Farmakologicky navozená deliria

Nežádoucí účinky léčiv na CNS a jejich potenciál vyvolat deliria

Richard Krombholz
Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

Farmakologicky navozená deliria mohou představovat závažnou komplikaci léčby primárně nepsychiatrického onemocnění. Je známa řada léčiv, která mají schopnost sekundárně delirium vyvolat v rámci svých nežádoucích účinků. Autor v následujícím článku upozorňuje na hlavní skupiny farmak, která mají potenciál delirium vyvolat. S touto problematikou se setkávají především psychiatři, kteří se věnují konziliární službě, ale i další lékaři pečující o psychiatrické pacienty se somatickou komorbiditou. V běžné klinické praxi bývají tyto stavy neprávem na okraji diferenciálně diagnostických rozvah.

Klíčová slova: delirium, farmaka, nežádoucí účinek.

A pharmacologically induced delirium

The side effects of the drugs for the brain and their potential to cause delirium.

A pharmacologically induced delirium may represent a serious complication of the treatment of the primarilly non-psychiatric diseases. A number of drugs are known to have the ability to secondararily induced delirium within their side effects. The author in the following article highlights the main group of pharmaceuticals that have potential to cause delirium. With these problems are encountered especially the psychiatrists who are engaged in consulting services, as well as other colleagues caring for the psychiatric patients with somatic co-morbidity. In the current clinical practice these conditions, which are often induced by an improper medication, are wrongfully underrated.

Key words: delirium, pharmaceuticals (drugs), side effect.

Prakt. lékáren. 2015; 11(6): 198–202

Úvod

Delirium je definováno jako klinický syndrom, který je projevem akutní globální mozkové dysfunkce. Zpravidla se projevuje řadou psychických a behaviorálních příznaků, které vedou k potřebě psychiatrické intervence. Jedná se o zřejmě nejčastější psychiatrickou komplikaci u pacientů hospitalizovaných na somatických odděleních, ať už interních či chirurgických oborů. Jde o přechodný stav zpravidla s akutním začátkem, jehož intenzita a projevy kolísají v čase. Delirium je závažnou komplikací celkového stavu pacienta, která jej ohrožuje na životě a prognosticky jde o stav nejistý i při adekvátní léčbě a péči (1).

Incidence i prevalence deliria stoupá s věkem, který je jednoznačným důležitým rizikovým faktorem jeho rozvoje. Literárně je udáván výskyt deliria u somaticky nemocných a starších nemocných mezi 10–30 %, na gerontopsychiatrických odděleních až 50 %. Bez ohledu na etiologii delirium výrazně zhoršuje celkovou prognózu pacienta a mortalita bývá nejčastěji uváděna okolo 25 %, ale i více. Přítomnost závažnější celkové somatické nemoci prognózu významně zhoršuje. Mezi další rizikové faktory jsou kromě vyššího věku řazeny poruchy hydratace, organické postižení mozku včetně degenerativní demence, mozková traumata v anamnéze, abúzus alkoholu a jiné závislosti, chronická tělesná onemocnění, imobilizační syndrom, smyslové poruchy (zrakové a sluchové postižení), spánková deprivace a další stresující psychosociální faktory a polypragmazie (1, 2).

Etiologicky se jedná o stav multifaktoriální. Záleží i na individuální vnímavosti a vulnerabilitě organizmu a především CNS. V etiopatogenezi se uplatňuje zejména hypoxie mozku a dysbalance neurotransmiterů. Za stěžejní je považována porucha syntézy acetylcholinu, k dalším předpokládaným patogenetickým mechanizmům patří zvýšená produkce a hladina kortizolu, aktivace dopaminergního systému v CNS a zřejmě i zvýšená hladina glutamátu a některých dalších neuropeptidů v CNS, zejména ve frontálních oblastech mozkové kůry a hippokampu (3).

Vlastní příčiny vzniku deliria

Vzhledem k tomu, že delirium je nespecifická reakce mozku na různé vyvolávající příčiny, často se v klinické praxi stává, že můžeme označit takových momentů u konkrétního pacienta hned několik. Literárně je uváděno, že s vysokou mírou pravděpodobnosti můžeme vyvolávající moment najít v 80–90 % případů. U 10–15 % nemocných se nám nepodaří vyvolávající příčinu určit. V těchto případech se zpravidla jedná o adaptační deliria u starších pacientů, případně reaktivní stavy vyvolané závažným psychosociálním stresovým momentem a podobně.

