

POSTMARKETINGOVÉ SLEDOVÁNÍ ÚČINNOSTI TABLETOVÉ A KAPKOVÉ FORMY TIAPRIDU V LÉČBĚ AGITOVANOSTI A NEKLIDU VE STÁŘÍ

prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.

Geriatrická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a VFN
Subkatedra gerontologie a geriatrie IPVZ Praha

Stárnutí populace zvyšuje počty geriatrických pacientů vyhledávajících zdravotnickou péči. Jedním z dosud málo diagnostikovaných a nedostatečně léčených problémů vyššího věku jsou poruchy chování, které mají v této věkové skupině multifaktoriální etiologii. V práci je podán přehled současných farmakoterapeutických přístupů u poruch chování ve stáří (neklid, agitovanost, agresivita, zmatenost). Jsou prezentovány výsledky postmarketingového sledování účinnosti a bezpečnosti tabletové a kapkové formy tiapridu u souboru 1 540 pacientů s akutně vzniklou poruchou chování. Výsledky naznačují dobrou a vzájemně srovnatelnou terapeutickou účinnost obou forem tiapridu. Po 14 dnech léčby poklesla intenzita symptomů behaviorální poruchy o 50% a klinicky významného zlepšení bylo dosaženo u 89% léčených nemocných. Výskyt nežádoucích účinků byl nízký a odpovídá výskytu při podávání placeba v publikovaných klinických studiích s tiapridem.

Poruchy chování ve vyšším věku

Poruchy chování postihují 5–10% seniorů nad 65 let a jejich incidence a prevalence narůstá s věkem. V klinické praxi se s nimi nejčastěji setkáváme u gerontopsychiatrických nemocných, u starších pacientů akutně přijímaných do nemocnice a v průběhu hospitalizace a v zařízeních následné péče (6, 14).

Stárnutí bývá pravidelně doprovázeno somatickými chorobami, gnostickými poruchami a sensorickými defekty, které spolu se změnou sociálního postavení a ztrátou životních jistot predisponují staršího člověka ke změněnému, neobvyklému či sociálně nepřijatelnému chování. I když hranice mezi normou a patologií je velmi křehká, stávají se poruchy chování problémem jestliže:

- brání sociálnímu zařazení seniora a vyčleňují ho ze společenských aktivit a vazeb
- ohrožují nemocného nebo jeho okolí (fyzická či verbální agrese, bloudění nebo útoky, pády a úrazy, odmítání léčby nebo péče, zanedbávání hygieny)
- vyžadují stálý sociální dohled či péči, vedou k vyčerpání pečovatелů nebo jsou neúnosné pro soužití s nemocným.

Mezi nejčastější příčiny poruch chování patří organické duševní poruchy především demence, psychózy, afektivní poruchy a organické poruchy osobnosti. U demencí jsou typickým projevem nemoci a označují se jako „behaviorální a psychologické symptomy u demence“ (BPSD). V nepsychiatrické praxi se velmi často setkáváme s delirantními stavy podmíněnými akutním onemocněním (např. akutní infekce, dehydratace, akutní retence moči, pooperační stav, hypoxemie). K poruchám chování mohou vést též chronická onemocnění (např. chronická bolest) ale i psychogenní příčiny (např. poruchy adaptace na změnu prostředí, úmrtí blízké osoby, nedobré interpersonální vztahy, pocity nepotřebnosti atd.).

