

5.

OBRAVNAVA DELIRIJA

Maja Ivanetič Pantar, Jernej Benedik, Maja Ebert Moltara

Delirij je zelo moteč akutno nastali nevropsihiatrični sindrom, ki se pogosto razvije pri bolnikih z rakom, zlasti v zadnjih tednih oziroma dneh življenja. Zanj je značilna motnja spoznavnih funkcij, pozornosti in zavesti in nihajoč potek čez dan. Pogosto je vzrokov zanj več in so lahko posledica napredovale maligne bolezni in/ali njenega zdravljenja ter stanj, ki jo spremljajo. Dejavniki tveganja za razvoj delirija so predvsem starost bolnika (več kot 70 let), obseg osnovne bolezni, okvara vida, sluha, preekzistentne kognitivne motnje in dehidracija. Ločimo hiperaktivni, hipoaktivni in mešani delirij. Pogosto je neprepoznan in povezan s slabšim preživetjem. Ker je lahko reverzibilen, je treba ugotavljati vzroke zanj in jih odpravljati v skladu z bolnikovim stanjem in cilji zdravljenja. Eden najpogostejših vzrokov za delirij so zdravila oziroma polifarmacija, zlasti opiodi, benzodiazepini, antiholinergiki in kortikosteroidi. Ob etiološkem zdravljenju bolnika sočasno zdravimo simptomatsko z nemedikamentoznimi in medikamentoznimi ukrepi. Medikamentozno bolnika zdravimo z antipsihotiki. Zlati standard terapije je haloperidol, alternativno zdravljenje pa levomepromazin in atipični antipsihotiki. Benzodiazepinov ne uporabljamo samostojno, razen pri alkoholnem deliriju in deliriju zaradi odtegnitve od benzodiazepinov, so pa učinkoviti v kombinaciji z antipsihotiki pri agitiranosti. Ker je delirij pomemben vir stresa tako za bolnika kot njegove bližnje in zdravstveno osebje, je treba ustrezno informirati in pomiriti tudi bližnje ter izobraževati bolnikove negovalce.

DEFINICIJA

Delirij je akutno nastali nevropsihiatrični sindrom, za katerega je značilna motnja spoznavnih funkcij, pozornosti in zavesti ter nihajoč potek čez dan (1). Označuje stanje globalne motnje v delovanju možganov (2, 3). Je posledica enega ali več vzrokov napredovale maligne bolezni in/ali posledic njenega zdravljenja (4).

Delirij je zelo pogost sindrom pri bolnikih z napredovalim rakom, zlasti v obdobju umiranja. V več kot tretjini primerov naj ne bi bil prepoznan. Ocenjuje se, da se razvije pri do 88 % bolnikov. Pri okoli 16 do 18 % bolnikov z rakom nastopi med hospitalizacijo, na oddelkih za paliativno oskrbo pa pri 26 do 47 % bolnikov.

Delirij je kot znak globalne motnje v delovanju možganov in motene notranje homeostaze povezan s kratkim preživetjem (3, 5-9). Epizoda delirija v oceni paliativnega prognostičnega indeksa (PPI) (priloga 4) napove krajše preživetje pri bolnikih z napredovalim rakom z 80-odstotno senzitivnostjo in 85-odstotno specifičnostjo. Prav tako pri bolnikih z napredovalim rakom v zadnjih tednih življenja pri paliativni prognostični oceni (PaP) (priloga 3) pojav delirija napove pomembno skrajšanje preživetja (7). V paliativni oskrbi je s krajšim preživetjem bolj povezan hipoaktivni delirij, ki je tudi najpogostejši, in pri do 70 % bolnikov ostane neprepoznan. Povezan je s slabšim stanjem zmogljivosti, večjim bremenom bolezni in izraženostjo simptomov ter daljšim časom hospitalizacije.

Delirij je v paliativni oskrbi urgentno stanje in potrebuje takojšnje ukrepanje. Poleg tega je to simptom, ki v stisko spravlja ne le bolnike, ampak tudi njegove bližnje, skrbnike in zdravstveno osebje (4).

Za postavitev diagnoze uporabimo kriterije DSM-V (*Diagnostični in statistični priročnik Ameriške psihiatrične zveze, peta izdaja*) (9):

- Motnje v pozornosti (zmanjšana možnost usmerjanja, osredotočanja in vzdrževanja ter preusmerjanja pozornosti) in zavesti.
- Motnja nastane hitro (običajno v nekaj urah ali dnevih) in pomeni spremembo glede na izhodiščno stanje. Običajno se spreminja čez dan.
- Moteno je mišljenje (spominske motnje, neorientiranost, motnje govora, vida in percepcije prostora, moteno je zaznavanje).
- Motnje ne moremo razložiti z drugim ali prej obstoječim nevrološkim primanjkljajem, z njegovim napredovanjem ali močno zmanjšano vzdražljivostjo v sklopu kome.
- V anamnezi, telesnem pregledu in laboratorijskih preiskavah je dovolj podatkov za klinično oceno, da je motnja posledica osnovne bolezni, zastrupitve z določeno substanco ali njeno odtegnitvijo ali neželenega učinka zdravila.