Z praktického hlediska je důležitá znalost vyvolávající příčiny z toho důvodu, že máme k dispozici pouze převážně symptomatické a podpůrné terapeutické postupy, a zaměřit se v léčbě na kauzální ovlivnění příčiny je tedy nejefektivnější.

V praxi dělíme příčiny deliria do tří základních skupin (2):

1. ***Intrakraniální*** – jedná se o stavy a organické změny přímo související s CNS.
2. ***Extrakraniální*** – stavy a organické změny nejčastěji systémové, které mají schopnost sekundárně vyvolat dysfunkci CNS. Do této skupiny patří i deliria vyvolaná toxicky, kam řadíme i farmakologicky podmíněná deliria.
3. ***Primárně psychické***, které se rozvíjejí v důsledku primárně neorganických psychických poruch.

Nejdůležitější příčiny vzniku deliria uvádí tabulka 1–3.

Klinický obraz

Delirium je ve svém klinickém obraze velmi variabilní. Určité spektrum příznaků se však vyskytuje prakticky vždy.

Začátek poruchy bývá většinou akutní, rozvíjí se nejčastěji během 24 hodin, předcházet mu mohou tzv. prodromální příznaky – podrážděnost, poruchy soustředění, úzkost. Mohou být potíže s usínáním, nepříjemné „živé“ sny. Postupně nastupuje dezorientace pacienta, nejprve v čase a posléze i v ostatních kvalitách. Typické je kolísání stavu v průběhu dne, kdy

nejčastěji v dopoledních hodinách se mohou vyskytovat i tzv. „lucidní intervaly", kdy je pacient na pohled zcela bezpříznakový, naopak odpoledne a večer se příznaky prohlubují, je popisován tzv. „syndrom soumraku" (sundown syndrom). Časté je narušení cyklu spánek – bdění, a to až do obrazu úplné spánkové inverze. Rozvíjí se porucha myšlení, které se stává nesouvislým, podobně se rozvíjí i porucha řeči. Mohou se vyskytovat bludy a halucinace. Tyto bývají nekonstantní, nesystematizované, bludy mají nejčastěji paranoidně perzekuční obsahy, halucinatorní produkce bývá spíše vizuální. V afektivní oblasti pozorujeme úzkost, depresivní ladění, výraznou emoční labilitu. Z neurologických příznaků nacházíme dysnomii (amnestickou afázii) – neschopnost pojmenovat předložené předměty, případně se dočkáme správného názvu až po napovězení prvních hlásek, dysgrafii – poruchu psaného projevu, případně tremor, dysartrii, choreatické projevy či vzácněji myoklonus (2, 3).

Průběh a délka trvání deliria bývá velmi individuální. Nejčastěji trvá dny až týdny, jsou popisována deliria s kolísající intenzitou v délce trvání několika měsíců – kupř. při jaterním selhávání, malignitách či chronických infekcích. U starších pacientů je doba trvání zpravidla delší. Po odeznění stavu bývá na období deliria zpravidla úplná či ostrůvkovitá amnézie a přetrvává výrazná fragilita celkového stavu. Míra reverzibility těchto změn je individuální, rizikovější jsou starší pacienti s preexistující kognitivní poruchou (2, 3).

Toxická deliria

Jedná se o stavy vyvolané působením různých látek na CNS. Jsou řazeny mezi deliria z extrakraniálních příčin. V klinické praxi jsou nejvíce frekventovaná farmakologicky navozená deliria, může je však vyvolat řada dalších látek, např. halucinogenní látky, zejména tzv. nepravé halucinogeny jako meskalin či fencyklidin (veterinární anestetikum zneužívané toxikomany), oxid uhelnatý, rostlinné jedy, některé houbové toxiny (psylocybin), průmyslové jedy, hadí jedy a další. Specifickou formou deliria vznikající v rámci odvykacího stavu u ethyliků je alkoholové delirium (delirium tremens) (1, 2).

U delirií vyvolaných farmakologicky se jedná zpravidla o nežádoucí lékový účinek a platí, že vnímavost vůči jednotlivým potenciálně vyvolávajícím látkám je individuální. Citlivější jsou starší pacienti a zejména ti s preexistující demencí. Léčiv schopných vyvolat delirium je popsána celá řada a jejich seznam se průběžně doplňuje (4).