Současné možnosti léčby agitovanosti

Přestože léčba poruchy chování by měla být kauzální a zaměřená na vyvolávající příčinu, je často třeba zahájit

symptomatickou léčbu, která zajistí bezpečnost nemocného a umožní jeho ošetřování. V léčbě poruch chování doprovázených neklidem, zmateností, agresivitou a hyperaktivitou nebo psychotickými projevy (halucinace, bludy) jsou dnes u geriatrických pacientů doporučována neuroleptika (9, 11). Zvláště u seniorů s chronickou polymorbiditou a častou polypragmazií se léky volby stala atypická (tiaprid, risperidon, olanzapin) popřípadě incizivní neuroleptika (melperon), u nichž je výskyt nežádoucích účinků (NÚ) typu „drug-disease“ a „drug-drug“ interakci minimalizován (2, 7, 11, 12). Klasická neuroleptika (fenothiaziny, thioxanteny) vzhledem k nežádoucím účinkům vyplývajícím z neselektivního působení na dopaminový alfa1 adrenergní, histaminové a muskarinové receptory (extrapyramidové symptomy, ortostatická hypotenze, poruchy srdečního rytmu, sedace až somnolence, horšení kognitivních funkcí, retence moči) nejsou proto u starších nemocných vhodná. Dobré zkušenosti u organicky podmíněných poruch chování jsou s melperonem ze skupiny butyrofenonů, u obtížně zvládnutelných poruch se osvědčuje haloperidol, který je však zatížen zvýšeným rizikem extrapyramidových NÚ (9, 11).

Jedním z novějších farmak užívaných v této indikaci je tiaprid (8, 14). Chemicky jde o substituovaný derivát benzamidu, který působí selektivní blokádu dopaminových receptorů D₂ a D₃ především v mezolimbické a mezkortikální oblasti. Nepůsobí na oblast nigrostriatální ani na jiné receptory. Z toho vyplývá velmi dobrá tolerance s nízkým výskytem závažnějších NÚ, především extrapyramidových. V běžných dávkách nedochází k útlumu motoriky ani k sedaci. V experimentu na zvířecích modelech byl prokázán i anxiolytický a analgetický účinek (8, 10). Účinnost tiapridu u poruch chování byla prokázána v několika studiích. Ve starších dvojité slepých studiích byla popsána vyšší účinnost tiapridu v dávkách 100–400 mg denně ve srovnání s placebem, chlorpromazinem, lorazepamem v léčbě agitovanosti u starších nemocných s demencí a cerebrovaskulárními poruchami (přehled 10). Ve dvou novějších studiích byla prokázána srovnatelná účinnost tiapridu, melperonu (5) a haloperidolu (1). Všechna tři

farmaka byla účinnější než placebo. Z hlediska bezpečnosti byl výskyt nežádoucích účinků po tiapridu srovnatelný s placebem.

Hodnocení účinnosti léčby

Pro hodnocení účinnosti léčby v klinických studiích se používá objektivních, validizovaných testovacích škál. U starších nemocných v ústavní péči jsou to například NOSGER (Škála hodnocení geriatrických pacientů zdravotní sestrou, Nurses Observationl Scale for Geriatric Patients), u ambulantních nemocných se osvědčila u demenčních nemocných škála BEHAVE-AD a NPI (Neuropsychiatrické hodnocení, Neuropsychiatric Inventory). (pro přehled 3, 6).

U stavů neklidu a delirií se používá škála BARS (Brief Agitation Rating Scale) (4), která zahrnuje 10 položek ve dvou clusterech hodnocených od 1 (příznak nepřítomen) do 7 bodů (maximální intenzita a frekvence příznaku):

- symptomy agitovaného chování – pokusy uhodit jiné osoby, chytání se předmětů či osob, strkání, bezcílné bloudění či přecházení, vykonávání opakovaných manýrů, neklid.
- ostatní projevy – vykřikování, opakování vět či otázek, vydávání zvláštních zvuků, opakované stížnosti.

Tyto a další standardizované škály jsou vhodné nejen pro klinické studie, ale uplatnění nacházejí i v běžné klinické praxi. Umožní objektivní zhodnocení přítomnosti, intenzity a závažnosti symptomů, sledování jejich vývoje v čase a zlepšují diagnostický proces. Jsou součástí dokumentace pacienta, jsou využívány jako podklady pro výkaznictví zdravotním pojišťovnam. Zlepšují i komunikaci mezi zdravotníky a napomáhají spolupráci mezi členy ošetřujícího týmu a rodinou nemocného.

