



## Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji w leczeniu majaczenia<sup>1</sup>

### *Second-generation antipsychotics in the treatment of delirium*

TOMASZ SOBÓW

Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

#### STRESZCZENIE

**Cel.** Podsumowanie dowodów z badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG) w objawowym leczeniu majaczenia, z wykluczeniem majaczenia alkoholowego lub związanego z używaniem substancji.

**Metoda.** Przeszukanie elektronicznych baz danych z użyciem słów kluczy (majaczenie, postępowanie, leczenie), limitowania wyników przeszukiwania ze względu na typ pracy oraz nazwy międzynarodowe LPIIG.

**Wyniki.** Zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne, 17 badań prospektywnych oraz 4 badania retrospektywne, obejmujące łącznie obserwacje dotyczące 1113 pacjentów. Wyniki badań wskazują na potencjalną użyteczność risperidonu, olanzapiny i kwetiapiny a także aripiprazolu, amisulprydu i perospironu w leczeniu objawowym majaczenia. W żadnym z badań nie wykazano przewagi któregośkolwiek z LPIIG nad lekiem standardowym (haloperidol) w zakresie skuteczności. LPIIG cechuje niższe od haloperidolu ryzyko wywołania niektórych objawów niepożądanych (parkinsonizm, nadmierna sedacja).

**Wnioski.** Zastąpienia haloperidolu lekami II generacji nie wspiera jak dotąd liczba danych klinicznych wystarczająca, aby rekomendować je jako rutynowe. Najlepiej przebadane LPIIG, risperidon, olanzapina i kwetiapina, mogą być proponowane jako alternatywa dla haloperidolu zwłaszcza u chorych z niewydolnością oddechową, narażonych na spadki ciśnienia tętniczego oraz z wyjściowo obecnymi objawami pozapiramidowymi. Inną sytuacją, w której preferowane powinny być LPIIG jest wywiad wskazujący na istotne klinicznie objawy niepożądane po stosowaniu haloperidolu, zwłaszcza parkinsonizm i nadmierną sedację.

#### SUMMARY

**Aim.** The aim of the study was to review the existing clinical trial evidence about the effectiveness and safety of second-generation antipsychotics (APIIG) in symptomatic treatment of delirium, excluding alcohol-related delirium or that following substance abuse.

**Method.** The database search results obtained using selected keywords (delirium, management, treatment) were limited to original research studies and sorted by APIIG international drug name.

**Results.** Four randomized controlled clinical trials, 17 prospective open trials and 4 retrospective case record reviews were identified, with the total number of 1113 patients. Risperidone, olanzapine and quetiapine, as well as amisulpride, aripiprazole and perospirone were all found to be potentially effective in symptomatic treatment of delirium. None of the APIIG drugs has been proven to be more efficacious than the standard comparator (haloperidol). However, APIIG were generally better tolerated than haloperidol, namely, their risk of adverse side effects (e.g. parkinsonism, oversedation) was lower.

**Conclusions.** As the supportive clinical findings are insufficient so far, it seems premature to recommend a routine use of second generation antipsychotics instead of haloperidol in the treatment of delirium. Risperidone, olanzapine and quetiapine, i.e. the APIIG drugs with the largest patient samples investigated, might be proposed as an alternative to haloperidol, especially in patients with respiratory deficiency, at risk for blood pressure changes, and in those with baseline extrapyramidal symptoms. Moreover, second-generation antipsychotics should be preferred in the treatment of delirium in patients with a history of poor haloperidol tolerance, involving particularly oversedation and parkinsonism.