Tabulka 1. Intrakraniální příčiny deliria

Nádory – primární i sekundární
Traumata hlavy a stavy po nich – kontuze, komoce mozková, krvácení do plen a parenchymu
Demence – neurodegenerativní i vaskulární, sekundární
Neuroinfekty – meningoencefalitidy, septické embolizace, další neuroinfekty
Cévní mozkové příhody – ischemické i krvácivé, TIA, RIND, hypertenzní encefalopatie
Epilepsie – zejména pozáchvatové stavy, stavy po ECT

RIND – reverzibilní ischemický neurologický deficit, TIA – tranzitorní ischemická ataka, ECT – elektrokonvulzivní terapie

Tabulka 2. Extrakraniální příčiny deliria

Celkové stavy – infekty, metabolické a endokrinologické choroby, generalizované tumory
Kardiovaskulární poruchy – srdeční dekompenzace, arytmie, akutní ischemie myokardu
Respirační poruchy – respirační insuficience, obstrukční choroba, respir. infekty
Nutriční – nutriční marazmus, deplece kys. listové, thiaminu, dehydratace
Anemie včetně akutních posthemoragických
Pooperační stavy zejména u starších pacientů, retence močová, úžeh, hypotermie
Toxické – halucinogeny, alkohol, CO, otravy jídlem, léky…

Tabulka 3. Primárně psychické (psychogenní)

Delirantní formy mánie
Schizofrenní a schizoafektivní poruchy
Těžké a komplikované depresivní epizody
Exhaustivní poruchy, následky akutních stresových situací
Adaptační deliria – zejména u starších pacientů po náhlé změně prostředí

Tabulka 4. Základní skupiny léků, které mohou vyvolat delirium

Léková skupina	Léková skupina
Anticholinergika	Kardiaka a antihypertenziva
Antikonvulziva	Stimulancia
Kortikosteroidy	Sedativa a hypnotika, anxiolytika
Analgetika a antirevmatika	Thymostabilizéry – lithium
Onkologika	Antimikrobiální látky
Antiparkinsonika	Další – myorelaxancia…

Léčba delirií vyvolaných organickým postižením mozku či systémovým onemocněním je často v podstatě symptomatická, protože kauzálně zasáhnout nemůžeme. Farmakologicky navozená deliria jsou však vlastně nežádoucím důsledkem našich léčebných snah. S přibývajícím věkem stoupá počet nemocí, kterými pacienti trpí (75 % lidí starších 65 let trpí alespoň jednou tělesnou nemocí, tři čtvrtiny z nich dvěma a více) a samozřejmě ruku v ruce s tím stoupá i počet užívaných léků. Řada z nich je schopna sama o sobě delirium vyvolat nebo minimálně zvýšit pohotovost k jeho rozvoji. Etiologie takto iatrogenně vyvolaných delirií je potom zásadně významná a na možný vliv farmakoterapie je potřeba vždy myslet. V problematice farmakologicky navozených delirií a stavů zmatenosti by se měl alespoň částečně orientovat každý psychiatr, který přichází do styku s pacienty se somatickou komorbiditou nebo se zabývá konziliární službou na somatických odděleních (2, 4, 5).

Základní skupiny léků, které mohou vyvolat delirium, ukazuje tabulka 4.

Anticholinergika

Je dostatečně prokázán vliv anticholinergních látek na poruchy paměti a následný rozvoj organického psychosyndromu. Anticholinergní mechanizmus hraje také pravděpodobně hlavní roli i u farmakologicky navozených delirií. Z psychofarmak se jedná především o stará tricyklická antidepresiva a některá klasická neuroleptika. Význam léčiv s anticholinergním působením klesá a jsou zejména v psychiatrii nahrazována šetrnějšími novějšími generacemi antidepresiv a neuroleptik. Za vysoce rizikový je považován amitriptylin, který by u star-

ších pacientů zejména s kognitivní dysfunkcí neměl být používán vůbec, obdobné je to ale i s dalšími tricyklickými antidepresivy. Z novějších antidepresiv je určité anticholinergní působení popisováno kupř. i u trazodonu nebo paroxetinu (11). Z klasických dosud používaných neuroleptik jsou výrazně anticholinergní kupř. chlorprothixen nebo levopromazin. Z dalších psychofarmak bylo anticholinergní působení popsáno u hydroxyzinu (Atarax®) (5), který se donedávna podával jako poměrně bezpečné nebenzodiazepinové anxiolytikum. Z dalších látek této skupiny rizikových pro starší pacienty je potřeba zmínit H2 antihistaminika – cimetidin, ranitidin, famotidin, nebo prokinetikum s antiemetickými účinky metoklopramid. Z dalších anticholinergně působících látek je nutno zmínit atropin a jeho deriváty, podávaný kupř. jako premedikace před výkony v celkové anestezii. Jeho podání může přispět k následnému rozvoji deliria v pooperačním období (2). Opatrnosti je třeba u starších pacientů také při podávání anticholinergně působících léků podávaných místně – homatropin, atropin.