Pri postavitvi diagnoze sta nam v pomoč lestvica za oceno zmedenosti BSC (*Bedside Confusion Scale*) (tabela 5.1) in diagnostični vprašalnik CAM (*Confusion Assessment Method*) (tabela 5.2) (10). Postavitev diagnoze delirija je težja pri dementnem bolniku, ker so si simptomi podobni, vendar pri dementnem bolniku običajno ni motnje zavesti, prav tako se simptomi pojavljajo postopno.

Tabela 5.1: Lestvica za oceno zmedenosti BSC.

	Simptom	Ocena
1	nenaden nastanek in spreminjajoč potek	Podatke običajno podajo bolnikovi bližnji ali medicinska sestra: <ul style="list-style-type: none"> • Ali se je psihično stanje spremenilo nenadoma? • Ali se stanje spreminja čez dan, je bolj ali manj izraženo?
2	nezmožnost ohranjanja pozornosti	Ali se bolnik težko osredotoča (ne sledi pogovoru, se hitro zamoti)?
3	motnje mišljenja	Ali je bila prisotna motnja v mišljenju (nepovezано govorjenje, nelogičen potek govora, govorjenje v prazno)?
4	motena zavest	Kako ocenjujete stanje bolnikove zavesti? <ul style="list-style-type: none"> • Normalen – buden. • Vznemirjen. • Zaspan, se hitro zbudi – letargija. • Se težko zbudi – stupor. • Se ne zbudi – koma. (Kateri koli odgovor razen normalen.)

Opomba: Za diagnozo delirija sta potrebni točki 1 in 2 ter 3 ali 4.

Tabela 5.2: Diagnostični vprašalnik CAM.

		DA	NE
1	Nenaden nastanek ali nihajoč potek? (Nenadne spremembe v duševnem stanju glede na osnovno duševno stanje, nihajoč potek čez dan dneva.)		
2	Nepozornost? (Težave pri osredotočanju, težko sledi temu, kar je bilo povedano, ga hitro zmoti dogajanje v okolici.)		
3	Kaotično mišljenje? (Kaotično ali nepovezано mišljenje, blodnjav ali nesmiseln govor, nejasen ali nesmiseln tok misli.)		
4	Spremenjena stopnja zavesti? (Ta značilnost se kaže kot vse, kar ni običajna pozornost, vključno s pretirano pozornostjo, letargijo, stuporjem ali komo.)		

Opomba: Za diagnozo delirija sta potrebni točki 1 in 2 ter 3 ali 4.

OCENA

Značilnosti delirija so (4):

- Časovni vidik:
 - nastane akutno v nekaj urah do dneh in niha čez dan,
 - lahko se nakazuje s prodromalnimi simptomi – nemir, anksioznost, razdražljivost, neorientiranost, nespečnost in podobno.
- Kognitivne motnje:
 - motnje zavedanja, zavesti, pozornosti, orientiranosti, spomina, motena koncentracija, motnje mišljenja, govora.
- Motnje zaznavanja:
 - halucinacije, iluzije, motena interpretacija.
- Psihomotorične motnje:
 - povečana psihomotorična aktivnost z nemirom, razdražljivostjo, čezmernim govorom,
 - zmanjšana psihomotorična aktivnost z upočasnjenostjo, letargijo, zmanjšanim govorom,
 - kombinacija obojega.
- Moten cikel spanja in budnosti:
 - nespečnost, nočne more, izrazitejši simptomi ponoči, obrnjen ritem spanja in budnosti.
- Čustvene motnje:
 - anksioznost, strah, evforija, depresija, apatija, čustvena labilnost.

- Nevrološki simptomi:
 - tremor, tiki, disgrafija, afazija.

Glede na prevladujoče simptome ločimo tri podtipe (6):

- Pri **hiperaktivnem deliriju** so v ospredju čezmerna vznemirjenost, nemir, halucinacije, agresivnost. Lahko ga prepoznamo brez težav. Podoben je lahko psihozi, vendar nima prodromov. Pogosteje se pojavlja v povezavi z odtegnitvami in zastrupitvami. Pri teh bolnikih je večja nevarnost padcev. Običajno je potrebna sedacija.
- Pri **hipoaktivnem deliriju** je običajna motnja zavesti in apatija. Bolniki lahko navajajo nenormalno zaspanost, prisilne misli. Podoben je lahko demenci ali depresiji, vendar je nastanek simptomov hitrejši. Večja je nevarnost nastanka preležanin in bolnišničnih okužb. Pogosteje se pojavlja v povezavi s presnovnimi motnjami ali organsko odpovedjo. Lahko je znamenje slabše telesne zmogljivosti (hiperaktivni delirij se pojavlja pri telesno zmogljivejših). Pogostejši je v paliativni oskrbi.
- Pri **mešanem tipu delirija** se obe stanji izmenjujeta.

