčba neuropsychiatrických projevů

BPSD jsou u demencí velmi časté (např. u AN se v průběhu onemocnění mohou objevit až v 80–90 %), jejich spektrum je bohaté, zahrnují úzkostné stavy, deprese, halucinace, deliria, agitovanost nebo naopak apatii, bludné produkce a řadu dalších.

Terapeutické ovlivnění využívá vedle psychosociálních intervencí i různá psychofarmaka (Uhrová et Roth, 2020). Je však třeba dodat, že metodou první volby jsou právě psychosociální intervence. Teprve po vyčerpání těchto možností a v situacích, kdy neuropsychiatrické projevy představují výrazný dyskomfort pro pacienta (eventuálně pečujícího rodinného příslušníka), zvažujeme farmakoterapii. Přistupujeme k ní však s vědomím, že se jedná o „ultimum refugium“, o postup, který je velmi problematický, protože nemáme k dispozici léky dostatečně účinné s dobře tolerovatelnými nežádoucími účinky. Nejsou jimi ani antipsychotika 2. generace, z nichž navíc většinu používáme tzv. off-label. Používáme je proto, že dosud nemají lepší alternativu.

Při jinak nezvládnutelném neklidu, agitovanosti nebo agresivitě jsou vhodná antipsychotika 2. generace (tiaprid, risperidon, olanzapin, kvetiapin). U dlouhodobého podávání antipsychotik je ovšem vyšší riziko kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění. Volíme strategii „**start low go slow**“ tedy postupně titrujeme menší dávky do dosažení efektu. Po

týdnech (nejdéle 6 týdnů) terapii revidujeme a pokud možno tyto léky vysazujeme. Při přetrvávání závažných poruch chování nebo intoleranci antipsychotik jsou lékem volby antiepileptika (většinou valproát) nebo benzodiazepin (např. clonazepam), které ale mohou zhoršovat kognitivní funkce a vést ke zmatenosti, hypotenzi nebo poruchám chůze (Uhrová et Roth, 2020).

Při farmakoterapii depresivních projevů a iritability jsou vhodná antidepressiva, jako první volbu lze nasadit inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), při nespavosti a nočním neklidu může být přínosný trazodon nebo mirtazapin (Uhrová et Roth, 2020).

Pokud převažuje apatie a abulie, lze zkusit ovlivnit noradrenergický systém (venlafaxin v dávkách 150 mg denně a vyšších, nebo metylfenidát) (van Dyck et al., 2020).

U behaviorální varianty frontotemporální demence (bvFTD), která je provázena častým a typickým výskytem neuropsychiatrických projevů, byl prokázán úbytek především serotonergních, méně pak i noradrenergických a dopaminergních neuronů. IChE jsou neúčinné a mohou dokonce zhoršovat některé symptomy (zejména neklid a agitovanost) (Mendez et al., 2007); memantin může být přínosný (Boxer et al., 2013). V případě diferenciálně-diagnostických rozpaků mezi bvFTD a frontální variantou AN je nicméně vhodné nasazení IChE při sledování efektu a případných nežádoucích účinků (Rusina et al., 2021). Menší randomizovaná studie prokázala účinnost trazodonu (300 mg/den) na různé behaviorální projevy bvFTD (Lebert et al., 2004). Efekt mohou mít i antidepressiva ze skupiny SSRI, nejčastěji se používá sertralin, citalopram nebo escitalopram (především na hyperoralitu a kompulzivní projevy) (Vališ et al., 2020).



Čtvrtý pilíř: Paliativní terapie

Časná paliativní péče je součástí prvního pilíře léčby, psychosociálních intervencí (viz výše). Vzhledem k nezvratné a stálé progresi postižení u neurodegenerací je důležité věnovat pozornost péči o pacienty v terminální fázi demence, různým aspektům paliativní péče a zajištění důstojného konce života. Problematice **paliativní péče v pokročilém stadiu demence** se detailněji věnují dva recentní příspěvky v Neurologii pro praxi (Rusina et al., 2011; Rusina et Špeciánová, 2020).

Závěr

Léčba demencí se odlišuje od terapie jiných neurologických onemocnění ve dvou podstatných skutečnostech. Účinnost symptomatické

a podpůrné terapie (kognitiv) vede v případě pozitivní odezvy na léčbu ke zpomalení progresu nemoci, ale nelze očekávat výraznější zlepšení klinických projevů onemocnění. Důležitou součástí péče o pacienta s demencí je i léčba případných přidružených neuropsychiatrických projevů.

Demence nepostihuje pouze pacienta samotného, ale dochází ke zvýšené zátěži i pečovateli – proto nestačí jen preskripce kognitiv, ale je nutná komplexní péče o celou rodinu, a to už od okamžiku stanovení diagnózy.

Podpořeno granty:

AZV NV18-09-00587 a NV 18-01-00399.