Antikonvulziva

Z antikonvulziv jsou mezi riziková z hlediska možného rozvoje deliria řazena zejména starší antiepileptika 1. a 2. generace. Jde především o málo používaný fenobarbital, který je rizikový zejména u pacientů trpících demencemi a obecně u starších nemocných. Stavy zmatenosti může vyvolávat i fenytoin (2). Podávání těchto antiepileptik je rizikové i s ohledem na množství potenciálních lékových interakcí. Z antiepileptik 2. generace jsou psychotropní nežádoucí účinky včetně poruch paměti a stavů zmatenosti popisovány u solí kyseliny valproové. Navíc valproát bývá používán nejenom jako antikonvulzivum, ale v psychiatrii i jako stabilizátor nálady a u některých typů demencí k potlačení poruch chování (kupř. morbus Pick a další frontotemporální demence). Také podávání valproátu je zatíženo rizikem vzniku závažných lékových interakcí, zejména v kombinaci s ostatními antikonvulzivy (2). Z hlediska možných nežádoucích psychotropních účinků jsou podstatně méně riziková novější antiepileptika 3. generace jako lamotrigin, gabapentin či pregabalin.

Kortikosteroidy

O kortikosteroidech je známo, že jsou schopny vyvolat kromě řady jiných i farmakologicky navozené psychotropní nežádoucí účinky. Na vině je glukokortikoidní působení steroidů. Bývá uváděno, že psychotropní nežádoucí účinky vyvolané kortikosteroidy se vyskytují asi u 6 % léčených. Jde sice především o steroidy vyvolané deprese, u části léčených však mohou vyvolat i elaci nálady, paranoidní symptomatiku a stavy zmatenosti. Elace nálady a stavy zmatenosti jsou popisovány jak při nasazování, tak při vysazování kortikoidů (5).

Analgetika

Možné psychotropní nežádoucí účinky jsou celkem známy u opiátových analgetik, naopak podceňovány jsou u nesteroidních antirevmatik, která bývají z tohoto pohledu považována za bezpečná. Delirogenní potenciál má indometacin a další nesteroidní antirevmatika, ale je popisován i u salicylátů a kompozitních analgetik s obsahem kodeinu, pseudoefedrinu apod. Diklofenak může u citlivých pacientů vyvolávat úzkosti, morozitu a poruchy spánku, indometacin vyvolává zejména u starších pacientů halucinatorní produkci a stavy zmatenosti. Jde o lék pro geriatrické pacienty v zásadě nevhodný. Z opiátových analgetik jsou poléková deliria popisována u fentanylu, pethidinu i morfinu, a to nezávisle na lékové formě, tj. i u moderních transdermálních aplikačních forem. Deliria, halucinatorní produkce a elace nálady jsou popisovány zpravidla na počátku léčby opioidy. Stavy zmatenosti, dysforie a úzkostné prožitky pozorujeme i u starších pacientů léčených tramadolem, případně jinými příbuznými neopiátovými analgetiky (2, 5).

Onkologika

U celé řady protinádorových léčiv je ve spektru jejich nežádoucích účinků i neurotoxicita. Míra neurotoxicity často závisí na velikosti dávky. Intratekální aplikace cytostatik nebo přímá instilace do mozku může být spojena s rozvojem kognitivních poruch, které se dostavují obvykle s delší latencí po aplikaci (6 měsíců až 2 roky). Projevy encefalopatie charakteru organického psychosyndromu s nasedajícími delirii mohou vzniknout po podání vyšších dávek methotrexátu, vinkristinu, dále po asparagináze a prokarbazinu. Tyto nežádoucí účinky mohou souviset i s druhotnými metabolickými změnami. Po aplikaci methotrexátu může dojít k rozvoji leukoencefalopatie až s fokální nekrózou, což může být příčinou stavů zmatenosti a fokálních epileptických paroxyzmů. Cisplatina může způsobovat epileptické záchvaty a stavy zmatenosti indukcí vazospazmu mozkových cév a následné tranzitorní ischemie CNS. Některá chemoterapeutika, zejména cytarabin a fluorouracil, mohou při vyšších dávkách vyvolávat mozečkovou dysfunkci provázenou vertigem, poruchami rovnováhy a stavy zmatenosti, ale také poruchy nálady (2, 3, 5).