MEHANIZEM

Glavno vlogo pri nastanku simptomov delirija ima acetilholin. Antiholinergična zdravila povzročijo delirij pri zdravih prostovoljcih. Holinesterazni zaviralci (fizostigmin) ta učinek izničijo in povrnejo prvotno stanje. Dodatno podporo vlogi acetilholina pri pojavu delirija dajejo izsledki o zvišani pojavnosti delirija pri stanjih, pri katerih je znižana sinteza acetilholina (hipoksija, hipoglikemija, pomanjkanje tiamina). Tudi pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, ki prizadene holinergične nevrone, je večja pojavnost delirija zaradi antiholinergičnih zdravil (9).

Pri nastanku delirija so pomembni tudi drugi nevrottransmiterji (tabela 5.3) (11).

Provnetni citokini (interlevkini, TNF- α) prav tako vplivajo na pojavnost delirija. Zvišana sinteza citokinov lahko privede do večje pojavnosti delirija (predvsem hiperaktivnega) pri sepsi, srčno-pljučnem obvodu in zlomu kolka (6, 9).

Za lažjo klinično obravnavo delirija lahko uporabimo večmodalni model nastanka delirija. Ta predvideva, da na nastanek delirija vpliva osnovno bolezensko stanje ter drugi dejavniki ali nokse. Pri raku gre za dejavnike, ki so povezani s to boleznijo, in posredne dejavnike (tabela 5.4).

Dejavniki tveganja za razvoj delirija so predvsem starost bolnika (več kot 70 let), obseg osnovne bolezni, okvara vida, sluha, preekzistentne kognitivne motnje in dehidracija (4). Običajno se pojavnost delirija povečuje s časom trajanja paliativne oskrbe bolnika.

Tabela 5.3: Vpletenost različnih receptorjev pri nastanku delirija.

Nevrotransmitter	Značilnosti
acetilholin	<ul style="list-style-type: none"> spodbuja budnost in mišljenje zaviranje z zdravili (atropin, opiodi, triciklični antidepresivi) povzroča sedacijo, motnje mišljenja in delirij večja motnja v delovanju holinergičnih poti ima pogosto pomembno vlogo pri deliriju
dopamin	<ul style="list-style-type: none"> spodbuja budnost čezmerna vzdraženost lahko povzroča utvare, halucinacije in psihomotorni nemir pri deliriju antipsihotiki (haloperidol) zavirajo aktivnost teh receptorjev in pripomorejo k umiritvi brez sedacije
noradrenalin	<ul style="list-style-type: none"> spodbuja budnost čezmerna aktivacija je lahko pomembna za nastanek hiperaktivnega delirija v povezavi z odtegnitvam (alkohol) holinergični zaviralci alfa 2 (klonidin) so lahko uporabni za sedacijo pri hiperaktivnem deliriju (na primer delirium tremens pri odtegnitvi alkohola)
serotonin	<ul style="list-style-type: none"> vpliva na cikel spanja – budnosti čezmerna aktivnost holinergičnih poti je povezana z delirijem (holinergični sindrom) serotonergična zdravila so antidepresivi, nekateri antiemetiki in analgetiki (<i>tramadol</i>) novejši antipsihotiki zavirajo nekatere serotoninske receptorje
histamin	<ul style="list-style-type: none"> spodbuja budnost inhibicija povzroča zaspanost (antihistaminiki)
oreksin (hipokretin)	<ul style="list-style-type: none"> neuropeptid, ki spodbuja budnost in pozornost v povezavi s histaminskimi in holinergičnimi potmi pri čezmerni sedaciji zaradi zdravil oziroma drugih vzrokov zdravila, ki učinkujejo na oreksinski receptor (modafinil) izboljšujejo vigilanco in vigilnost
GABA	<ul style="list-style-type: none"> končna skupna pot vseh nevrotransmiterjev, ki povzročajo zaspanost sedativni učinek benzodiazepinov, barbituratov in splošnih anestetikov je posledica vpliva na GABA-receptorje zaradi znižanja stopnje zavesti je večja nevarnost za nastanek delirija pri uporabi benzodiazepinov

Tabela 5.4: Vzročni dejavniki delirija pri raku (4).