---

**Słowa kluczowe:** leki przeciwpsychotyczne/druga generacja/majaczenie/leczenie

**Key words:** antipsychotics/second-generation/delirium/treatment

---

Majaczenie jest złożonym zaburzeniem neuropsychiatrycznym charakteryzującym się zwykle względnie szybką zmianą stanu świadomości i takich funkcji poznawczych jak: uwaga, pamięć i komunikacja językowa. Inne zaburzenia, jak: dezorganizacja myślenia, zaburzenia spostrzegania, zmiany aktywności psychomotorycznej oraz zaburzenia rytmu snu i czuwania często występują w przebiegu majaczenia a za typowe dla niego uważa się ponadto fluktuacje stanu

psychicznego. Wyodrębnia się trzy podstawowe podtypy majaczenia: hiperaktywne (z dominującym pobudzeniem, objawami wytwórczymi, najczęściej halucynacjami wzrokowymi oraz cechami pobudzenia układu wegetatywnego), hipoaktywne (z dominującym spowolnieniem i nasilonymi dysfunkcjami poznawczymi, czasem o cechach stuporu) oraz formę mieszaną, w niektórych przypadkach o zmienionym obrazie (alteracje stanu hiper- i hipoaktywnego) [1].

---

<sup>1</sup> Praca finansowana częściowo z funduszu badawczego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – nr 502–18–856

Majaczenie jest zaburzeniem częstym, zwłaszcza u chorych hospitalizowanych i w wieku podeszłym. Według różnych statystyk, majaczenie może być obecne nawet u 40% chorych w wieku podeszłym w trakcie przyjęcia do szpitala i rozwinąć się w toku hospitalizacji u kolejnych 30% [2, 3]. Te bardzo wysokie wskaźniki, a także zjawisko przewlekania się stanów majaczeniowych u ludzi starszych (zwłaszcza w jego hipoaktywnej formie) [4] skłoniły Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (APA) do zalecenia aktywnego badania hospitalizowanych chorych w wieku podeszłym w kierunku majaczenia [1]. Majaczenie jest zwykle wywołane zmianą stanu somatycznego a u hospitalizowanych najczęściej związane ze stosowaniem leków lub jako powikłanie zabiegów w znieczuleniu ogólnym [1–4].

Majaczenie jest bardzo niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, podwyższa ryzyko pogorszenia ogólnego (somatycznego) stanu zdrowia (w tym takich powikłań jak urazy), wydłuża czas hospitalizacji, podwyższa ryzyko długoterminowego pogorszenia funkcji poznawczych (szczególnie u chorych z otępieniem) oraz, co najistotniejsze, podnosi wskaźniki śmiertelności. Prawidłowe rozpoznawanie i postępowanie w przypadku stwierdzenia majaczenia jest zatem kluczowe dla dalszych losów chorego [4]. W leczeniu majaczenia wyodrębnić można postępowanie przyczynowe (podstawowe i decydujące o losach chorego w większości przypadków), które ma polegać na działaniu wobec podejrzewanych czynników sprawczych, takich jak infekcja, zaburzenia metaboliczne (zwłaszcza gospodarki węglowodanami i wodno-elektrolitowej), intoksykacje (endo- i egzogenne) czy następstwa niewydolności krążeniowej i oddechowej. Wymienione możliwe przyczyny majaczenia powinny powodować typowe interwencje o charakterze specyficznym.

Poza tymi celowanymi metodami oddziaływania, ze względu na ryzyko powikłań majaczenia, stosuje się także leki psychotropowe. Haloperidol, pomimo braku kontrolowanych placebo badań klinicznych jest uważany od lat za „złoty standard” w objawowym leczeniu majaczenia, z wyjątkiem alkoholowego lub wywołanego odstawieniem innych niż alkohol substancji psychoaktywnych. Zwolennicy stosowania haloperidolu podkreślają jego względnie niewielki wpływ na układ oddechowy i krążenia, mniejszą niż wiele innych klasycznych neuroleptyków siłę działania antycholinergicznego oraz możliwość zastosowania w formie pozajelitowej. Inne niż haloperidol proponowane interwencje farmakologiczne w majaczeniu obejmują benzodiazepiny (w zespołach odstawiennych, w majaczeniu przebiegającym z drgawkami, także w majaczeniu w przebiegu choroby Parkinsona i otępienia z ciałami Lewy’ego) oraz, głównie na podstawie przesłanek teoretycznych wskazujących na zaburzenia neurotransmisji cholinergiczej jako na istotny mechanizm patogenetyczny majaczenia, inhibitory cholinestrazy [1–3, 5–7].