Výsledky postmarketingového sledování účinnosti tiapridu v ČR

V ČR proběhly v posledních letech dvě prospektivní, otevřené, multicentrické klinické studie hodnotící bezpečnost a účinnost tiapridu (Tiapridal® tbl. a gtt) u geriatrických nemocných s poruchou chování (13, 15). Do klinického sledování bylo zařazeno celkem 1 514 pacientů s akutně vzniklou poruchou chování (agitované, agresivní chování, psychomotorický neklid) s trváním nejvýše 48 hodin před zahájením léčby. Intenzita symptomů: 6 a více bodů alespoň v jedné z položek „agitované chování“ a 3 a více bodů v jedné z položek „ostatní projevy“ ve škále BARS. Byla vyžadována schopnost dodržovat léčebný režim a ústní informovaný souhlas. Nebyla povolena současná léčba jinými psychofarmaky s výjimkou hypnotik 3. generace (zopiclon, zolpidem), podávání ostatních léků nebylo omezeno. Byli zařazováni ambulantní pacienti v péči praktického lékaře (gtt) a nemocní hospitalizovaní na geriatrickém oddělení nebo v léčebně pro dlouhodobě nemocné (tbl. a gtt).

Charakteristika souboru

Charakteristika obou souborů léčených pacientů je uvedena v tabulce 1. Významné jsou:

- vysoký věk pacientů – průměrný věk více než 80 let
- převaha žen odpovídající demografickému složení populace uvedeného věku
- vysoký výskyt přidružených onemocnění (alespoň jedna diagnóza u 98 % respektive 92 % nemocných)
- současné užívání dalších léků.

Ze somatických onemocnění se nejčastěji vyskytla kardiovaskulární onemocnění, cévní mozková příhoda, diabetes mellitus a muskuloskeletální onemocnění. Věkovému složení a komorbiditě odpovídá i současně užívaná medikace. Pouze 12,3 % (tbl) a 3,5 % (gtt) nemocných neužívalo další medikaci. Nejčastěji užívanými léky byla kyselina acetylsalicylová, digoxin, pentoxyphyllin, etophyllin, nitráty, diuretika antihypertenziva a nesteroidní antirevmatika.

Účinnost léčby

Tiaprid byl podáván v doporučené dávce 300 mg rozděleně ve 3 dávkách tj. 3× denně 1 tbl. nebo 3× denně 20 kapek. Dávku i celkovou délku léčby indikoval ošetřující lékař v závislosti na stavu pacienta. V rámci klinického hodnocení byli pacienti sledováni po dobu 14 dnů od zahájení léčby a byly hodnoceny symptomy po 2, 7 a 14 dnech léčby. V průběhu léčby byla dávka zvýšena nad 300 mg denně u 3,8 % (tbl) a 3,2 % (gtt) pacientů. Snížení dávky indikoval ošetřující lékař u 14,3 % (tbl) a 7,8 % (gtt) nemocných (tabulka 1).

Po zahájení léčby tiapridem došlo již od druhého dne léčby ke statisticky významnému poklesu intenzity symptomů poruchy chování (BARS škála) o 15 % po dvou dnech léčby. Po

Tabulka 1. Charakteristiky souborů nemocných na počátku léčby

	Tiaprid (tablety)	Tiaprid (kapky)
počet pacientů	485	1029
počet center (počet pacientů)	51 (4–14)	218 (1–10)
Dávka tiapridu		
300 mg/d	81,9 %	89,0 %
< 300 mg/d	14,3	7,8 %
> 300 mg/d	3,8 %	3,2 %
předčasně ukončeno	4,8 %	4,7 %
pro nedostatečný efekt	2,5 %	0,8 %
pro nežádoucí účinky	0	1,2 %
Pohlaví*		
muži	27,4 %	31,3 %
ženy	72,6 %	67,5 %
Věk*		
průměrný věk	81,6 ± 7,6	81,0 ± 7,5
< 74	18,9 %	20,4 %
75–84	39,0 %	40,0 %
≥85	42,1 %	39,3 %
Přidružené nemoci		
žádné	1,2 %	8,0 %
psychiatrická diagnóza	21,0 %	13,7 %
somatická diagnóza	77,8 %	78,3 %
bez přidružené léčby	12,3 %	3,5 %