LITERATURA

1. Abraha I, Rimland JM, Trotta FM, Dell'Aquila G, Cruz-Jentoft A, Petrovic M, Gudmundsson A, Soiza R, O'Mahony D, Guaita A, Cherubini A. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. *BMJ Open* 2017; 7: e012759.
2. Alzheimer's Association. Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 367–429.
3. Bayer AJ, Bullock R, Jones RW, Wilkinson D, Paterson KR, Jenkins L, Millais SB, Donoghue S. Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic Aβ42 (AN1792) in patients with AD. *Neurology* 2005; 64: 94–101.
4. Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, Mendez M, Kerwin D, Lerner A, Wu CK, Koestler M, Shapira J, Sullivan K, Klepac K, Lipowski K, Ullah J, Fields S, Kramer JH, Merrilees J, Neuhaus J, Mesulam MM, Miller BL. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 149–156.
5. Brodaty H, Donkin M. Family caregivers of people with dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11: 217–228.
6. Camic PM, Baker EL, Tischler V. Theorizing how art gallery interventions impact people with dementia and their caregivers. *Gerontologist* 2016; 56: 1033–1041.
7. Cammisuli DM, Danti S, Bosinelli F, Cipriani G. Non-pharmacological interventions for people with Alzheimer's disease: A critical review of the scientific literature from the last ten years. *Eur Ger Med* 2016; 7: 57–64.
8. Deshmukh SR, Holmes J, Cardno A. Art therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9: CD011073.
9. Duan Y, Lu L, Chen J, Wu C, Liang J, Zheng Y, Wu J, Rong P, Tang C. Psychosocial interventions for Alzheimer's disease cognitive symptoms: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Geriatr* 2018; 18: 175.
10. Fuchs A, Martyr A, Goh AM, Sabates J, Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3: CD013069.
11. Holmerova I, Balackova N, Baumanova M, Hajkova L, Hradcova D, Hyblova P, Wija P. Strategie České alzheimerovské společnosti P-PA-IA. *Geriatric a Gerontologie* 2013; 2: 158–164.
12. Hort J. Nová guidelines pro diagnostiku a léčbu Alzheimerovy choroby. *Neurol. praxi* 2011; 12: 277–281.
13. Hradcová D. Dining in long-term care for persons with dementia. Vienna: Symposium and proceedings of the 22nd Alzheimer Europe Congress 2012.



14. Hroudová J. Výzkum nových léčiv u Alzheimerovy choroby. *Psychiatr. praxi* 2017; 18: 7–10.
15. Chatterton WB, Baker F, Morgan K. The singer or the singing: who sings individually to persons with dementia and what are the effects? *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2010; 25: 641–649.
16. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 355–359.
17. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390: 2673–2734.
18. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; 396: 413–446.
19. Logsdon RG, McCurry SM, Teri L. Evidence-Based Interventions to Improve Quality of Life for Individuals with Dementia. *Alzh care today* 2007; 8: 309–318.
20. Mahendran R, Gandhi M, Moorakonda RB, Wong J, Kanchi MM, Fam J, Rawtaer I, Kumar AP, Feng L, Kua EH. Art therapy is associated with sustained improvement in cognitive function in the elderly with mild neurocognitive disorder: findings from a pilot randomized controlled trial for art therapy and music reminiscence activity versus usual care. *Trials* 2018; 19: 615.
21. Matthews S. Dementia and the Power of Music Therapy. *Bioethics* 2015; 29: 573–579.
22. Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1670–1779.
23. McDermott O, Charlesworth G, Hogervorst E, Stoner C, Moniz-Cook E, Spector A, Orrell M. Psychosocial interventions for people with dementia: a synthesis of systematic reviews. *Aging Ment Health* 2019; 23: 393–403.
24. Mendez MF, Shapira JS, McMurtry A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 5: 84–87.
25. Rusina R, Rusinová K, Holmerová I, Šimek J. Léčba pokročilé demence – paliativní přístup. *Neurol. praxi* 2010; 11: 16–19.
26. Rusina R, Špeciánová Š. Paliativní aspekty u pokročilé demence. *Neurol. praxi* 2020; 21: 100–102.
27. Rusina R, Matěj R, Cséfalvay Zs, Keller J, Franková V, Vyhnálek M. Frontotemporální demence. *Cesk Slov Neurol N* 2021; 84(117): 9–29.
28. Scales K, Zimmerman S, Miller SJ. Evidence-Based Nonpharmacological Practices to Address Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Gerontologist* 2018; 58(Suppl 1): S88–S102.
29. Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2020; 19: 111–112.
30. Small JA, Gutman G. Recommended and reported use of communication strategies in alzheimer caregiving. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 270–278.
31. Storey R. Pokroky ve vývoji nových léčiv pro Alzheimerovu chorobu a méně časté demence. In Rusina R, Matěj R. et al. *Neurodegenerativní onemocnění, 2. přepracované a doplněné vydání, Mladá fronta Praha, 2019; 367–373.*
32. Testad I, Corbett A, Aarsland D, Lexow KO, Fossey J, Woods B, Ballard C. The value of personalized psychosocial interventions to address behavioral and psychological symptoms in people with dementia living in care home settings: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2014; 26: 1083–1098.
33. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801 – the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther* 2020; 12: 95.
34. Uhrová T, Roth J. a kol. *Neuropsychiatrie. Maxdorf Praha, 2020: 976.*
35. Vališ M, Masopust J, Pavelek Z. Farmakoterapie nealzheimerovských typů demencí. *Neurol. praxi* 2020; 21: 41–45.
36. van Dyck CH, Arnsten AFT, Padala PR, Brawman-Mintzer O, Lerner AJ, Porsteinsson AsP, Scherer RW, Levey AI, Herrmann N, Jamil N, Mintzer JE, Lanctôt KL, Rosenberg PB. Neurobiologic Rationale for Treatment of Apathy in Alzheimer's Disease with Methylphenidate. *Am J Geriatr Psychiatry. Am J Geriatr Psychiatry* 2021; 29: 51–62.
37. Volicer L. *End-of-life Care for People with Dementia in Assisted Living and Nursing Homes. Tampa: Alzheimer's Association; 2005.*