Antiparkinsonika

Léčba atiparkinsoniky je provázena rizikem řady možných nežádoucích účinků. Nejzávažnější jsou z hlediska psychiatra rozvoj deliria, halucinace a depresivní symptomatika. Jde zpravidla o důsledek zvýšené dopaminergní aktivity a mohou se vyskytnout i po dopaminergních agonistech používaných v léčbě Parkinsonovy choroby (amantadin a další). Tyto vlivy jsou častější u nemocných s koexistující Parkinsonovou chorobou s demencí. Situaci komplikuje i fakt, že halucinatorní produkce, poruchy nálady a stavy zmatenosti mohou komplikovat i průběh Parkinsonovy choroby jako takové, zejména v pozdních stadiích.

Levodopa, jako základní látka, je schopna vyvolávat stavy zmatenosti, halucinatorní produkci a u části léčených i deprese (asi u 10 %). Podobné nežádoucí účinky jsou popisovány i u amantadinu. Biperiden, který je často používán pro léčbu polékového parkinsonizmu, může vyvolávat u části pacientů elaci nálady, u části deprese, poruchy koncentrace, psychomotorické oblenění a zmatenost s halucinacemi při vyšších dávkách. Závažné psychotropní nežádoucí účinky vznikají při nevhodně rychlém vysazení léčby, které by u dávek nad 6 mg pro die mělo trvat několik týdnů. Zmatenost a neklid vyvolává také selegilin (ireverzibilní inhibitor monoaminooxidázy B), dosud občas používaný jak v monoterapii, tak i v kombinaci s levodopou. U každého pacienta s parkinsonskými příznaky, zejména těch léčených kombinací antiparkinsonik, bychom se měli ve spolupráci s neurologem pokusit o racionalizaci léčby (2, 3, 5).

Kardiovaskulární léčiva a antihypertenziva

Možné psychotropní účinky digitalisu jsou poměrně známy, nejčastěji se jedná o farmakologicky vyvolaná deliria, popisovány jsou však i poruchy nálady a zrakové poruchy – žluté vidění a zrakové pseudohalucinace. Část těchto nežádoucích účinků jde na vrub subintoxikací – terapeutické hladiny jsou 1–2 ng/ml a psychotropní nežádoucí účinky můžeme pozorovat již u hodnot 2,5 ng/ml. Vzhledem k úzkému terapeutickému rozmezí je proto zejména u starších pacientů nutné kontrolovat plazmatickou hladinu léčiva. Zvláště rizikové jsou některé interakce digoxinu kupř. s kalium dependentními diuretiky (5).

Z antihypertenziv je za rizikové z hlediska možných psychotropních nežádoucích účinků označována řada látek. Popisovány jsou jak farmakologicky navozená deliria, tak i poruchy nálady a další. Jedná se zejména o methyldopu, betablokátory a některé starší ACE inhibitory

(kaptopril). Betablokátory, zejména neselektivní jako metipranolol nebo propranolol, ale i kardioselektivní jako metoprolol či atenolol a další jsou schopny u citlivých pacientů vyvolat dysforii, stavy úzkosti, zmatenost a depresivní symptomatiku. Četnost bývá uváděna až u poloviny léčených. Z dalších látek jsou jako potenciální delirogeny uváděna starší antiarytmika jako mexiletin, prokainamid, lidokain či chinidin (2, 5).

Stimulancia

Psychostimulancia jsou významná spíše než klinickým využitím jejich zneužíváním. Jedná se o látky s významnými psychotropními účinky, ale také vysokým závislostním potenciálem. Jedná se především o amfetamin a jeho deriváty, kokain a efedrin včetně jeho derivátů. V klinické praxi je na tuto možnost potřeba myslet zejména u léků obsahujících pseudoefedrin – přípravky proti nachlazení, chřipce, některá vícekomponentní analgetika a podobně. Z dalších potenciálně delirogenních látek připadají do úvahy teofylin a sympatomimetika. Na vzniku delirií u pacientů léčených teofylinem a sympatomimetiky se jistě může spolupodílet i hypoxemie CNS provázející chronickou obstrukční plicní nemoc (7).