Vzročni dejavnik	Stanja, ki vplivajo na nastanek delirija
primarni možganski tumorji	<ul style="list-style-type: none"> pritisk na okolico
sekundarni možganski tumorji	<ul style="list-style-type: none"> možganski zasevki zasevki na meningah
zapleti napredovalega raka	<ul style="list-style-type: none"> presnovni vzroki (odpoved ledvic, jeter, pljuč) elektrolitske motnje (hiperkalcemija, hipomagnezemija, hiponatremija) motnje v uravnavanju krvnega sladkorja, okužbe, paraneoplastični sindromi, vaskulitis
zapleti zdravljenja	<ul style="list-style-type: none"> toksični učinek antineoplastičnih zdravil (cisplatin, metotreksat, 5-FU, ifosfamid) obsevanje glave (encefalopatija po obsevanju) sindrom tumorske lize
neželeni učinek zdravil	<ul style="list-style-type: none"> antiholinergiki (scopolamin, atropin, alkaloidi beladone) anksiolitiki, hipnotiki, steroidi, opiodi, antibiotiki, H2-zaviralci, omeprazol
druga stanja, ki niso povezana z rakom	<ul style="list-style-type: none"> bolezni ali poškodbe centralnega živčnega sistema srčne bolezni pljučne bolezni motnje v delovanju žlez z notranjim izločanjem zloraba ali odtegnitev alkohola ali drugih substanc

ZDRAVLJENJE

Cilj zdravljenja je buden, miren, kognitivno funkcionalen bolnik, ki je zmožen komuniciranja z bližnjimi in zdravstvenim osebjem. Delirij je reverzibilen v približno 50 %, zato je treba iskati reverzibilne vzroke zanj in jih, če je to mogoče, odpravljati (4,12-14). Diagnostične postopke vedno prilagodimo možnemu vzroku, stanju bolnika in oceni preživetja.

Iskanje vzrokov, vzročno in simptomatsko zdravljenje ter pomiritev in izobraževanje bolnika in bližnjih mora potekati istočasno (14).

Pomembno je ugotavljanje reverzibilnih vzrokov delirija in ustrezno ukrepanje. Vzroke ugotavljamo glede na dosedanje zdravljenje in obseg bolezni, anamnezo, heteroanamnezo, klinični pregled, laboratorijske, radiološke preiskave in jih odpravljamo glede na cilje obravnave bolnika. Najpogostejši reverzibilni vzroki so elektrolitske motnje, hipoksija zaradi anemije, okužba, hipoglikemija, hiperkalcemija, dehidracija in zdravila (tabela 5.5).

Tabela 5.5: Prepoznavna možnih vzrokov delirija.

D	Drugs/Dehydration
E	Electrolyte/Etanol
L	Liver
I	Infection
R	Respiratory/Retention of urine, constipation
I	Intracranial
U	Uremia/Undertreated pain
M	Metabolic

Med možnimi ukrepi je pomembno poudariti rotacijo opioidov, če ocenjujemo, da je delirij posledica opioidne nevrotoksičnosti, ali ustrezno zmanjšanje odmerkov, če so preveliki ob ledvični insuficienci. Treba je pomisliti tudi na polifarmacijo (zlasti veliko antiholinergikov) in ustrezno prilagoditi zdravila. Pri tem so nam lahko

v pomoč kalkulatorji polifarmacije, na primer »drug burden index« (15). Vzrok za delirij je lahko tudi dehidracija, zlasti pri tistih z moteno zavestjo, ki imajo premajhen vnos tekočin (4).

Nemedikamentozno zdravljenje

Nemedikamentozni ukrepi za preprečevanje in zdravljenje delirija (4):

- slušni in vidni pripomočki: očala, slušni aparat;
- pomiritev in orientacija bolnika: enostavna ura, pripomočki za orientacijo, koledar, čim manj sprememb negovalnega osebja (po možnosti en negovalec na bolnika), bolnika pomirimo, mu povemo, kje je, kaj se z njim dogaja, kdo je in kdo smo mi;
- mobilnost: fizioterapija, uporaba pripomočkov za hojo, izogibanje ovirnicam, izogibanje nepotrebni katetrizaciji mehurja;
- hidracija: spodbujanje k pitju, pomoč pri hranjenju;
- uravnavanje normalnega cikla spanja in budnosti: čez dan svetloba, prostori naj bodo ustrezno osvetljeni, čim manj spanja, zvečer umirjeno okolje, glasba, topli napitki, ne kave ali pravega čaja, ponoči tema, čim manj hrupa, motenj;
- pomembna je navzočnost bližnjih.

Bližnje pomirimo in jim obrazložimo, kaj se dogaja, ter jim damo ustrezna navodila za komunikacijo z bolnikom, nemedikamentozne intervencije in/ali zdravljenje doma. V pomoč je tudi pisna obrazložitev (projekt Metulj: www.paliativnaoskrba.si). Psihološko podporo poleg bližnjih pogosto potrebujejo tudi člani zdravstvenega tima (4, 13).