(*) Pohlaví neudáno u 1,2 %, věk neudán u 0,3 %

jednom týdnu léčby intenzita symptomů poklesla o více než 30 % a po 2 týdnech o 50 % u obou lékových forem (graf 1). Ve všech sledovaných skupinách byl pokles symptomů statisticky významný na 0,1% hladině významnosti. Pokles byl patrný jak u symptomů agitovaného chování tak u ostatních symptomů. Účinnost tiapridu byla shodná u všech věkových skupin, nebyly rozdíly v účinnosti tiapridu u mužů a žen. Naše výsledky odpovídají zkušenostem ze zahraničních studií, kde např. pokles symptomů iritability a agresivity u nemocných s demencí po 3 týdnech léčby tiapridem dosáhl 35 % (1).

Závažnost onemocnění v průběhu léčby, celkové zlepšení a terapeutický efekt vyjádřené škálou „Globální klinický dojem“ vykazovaly ve všech hodnocených položkách trvalé zlepšování, které bylo u všech sledování statisticky významné. Pro praxi je důležité, že klinicky významného (mírného až značného) zlepšení bylo dosaženo již po 48 hodinách léčby u 57,4 % (tbl) a 55, 5 % (gtt) nemocných a procento v průběhu léčby dále stoupalo (graf 2).

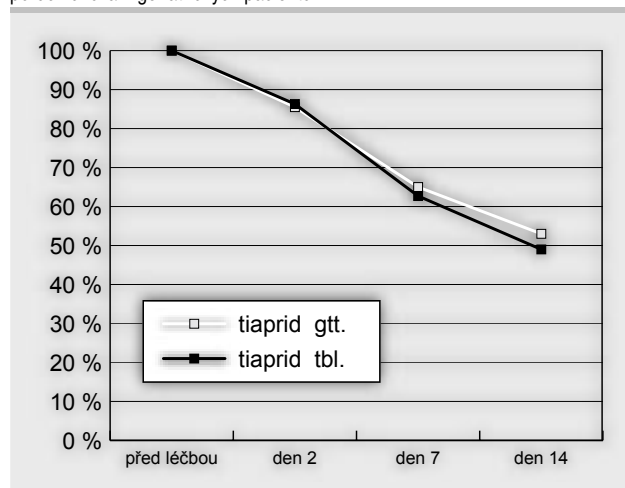
Tolerabilita a bezpečnost tiapridu

V našem souboru jsme potvrdili výbornou snášenlivost obou lékových forem tiapridu. V průběhu léčby se vyskytlo celkem 130 nežádoucích účinků u 93 (6,1 %) pacientů. To je zcela v souladu se souhrnnými výsledky zahraničních studií (6,7 % pacientů s nežádoucím účinkem ze 3 850 léčených nemocných) (10). Nejčastěji se vyskytly NÚ se symptomy CNS (somnolence, apatie, vertigo, ložisková symptomatologie, závrať), kardiovaskulární (hypertenze, hypotenze, synkopa, poruchy rytmu, srdeční selhání, dušnost), infekční komplikace a gastrointestinální (GIT) symptomy u léčených (nauzea, dyspepsie, průjem, 1× GIT krvácení). Podrobný přehled NÚ u souboru léčených tiapridem gtt je uveden v tabulce 2. Se stoupajícím věkem léčených se mírně zvyšuje i výskyt NÚ. Nejrizikovější skupinou jsou nemocní nad 85 let s výskytem NÚ u 10,4 % léčených.