Sedativa, hypnotika, anxiolytika

Barbituráty byly v minulosti zodpovědné za řadu farmakologicky navozených delirií a dalších psychotropních nežádoucích účinků. V současnosti je tato léková skupina v podstatě obsoletní s výjimkou úvodních anestetik (pentobarbital) a fenobarbitalu v léčbě epilepsie (viz výše). U skupiny benzodiazepinů je situace odlišná.

Jistý delirogenní a depresogenní potenciál byl popsán u všech benzodiazepinů. Dále je prokázáno, že dlouhodobé nadužívání benzodiazepinů poškozuje kognitivní funkce a vyvolává tzv. benzodiazepinovou demenci. Na vině je pravděpodobně dlouhodobá stimulace tonů GABA (gamaaminomáselná kyselina) a sekundární snížení tonu acetylcholinu v CNS. Rizikovější jsou především benzodiazepiny s dlouhým biologickým poločasem jako diazepam. Dysforie, irritabilita, obavnost a tenze přecházející do obrazu deliria provází odvykací syndrom při náhlém vysazení benzodiazepinů. U pacientů užívajících benzodiazepiny dlouhodobě se s abstinenčním syndromem z vysazení setkáváme až u poloviny z nich (8).

Thymostabilizéry

O valproové kyselině byla zmínka výše, další z vysoce rizikových látek představuje lithium. Vzhledem k jeho úzkému terapeutickému rozmezí (0,8–1,2 mmol/l) je riziko intoxikace s projevy neurotoxicity zejména u starších pacientů se sklonem k dehydrataci vysoké. Zvýšené riziko neurotoxicity je také při kombinaci s antipsychotiky (např. haloperidol, flupentixol, thioridazin, flufenazin, klozapin, chlorpromazin), benzodiazepiny, metyldopou, triptany, serotoninergními antidepresivy (SSRI), blokátory kalciových kanálů nebo karbamazepinem (2, 9).

Antimikrobiální a příbuzné látky

Možnost vzniku deliria jako nežádoucího lékového účinku je popisována u řady antimikrobiálních látek, antivirotik a antituberkulotik. Z antibiotik se jedná zejména o aminoglykosidy, cefalosporiny, chloramfenikol, vankomycin, sulfonamidy a metronidazol. Z antivirotik potom aciklovir, ganciklovir, dále interferony používané kupř. v léčbě hepatitid. Z antituberkulotik rifampicin, isoniazid, z dalších látek pak některá antimalarika (hydroxychlorochin). Zpravidla se stav rozvine bezprostředně nebo jen s malou latencí po nasazení, a souvislost s léčbou tak bývá zřejmá. Samozřejmě může spolupůsobit i celkové onemocnění, pro které je daná látka nasazena (2).

Myorelaxancia a další látky

Z myorelaxancií mají relativně časté nežádoucí psychotropní účinky centrální myorelaxacia jako baklofen nebo tizanidin (Sirdalud®). Zpravidla se vyskytují při vyšším dávkování nebo rychlém navyšování dávek. Mohou vyvolávat halucinace se zmateností, elace nálady s psychomotorickým neklidem, úzkost, deprese. Z dalších látek možno zmínit disulfiram (Antabus) používaný v režimové léčbě závislosti na alkoholu nebo některá antiglaukomatika (timolol) (2, 9).

Léčba delirií

Vzhledem k většinou multifaktoriální etiologii delirií je vyžadován i v jejich léčbě komplexní přístup často za spolupráce lékařů několika odborností – psychiatr, neurolog, internista…

Léčba delirií by měla naplňovat několik základních aspektů (2):