Medikamentozno zdravljenje

Patofiziološki mehanizem delirija je neravnovesje med neurotransmiterji, in sicer presežku dopaminergičnih in pomanjkanju holineričnih prenosov, na čimer temelji tudi medikamentozno zdravljenje (4). Podrobnosti so predstavljene v tabeli 5.6 (11).

Tabela 5.6: Učinek antipsihotikov na različne receptorje.

Zdravila/receptorji	D ₁	D ₂	D ₄	alfa 1	alfa 2	H ₁	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	M
haloperidol	+	+++	++	+				+	
klorpromazin		++		+++		+++			++
levopromazin*		++		+++	+	+++	**	**	++
prometazin**				++	+	+++			++
risperdon	+	++	+	++	+		+++	+	
olanzepin	+		+	+		+	++	+	+++
kvetiapin				++		++	+		

Opombe: D – podtipi dopaminskih receptorjev: antagonizem ima antipsihotičen učinek in ekstrapiramidne neželene učinke; alfa 1 – adrenergični receptorji tipa 1: antagonizem povzroča ortostatsko hipotenzijo; alfa 2 – adrenergični receptorji tipa 2: antagonizem povzroča sedacijo in hipotenzijo; H₁ – histaminski receptorji: antagonizem povzroča sedacijo; 5-HT_{2A} in 5-HT_{2C} – podtipa serotoninskih receptorjev: antagonizem ima antipsihotični učinek; M – muskarinski holinergični receptorji: antagonizem povzroča sedacijo in druge antiholinergične simptome (suha usta, zaprtje, kognitivni upad in delirij).

* Podatki selektivnosti levopromazina so starejši, a kažejo na sposobnost vezave na receptorje 5-HT₂, H₁, alfa 1 in alfa 2.

** Prometazin je bil sprva raziskovan kot antipsihotik, ima pa večinoma antihistaminski učinek.

Medikamentozna terapija ni vzročna, je simptomatska. Antipsihotike dajemo v najnižjih učinkovitih odmerkih in jih postopoma ukinemo, ko delirij izzveni.

Zlati standard je haloperidol. Dajemo ga lahko pod kožo, v žilo, mišico ali skozi usta. V paliativni oskrbi imata prednost podkožno dajanje zdravil in dajanje skozi usta. Haloperidol se presnovi v dva glavna presnovka – reduciran haloperidol, ki je aktivna učinkovina, in piridin, ki je strupen. Presnova poteka prek več citokromov, zato je razpolovna doba od 12 do 35 ur.

Pri hiperaktivnem deliriju je priporočena kombinacija z benzodiazepini. Najpogostejši neželeni učinki so ekstrapiramidni znaki, ki so redkejši pri kombinaciji z benzodiazepini (6).

Atipični antipsihotiki (risperdon, olanzepin, aripirazol) imajo večji učinek pri hipoaktivnem deliriju. Odmerke antipsihotikov titriramo do učinka, ob neučinkovanju jih zamenjamo za drug antipsihotik oziroma dodamo benzodiazepine.

Benzodiazepini niso vedno primerni za zdravljenje delirija. Izogibamo se jim zlasti v monoterapiji, saj lah-

ko poslabšajo delirij, razen v primeru odtegnitve od alkohola ali sedativov (13). Hipoaktivni delirij se je v več raziskavah pogosteje pojavljal pri zdravljenju z benzodiazepini oziroma sedativi (16). Midazolam ima kratko razpolovno dobo (1,5–3 ure), hitro učinkuje (že po 5 minutah), klinični učinek traja uro do dve. Lahko se akumulira pri bolnikih z ledvično odpovedjo, kar lahko podaljša trajanje sedacije, vendar je to pomembneje pri neprekinjeni uporabi.

Vedno je treba predpisati tudi odmerek po potrebi (13, 14, 16, 17). Po potrebi lahko antipsihotike kombiniramo (18). Atipični antipsihotiki naj bi bili enako učinkoviti kot haloperidol (10).

V vseh novejših raziskavah jasna dobrobit zdravljenja z antipsihotiki ni dokazana. Vendar so odmerki zdravil zelo majhni, predvsem haloperidola, in precej manjši kot pri starejših raziskavah. Te so pokazale dobrobit uporabe antipsihotikov in tistih, ki so učinkoviti v vsakdanji klinični praksi. Priporočeni odmerki so pogosto celo manjši od odmerkov, ki jih uporabljamo za lajšanje slabosti.