Závěry pro praxi

Na základě našich i zahraničních výsledků je možné shrnout:

Graf 1. Účinnost tabletové a kapkové formy tiapridu na intenzitu symptomů u poruch chování geriatrických pacientů

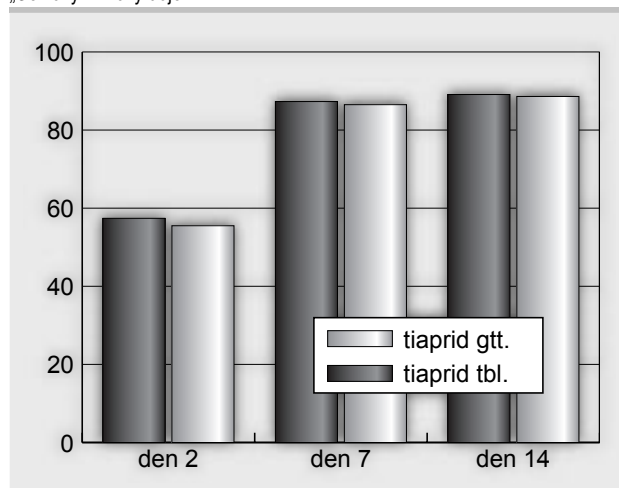


Tabulka 2. Výskyt nežádoucích účinků při léčbě tiapridem (kapky) v souboru 1 029 pacientů

Nežádoucí účinky	Výskyt (% léčených)
somnolence	3,4 %
apatie	2,4 %
jiné neurologické symptomy (amnézie, extrapyramidový syndrom, cerebrovaskulární příhoda, vertigo, porucha chůze)	1,1 %
kardiovaskulární (arytmie, synkopa, hyper-/hypotenze, dušnost, srdeční selhání, tromboflebitida)	1,6 %
infekce (horečka, pneumonie, horních dýchacích cest, močových cest, herpes zoster ad.)	2,3 %
zažívací systém (průjem, zácpa, nauzea, dyspepsie, krvácení GIT)	0,7 %
jiné (agitovanost, agresivita, edémy, dekubit, fraktura, kloubní potíže)	0,7 %
celkem výskyt nežádoucích účinků	8,75 %

- Tiaprid (Tiapridal tbl a gtt) je účinným farmakem pro symptomatickou léčbu akutně vzniklých poruch chování ve stáří a poruch chování v rámci BPSD u demenčních nemocných. Terapeutická účinnost tiapridu je patrná jak v intenzitě a závažnosti symptomů tak v procentu nemocných, u nichž bylo dosaženo klinicky významného zlepšení. K ústupu symptomů dochází již po 48 hodinách léčby, plného efektu je dosahováno po 7–14 dnech léčby. Účinnost tabletové a kapkové formy je srovnatelná.
- Nedochází ke změně účinnosti se stoupajícím věkem. Naše studie potvrdila účinnost tiapridu v geriatrické populaci i u nemocných velmi starých (608 nemocných bylo starších 85 let), u nichž dosud validní údaje z klinických studií chybějí. Právě u těchto nemocných stoupá riziko výskytu poruch chování v rámci delirantních stavů a demence, stejně jako celkové riziko NÚ farmakoterapie.
- Tiaprid podobně jako další atypická antipsychotika má velmi příznivý bezpečnostní profil a je pacienty výborně snášena. Nežádoucí účinky nepřesahují 7 % a neliší se od jejich výskytu při podávání placeba. Při léčbě nedochází ke zhoršování kognitivních funkcí při

Graf 2. Terapeutický efekt tiapridu vyjádřený % zlepšených pacientů na škále „Celkový klinický dojem“



hodnocení škálou MMSE a výskyt extrapyramidových poruch je vzácný.