- Preventivní přístupy – snaha detekovat a pokud možno eliminovat možné vyvolávající momenty – riziková farmakoterapie, dehydratace, péče o močení a defekaci…
- Odstranění či korekce vyvolávající příčiny – u farmakologicky vyvolaných stavů pokud možno vysazení léčiva nebo významná redukce dávky. U delirií ze systémových a celkových příčin pokud možno kauzální zásah – antibiotická léčba u zánětlivých komplikací, doplnění krevního obrazu u posthemoragických delirií, zajištění kardiální kompenzace a další dle dané příčiny. S tím souvisí nutnost péče o co možná dobrý a stabilní celkový stav pacienta. Omezené možnosti máme jistě u delirií komplikujících terminální stadia nevyléčitelných onemocnění.
- Environmentální faktory – delirující pacient by měl být hospitalizován bez ohledu na vyvolávající příčinu. Nutností je monitorace základních fyziologických funkcí, sledování bilance příjmu a výdeje tekutin, bezpečné a dostatečně stimulující prostředí zaměřené na reorientační přístupy (osvětlení, dostupné a srozumitelné informace o čase, místě a podobně). Významnou funkci má také umožnění styku s osobami blízkými a co možná dobrá korekce smyslových vad – brýle, naslouchadla (5). Fyzické omezení, kterému se u delirujících pacientů zhusta nevyhneme, by mělo být co možná nejkratší, používat tzv. měkké techniky omezení a pacienta ve stavu omezení pravidelně kontrolovat. Pravidla pro realizaci omezujících opatření (fyzických i farmakologických) jsou stanovena zákonem (12).
- Symptomatická a podpůrná léčba spočívá zpravidla v aplikaci sedativní medikace a je třeba mít na paměti, že se nejedná o léčbu kauzální. Zatímco dříve byl na prvním místě z léčiv doporučován frakcionovaně dávkovaný haloperidol, v současnosti je doporučeno preferovat atypická antipsychotika, i když haloperidol zůstává samozřejmě jako jedna z alternativ. Nezbytné je průběžně sledovat vývoj zdravotního stavu a sedativní medikaci s jeho zlepšováním redukovat a vysazovat, jakmile to stav pacienta dovolí.

Dávkování a spektrum psychofarmak používaných v léčbě delirií ukazuje následující tabulka 5.

Jednoznačný návod či „kuchařka" na zvládání behaviorálních projevů delirií neexistuje, často se v používané paletě léčiv promítají i zvyklosti jednotlivých pracovišť a empiricky získané zkušenosti lékařů. V zásadě je možné se opřít o následující algoritmus doporučené farmakoterapie neklidu u dementních pacientů, který lze aplikovat i u pacientů s delirii, která nenasedají na demenci (6).

1. Lékem první volby u delirujících a neklidných pacientů, u kterých nepřevažují psychotické příznaky (bludy, halucinace), je tiaprid.

Tabulka 5. Psychofarmaka nejčastěji používaná v symptomatické léčbě delirií

Preparát	Jednotlivá dávka	Jednotlivá dávka u starších pac.	Max. denní dávka u starších pac.
tiaprid	100–200 mg	100 mg	400–600 mg
melperon	50–75 mg	25 mg	100–150 mg
haloperidol	1,5–10 mg	0,5–2 mg	5–10 mg
risperidon	2–6 mg	0,5 mg	2 mg
olanzapin	5–20 mg	5 mg	10 mg
quetiapin	25–600 mg	25 mg	200–400 mg
diazepam	10 mg	nedoporučován	nedoporučován
klonazepam	0,5–6 mg	0,5 mg	2 mg
klomethiazol	300 mg	nedoporučován	nedoporučován

2. Při neúčinnosti tiapridu nebo převažujícím neklidu doprovázeném psychotickými projevy je lékem druhé, resp. první volby melperon, případně v kombinaci s tiapridem.
3. Při nedostatečném efektu melperonu je doporučováno přejít na atypické antipsychotikum – quetiapin, risperidon či olanzapin. U pacientů s deliriem, kteří zároveň trpí Parkinsonovou nemocí či demencí s Lewyho tělísky, je lékem první volby quetiapin, případně nízce dávkovaný klozapin vzhledem k tomu, že jiná, ať už klasická či atypická neuroleptika u těchto pacientů výrazně zhoršují extrapyramidovou symptomatiku a způsobují závažný útlum.
4. Při malé účinnosti atypického antipsychotika je jako další krok doporučováno změnit je za jiné atypikum.
5. Při malé účinnosti tohoto postupu je jako další krok doporučeno použití haloperidolu, případně benzodiazepinů. Alternativně je možno uvažovat i o aripiprazolu.

Jako velmi nevhodné se jeví současné používání několika různých antipsychotik zejména v kombinaci s benzodiazepiny. Tento postup, bohužel často v praxi vídaný hlavně v přednemocniční péči a na somatických odděleních, může vést k závažnému farmakologicky navozenému útlumu pacienta a zhoršení jeho vyhlídek. Je nutné si uvědomit, že u řady sedativně působících léčiv se zejména ve stáří významně prodlužuje jejich biologický poločas a léky se v organizmu kumulují, přičemž jejich aktivní metabolity mohou působit i několik dnů. Typickým příkladem je diazepam.