BLAG DO ZMEREN DELIRIJ

PRIPOROČILO

- Haloperidol po./sc. 0,5–3 mg na 8–12 ur ter p.p. na 1 uro. Pri titraciji uporabimo 50 % celodnevne doze, ki jo razdelimo na 1 do 3 dnevne odmerke. Pri starejših uporabljamo še manjše odmerke (0,25–0,5 mg).

Alternativa so atipični antipsihotiki, ki jih uporabljamo zlasti ob kontraindikacijah za haloperidol ali njegovih neželenih učinkih:

- olanzapin: 5–20 mg na dan po.,
- kvetiapin: 25–200 mg 1–2-krat na dan po.,
- risperidon: 0,5–1 mg 1–2-krat na dan po.

IZRAZIT DELIRIJ Z AGITACIJO

PRIPOROČILO

- Haloperidol: 1,5–3 mg sc. na 8–12 ur ter p.p. na 1 uro do umiritve. Po titraciji uporabimo 50 % celodnevne doze, ki jo razdelimo na 1 do 3 dnevne odmerke. Pri hudi agitiranosti je lahko začetni odmerek 5 mg.

Običajni odmerki haloperidola so srednje veliki (5–20 mg na dan), po potrebi jih povečamo do največjega dnevnega odmerka 60 mg na dan.

Vedno ga kombiniramo z benzodiazepini, ki zmanjšajo dnevno potrebo po haldoperidolu in bolnika prej umirijo.

Midazolam se uporablja za sedacijo pri hiperaktivnem deliriju v kombinaciji s haloperidolom. Običajni začetni odmerek 2,5–5 mg sc. ali 1–3 mg iv. Potrebna je titracija do učinka, odmerek se lahko ponovi čez 30 minut.

Odmerek lorazepamoma za potrebe sedacije je 0,5–2 mg na 6–8 ur. Lahko se daje po., sc. ali iv. Odmerek se lahko ponovi čez pol ure, v neprekinjeni infuziji je odmerek 5–20 mg na dan.

Alternativa:

- olanzapin: 2,5–7,5 mg p.p. na 2–4 ure po., im. (sc.) do največ 30 mg na dan,
- levomepromazin (če je neučinkovita kombinacija haloperidola in benzodiazepinov ali če so benzodiazepini kontraindicirani, ima večji sedativni učinek): 25–50 mg na 6–8 ur ter p.p. na 1 uro po.

HIPOAKTIVNI DELIRIJ

Najpomembnejše je vzročno zdravljenje in nemedikamentozni ukrepi, dokazi za uporabo antipsihotikov niso trdni (6, 20). Antipsihotike uporabljamo, ko drugi ukrepi niso učinkoviti in bolnik izraža psihotično simptomatiko. Izogibamo se benzodiazepinom, antipsihotike uporabljamo v majhnih odmerkih, prednost imajo atipični (6). Zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju delirija, so

našteta v tabeli 5.7.

Tabela 5.7: Zdravila pri zdravljenju delirija.

Ime	Način delovanja	Neželeni učinki	Način aplikacije	Farmako-kinetika	Odmerki za delirij	Interakcije in opozorila
haloperidol	tipični antipsihotik, antiemetik, zlati standard	nevroleptični maligni sindrom, ekstrapiramidna simptomatika, podaljšan QT-interval, moten vid, zaprtje, suha usta, hipotenzija, redko sedacija večje tveganje za ekstrapiramidno simptomatiko, vendar manj antiholinergičnih simptomov	po. (tbl., sol.), sc., im., iv. (potreben EKG-monitoring)	maks.: po. 2-6 urah, im., iv. 20 min. t ½: iv. 14 ur im. 21 ur po. 24 ur metabolizem čez jetra	0,5-3 mg po./8-12 ur po., sc. + p.p./1 uro pri starejših nižji odmerki 0,25 -0,5 mg po titraciji 50 % dnevni potreb v 1-3 odmerkih + p.p. pri hudi agitaciji lahko zač. odmerek 5 mg sc. največji dnevni odmerek običajno 20-30 mg, v psihiatriji uporabljajo odmerke do 60 mg	zaradi tesne vezave na D ₂ -receptorje večje tveganje za ekstrapiramidno simptomatiko ne pri hipertireozi ne pri Parkinsonovi bolezni pri demenci poveča tveganje za smrtnost
levomepromazin	tipični antipsihotik, tudi antiemetik, močnejši sedativni učinek	suha usta, zaprtje, hipotenzija, podaljšan QT-interval, somnolenca, ekstrapiramidna simptomatika, vključno z nevroleptičnim malignim sindromom	po. (tbl.)	maks.: 2-3 ure t ½: 30 ur	25-50 mg/6-8 ur ter p.p./1 ura po., največ 200 mg/dan	uporabljamo, če je neučinkovita kombinacija haloperidola in benzodiazepinov ali če so benzodiazepini kontraindicirani - ima večji sedativni učinek pri demenci večje tveganje za možgansko kap in smrtnost pazljivo pri jetrni okvari in srčnih obolenjih