- Tiaprid doplňuje současné spektrum přípravků a je dostupný v injekční, tabletové a kapkové formě. Doporučuje se jak pro dlouhodobou léčbu (řádově měsíce například u demencí), s výhodou však lze používat ke zvládnání situačních poruch chování, poruchou chová-

ní způsobené tělesným dyskomfortem, u terminálně nemocných či v rámci delirantního stavu, které vyžadují psychofarmakologickou léčbu. V těchto indikacích je tiaprid doporučován jako lék první volby. Tiaprid nemá preskripční omezení a je uvolněn i pro lékaře bez specializace v psychiatrii.

Literatura

- Allain H, Dautzenberg PHJ, Maurer K, Schuck S, Bonhomme D, Gérard D. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology* 2000; 148: 361–366.
- Davidson M, Weiser M, Soares K. Novel antipsychotics in the treatment of psychosis and aggression associated with dementia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. Psychogeriatr* 2000; 12, Supplement 1: 271–178.
- Filip V, Sikora J, Maršálek M, Jirák R, Paclt I. Praktický manuál psychiatrických posuzovacích stupnic. Psychiatrické centrum Praha, Praha, 1997.
- Finkel SL, Lyons JS, Anderson RL. A Brief Agitation Rating Scale (BARS) for Nursing Home Elderly. *J Am Geriatrics Soc* 1993; 41(1): 50–52.
- Gutzmann H, Kuhl KP, Kanowski S, Khan-Boluki J. Measuring the efficacy of psychopharmacological treatment of psychomotoric restlessness in dementia: clinical evaluation of tiapride. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 (1): 6–11.
- Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie*, Tigis, Praha, 2002.
- Jeste DV, Lacro JP. Characteristics of an ideal drug for behavioral and psychological symptoms of dementia. *Int Psychogeriatr* 2000; 12, Suppl. 1: 213–216.
- Jirák R. Léčebné možnosti tiapridu ve farmakoterapii nekognitivních funkcí u demencí. *Remedia* 2001; 11: 215–217.
- Plevová J, Boleloucký Z. *Psychofarmakoterapie vyššího věku*. 2. vydání. Grada, Praha, 2000.
- Steele JW, Faulds D, Sorkin EM. Tiapride: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in geriatric agitation. *Drugs & Aging* 1993; 3: 460–478.
- Švestka J, Češková E, Náhunek K. *Psychofarmaka v klinické praxi*. Grada, Avicenum 1995.
- Švestka J. a kol. Risperidon v léčbě behaviorálních a psychotických příznaků u demencí – postmarketingové sledování. *Psychiatrie v tisku*.
- Topinková E. Tiaprid v léčbě poruch chování u geriatrických pacientů v dlouhodobé ústavní péči. Otevřená multicentrická studie hodnocení bezpečnosti a účinnosti. *ČS Psychiatrie* 1999; 95, (5): 288–296.
- Topinková E. Poruchy chování v geriatrických zařízeních. II. Možnosti nefarmakologické a farmakologické léčby. *Geriatrics* 1999; 5 (3–4) 89–98.
- Topinková E. Účinnost a bezpečnost tiapridu (Tiapridal gtt) v léčbě agitovanosti a neklidu ve stáří. Postmarketingové sledování. *ČS Psychiatrie*, 2002 v tisku.

KOMPLETNÍ ČLÁNKY ČASOPISŮ

The screenshot shows a web browser window displaying the website for SOLEN, a publisher of medical journals. The page is titled "LÉKAŘSKÉ SEMINÁŘE V ZAHRANIČÍ" (Medical Seminars Abroad) and is dated 09.01.2002. The page lists various seminars and articles for different medical specialties, including Internal Medicine, Pediatrics, Psychiatry, Neurology, and Urology. It also mentions a comprehensive review of the 20th International Conference on Psychogeriatrics (PHEZINTAC) and provides contact information for SOLEN s.r.o.

LÉKAŘSKÉ SEMINÁŘE V ZAHRANIČÍ