- Psychoedukace pacienta i jeho rodiny – spolupráce rodiny a blízkých osob je při zvládání deliria a jeho následků velmi cenná. Je proto nutné jak pacientovi, tak jeho blízkým srozumitelnou formou vysvětlit podstatu stavu, jeho rizika, možnosti úpravy a zásady péče po jeho odeznění.
- Zajištění následné péče – souvisí s prevencí. Dbát na důslednou a průběžnou revizi užívané medikace, vyhýbání se rizikovým léčivům, sledovat možné varovné příznaky jako změny spánkového stereotypu, prchavé iluze či halucinatorní prožitky. Důležitá je také šetrná, ale dostatečná kontrola bolesti zejména u pooperačních stavů a stavů provázených algickým syndromem.

Závěr

Farmakologicky navozená deliria mohou představovat závažnou komplikaci stavu zejména u starších pacientů, často léčených pro nějakou základní somatickou chorobu. Se stoupajícím počtem užívaných léků se prudce zvyšuje riziko závažných lékových interakcí i výskyt nežádoucích účinků. U nezanedbatelné části našich pacientů může nevhodná farmakoterapie minimálně modifikovat klinický obraz poruchy, někdy je její příčinou. Tíže a intenzita takto navozených delirií kolísá od jemných narušení kognitivních funkcí až po bouřlivá deliria s psychomotorickým neklidem a závažnými poruchami chování. U delirií vyvolaných základní, často obtížně ovlivnitelnou systémovou chorobou, jsme odkázáni na převážně symptomatickou léčbu neuroleptiky, kdy tlumíme především nežádoucí psychomotorický neklid a poruchy chování. Zásadou je začínat nízkými dávkami a tyto postupně titrovat dle efektu a vývoje klinického stavu (10). U farmakologicky navozených delirií je kauzální zásah podstatně snazší a spočívá v pokud možno úplném vysazení vyvolávající látky a její případné náhradě bezpečnějším lékem.

Spektrum léků, které mohou tyto stavy navodit, je široké a uvedený výčet jistě nemůže být kompletní. Navíc průběžně přibývají další položky v seznamu rizikových látek. Důležité je na možnost takto vyvolaných delirií pomýšlet.

Literatura:

1. Jirák R et al. Gerontopsychiatrie. Praha: Galén, 2013: 350 s.
2. Herman E, Praško J, Seifertová D. et al. Konziliární psychiatrie. Praha: Galén – Medical Tribune, 2007: 164 s.
3. Ambler Z. Neurologické poruchy a základní principy farmakoterapie u pacientů staršího věku. Remedia 6/2003. Dostupné z http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Geriatrie/Neurologicke-poruchy-a-zakladni-principy-farmakoterapie-u-pacientu-starsiho-veku/8-13-dY.magarticle.aspx
4. Drástová H, Krombholz R. Rizika polypragmázie v gerontopsychiatrii, Psychiatr. praxi 2013; 14(3): 112–115.
5. Kalvach Z., Zadák Z., Jirák R., Zavázalová H., Sucharda P. a kol., Geriatrie a gerontologie, Grada Publishing, 2004
6. Raboch J, Anders M, Praško J, Hellerová P a kol. Psychiatrie, doporučené postupy psychiatrické péče II. Dostupné z http://www.psychiatrie.cz/images/stories/deni_v_oboru/doporucene-postupy-psych-pecell.pdf
7. Marek J a kol. Farmakoterapie vnitřních nemocí. Praha: Grada, 2010: 808 s.
8. Krombholz R, Drástová H. Závislosti ve stáří. Psychiat. pro Praxi 2010; 11(3): 95–98.
9. Raboch J, Jirák R, Paclt I. Psychofarmakologie pro praxi. Praha: Triton 2007: 167 s.
10. Seifertová D, Praško J, Höschl C. Postupy v léčbě psychických poruch, Academia Medica Pragensis, 2005: 479 s.
11. Serge Gauthier, Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease, Informa UK Ltd, 2007. 407 s.
12. Zákon 372/2011Sb.; Věstník MZ ČR č. 5/2009 upravující zásady používání restriktivních opatření v zájmu zajištění obdobných postupů ve zdravotnických zařízeních ČR realizujících jejich aplikaci a § 89 zákona 108/2006 Sb. o sociálních službách.

Článek přijat redakcí: 12. 8. 2015
Článek přijat k publikaci: 31. 10. 2015

MUDr. Richard Krombholz, MBA
Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha 8
Ústavní 91, 181 02 Praha
richard.krombholz@bohnice.cz