Ime	Način delovanja	Neželeni učinki	Način aplikacije	Farmako-kinetika	Odmerki za delirij	Interakcije in opozorila
kvetiapin	atipični antipsihotik, tudi kot pomirjevalo (anksioznost nespečnost, predvsem pri majhnih dozah)	majhen potencial za povzročanje ekstrapiramidnih neželenih učinkov pogosti: suha usta, omotičnost, sedacija, glavobol, redki: tahikardija, povečan apetit, zaprtje, slabost, ortostatska hipotenzija	po. (tbl., orodisperzibilne tbl.)	maks.: 1 ura t ½: 6 ur metabolizem čez jetra	25–200 mg 1–2-krat/dan	manjši odmerki pri starejših in jetrni okvari zdravilo izbora pri dementnih bolnikih
risperidon	atipični antipsihotik	nekoliko več ekstrapiramidne simptomatike, zaspanost, omotičnost, nespečnost, anksioznost, agitacija, povečana telesna teža, zaprtje, ortostatska hipotenzija, tveganje za samomor	po. (sol., orodisperzibilne tbl.)	maks.: 1–2 uri t ½: 3–20 ur metabolizem čez jetra	0,5 –1 mg 1–2-krat/dan (začnemo z manjšimi odmerki in jih večamo glede na učinek)	več smrtnosti pri dementnih in v kombinaciji s furosemidom manjši odmerki pri starejših in jetrni okvari in hujši ledvični okvari
olanzapin	atipični antipsihotik, tudi antiemetik	somnolenca, midriaza, moten vid, depresija dihanja, hipotenzija, ekstrapiramidna simptomatika, suha usta, zaprtje, pridobivanje telesne teže, povišan krvni sladkor	po. (orodisperzibilne tbl., im.) (sc. – off label)	maks.: 5–8 ur t ½: 21–54 ur metabolizem čez jetra	5–20 mg/dan oz. 2,5 –7 mg p.p./2–4 ur do največ 30 mg/dan pri hujši agitiranosti	ekstrapiramidni znaki pri odmerkih več kot 10 mg pri demenci večje tveganje za možgansko kap in smrtnost

Ime	Način delovanja	Neželeni učinki	Način aplikacije	Farmakokinetika	Odmerki za delirij	Interakcije in opozorila
midazolam	benzodiazepin kratko delujoč hipnotik, sedativ, anksiolitik, mišični relaksant in antikonvulziv spodbujajo zaviralno delovanje neurotransmitterja GABA	sedacija, glavobol, odtegnitveni sindrom, zmedenost, agitacija, zavora dihanja, hipotenzija, slabost, bruhanje	po., sc., im., iv.	maks.: iv. 6 min. im., sc. 0,5 ur po 1 uri t ½: iv., sc. povprečno 3 ure, učinek je bistveno krajši.	sc., iv.: začetni odmerek 2,5–5 mg, ponovimo odmerek na 30 min. do učinka, nato kont. sc. inf. glede na potrebo 20–100 mg sc. dnevno	pri starejših od 60 let se podaljša razpolovni čas do 4-krat akumulacija pri ledvični insuficienci
lorazepam	benzodiazepin kratko delujoč anksiolitik, sedativ, mišični relaksant in antikonvulziv spodbuja zaviralno delovanje neurotransmitterja GABA	sedacija, glavobol, odtegnitveni sindrom, zmedenost, agitacija, zavora dihanja, hipotenzija, slabost, bruhanje	po. (sl.), im., sc., iv.	maks.: im. 15–30 min. po 2 uri t ½: 12–14 ur	po., sl.: 0,5–5 mg/2–3-krat dnevno sc., iv.: 0,5–2 mg/6–8 ur v akutnih razmerah ponovimo odmerek čez 30 min. kont. sc. inf.: 5–20 mg dnevno	prilagajanje pri starejših in ledvični insuficienci

POSEBNA STANJA

Pri dementnih bolnikih je uporaba tipičnih in atipičnih antipsihotikov povezana z večjo umrljivostjo in možgansko kapjo, svetuje se uporaba kvetiapina.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo se svetuje uporaba atipičnih antipsihotikov (21).

OBSMRTNI NEMIR

Tudi pri obsmrtne nemiru je pomembno pomisliti na reverzibilne vzroke, kot so retenca urina, zaprtje, dehidracija, neurejena bolečina, toksičnost zdravil ob odpovedovanju ledvic, jeter in podobno.

Zdravljenje hipoaktivnega delirija z antipsihotiki v zadnjih dneh življenja ni učinkovito in morda poslabša stanje bolnika (22).

Hiperaktivni delirij pa se zdravi s titracijo antipsihotikov in predvsem benzodiazepinov. Če delirij ni obvladljiv, je potrebna paliativna sedacija (17).

Literatura

1. Hosie A, Davidson PM, Agar M, Sanderson CR, Phillips J. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: A systematic review. *Palliat Med* 2013; 27(6): 486–98. doi:10.1177/0269216312457214.
2. Delirium (PDQ®) Health professional version. [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 5. 5. 2019 s spletne strani: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/memory/delirium-hp-pdq#section/_50.
3. Benedik J. Delirij v paliativni medicini. *Onkologija* 2008; 12(2): 105–7.
4. Bush SH, Lawlor PG, Ryan K, Centeno C, Lucchesi M, Kanji S et al. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl4): iv143–65. doi:10.1093/annonc/mdy147.
5. Agar M, Alici Y, Breitbart W. S. Delirium. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford university press 2015.
6. Peritogiannis V, Bolosi M, Lixouriotis C, Rizos DV. Recent Insights on Prevalence and Correlations of Hypoactive Delirium. *Behav Neurol* 2015; 2015: 416792. doi:10.1155/2015/416792.
7. Agar MR, Quinn SJ, Crawford GB, Ritchie CS, Phillips JL, Collier et al. Predictors of Mortality for Delirium in Palliative Care. *J Palliat Med* 2016 Nov; 19(11): 1205–9. doi: 10.1089/jpm.2015.0416.
8. Gonclves F, Almeida A, Pereira S. A Protocol for the Control of Agitation in Palliative care. *Am J Hosp Palliat Care* 2016 Dec; 33(10): 948–51. doi:10.1177/1049909115598929.
9. Francis J, Young B. Diagnosis of Delirium and Confusional States. *UpToDate* 2019.
10. Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: The confusion assessment method: A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113(12): 941–8. doi:10.7326/0003-4819-113-12-941.
11. Caraceni A, Simonetti F. Palliating delirium in patients with cancer. *The Lancet Oncol* 2009; 10(2): 164–72. doi:10.1016/s1470-2045(09)70018-x.
12. Bush SH, Kanji S, Pereira JL, Davis DHJ, Currow DC, Meagher D et al. Treating an established episode of delirium in palliative care: Expert opinion and review of the current evidence base with recommendations for future development. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48(2): 231–48. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.07.018.
13. Dans M, Kutner JS, Baker JN, Jude S, Bauman JR, Beck AC et al. NCCN Guidelines Version 2.2019 Palliative Care [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 5. 5. 2019 s spletne strani: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf.
14. CCO's Symptom Management Guide-to-Practice: Delirium Cancer Care Ontario's Symptom Management Guide-to-Practice: Delirium Preamble. 2010. Pridobljeno 5. 5. 2019 s spletne strani: http://www.centrahpcnetwork.ca/hpc/HPC_docs/Combined%20Delirium,%20Dyspnea,%20Nausea%20&%20Vomiting%20and%20Pain%20-%20Pocket%20Guide.pdf.
15. Wouters H, van der Meer H, Taxis K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(3): 257–66. doi:10.1007/s00228-016-2162-6.
16. Hosker C, Ward D. Hypoactive delirium. *BMJ* 2017; 357: j2047. doi:10.1136/bmj.j2047.
17. Scottish Palliative Care Guidelines - Delirium [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 5. 5. 2019 s spletne strani: <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/symptom-control/Delirium.aspx>.
18. Hui D, Dev R, Bruera E. Neuroleptics in the management of delirium in patients with advanced cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2016; 10(4): 316–23. doi:10.1097/SPC.0000000000000236.
19. Grover S, Mattoo SK, Gupta N, Kingdom U. Usefulness of Atypical Antipsychotics and Choline Esterase Inhibitors in Delirium: a review. *Pharmacopsychiatry* 2011; 4(2): 43–54. doi:10.1055/s-0031-1273759
20. Michaud CJ, Bullard HM, Harris SA, Thomas WL. Impact of Quetiapine Treatment on Duration of Hypoactive Delirium in Critically Ill Adults: A Retrospective Analysis. *Pharmacotherapy* 2015; 35(8): 731–9. doi:10.1002/phar.1619.
21. Bush SH, Tierney S, Lawlor PG. Clinical Assessment and Management of Delirium in the Palliative Care Setting. *Drugs* 2017; 77(15), 1623–43. doi:10.1007/s40265-017-0804-3.
22. Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, Iwase S, Yokomichi N, Sakashita A et al. Current Pharmacotherapy Does Not Improve Severity of Hypoactive Delirium in Patients with Advanced Cancer: Pharmacological Audit Study of Safety and Efficacy in Real World (Phase-R). *Oncologist* 2019; 24(7): e574–82. doi:10.1634/theoncologist.2018-0242.