Pomimo względnie niewielu badań klinicznych, leki przeciwpsychotyczne II generacji (LPIIG) zaczęto coraz częściej stosować w objawowym leczeniu majaczenia, wskazując na ich lepszą tolerancję niż haloperidolu. Podkreślano zwłaszcza mniejszy wpływ na układ cholinergiczny oraz mniejsze ryzyko wywołania powikłań z układu pozapiramidowego [3, 5–7, 8–9].

## CEL

W artykule dokonano krytycznego przeglądu piśmiennictwa podejmując próbę odpowiedzi na dwa kluczowe pytania: (1) czy dane z badań klinicznych potwierdzają skuteczność LPIIG w objawowym leczeniu majaczenia oraz (2) czy stosowanie LPIIG w majaczeniu jest praktyką bezpieczną? Podjęto ponadto próbę sformułowania wstępnych zaleceń dla klinicystów.

## METODY

Przeszukano bazy danych *Medline/Pubmed*, *EMBASE* i *Cochrane* (do października 2009) używając do wstępnego przesiewu prac następujących słów kluczowych: majaczenie (*delirium*), leczenie (*treatment*), postępowanie (*management*), amisulpryd, aripiprazol, klozapol, kwetiapina, olanzapina, risperidon, sertindol, ziprazidon. Poszukiwano meta-analiz, badań randomizowanych z kontrolą placebo lub aktywną, badań prospektywnych (z grupą kontrolną lub bez) oraz badań retrospektywnych (wyłącznie z grupą kontrolną). Po wstępnym przeszukaniu baz zakładano filtr limitujący (*\* clinical trial* i/lub *\* randomized controlled trial* i/lub *\* meta-analysis*) w celu odrzucenia prac nieklinicznych, pogładowych lub innych, niespełniających zadanych kryteriów. Odrzucano informacje z opisów przypadków i serii przypadków nieujawniających, jakim narzędziem oceniano poprawę kliniczną. Prace spełniające zadane kryteria były oceniane pod względem jakości, przy czym zwrócono uwagę głównie na metody doboru grup oraz sposoby oceny stanu klinicznego pacjentów (poprawy/pogorszenia), z uwzględnieniem stosowanych narzędzi psychometrycznych. Przeszukano ponadto (nieautomatycznie) spisy piśmiennictwa w zidentyfikowanych pracach, w celu ewentualnego odnalezienia prac niecytowanych w przeszukiwanych bazach danych.

## WYNIKI

W wyniku wstępnego przeszukania baz danych znaleziono 114 prac, z których 89 odrzucono, z następujących powodów: 51 – prace niekliniczne, 19 – prace pogładowe, 12 – prace dotyczące majaczenia alkoholowego lub innych zespołów związanych z nadużywaniem alkoholu i/lub innych substancji psychoaktywnych, 7 – opisy pojedynczych przypadków.

Przeszukanie piśmiennictwa podane w zidentyfikowanych pracach nie doprowadziło do znalezienia innych prac przydatnych do analizy.

Nie odnaleziono żadnej meta-analizy spełniającej zadane kryteria. Nie zidentyfikowano żadnych spełniających zadane kryteria prac dotyczących klozapiny, sertindolu i ziprazidonu. Odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne: jedno kontrolowane przy użyciu placebo i haloperidolu, dwa przy użyciu haloperidolu oraz jedno, w którym pacjentów randomizowano do kwetiapiny lub amisulprydu (zestawienie prac randomizowanych, z grupą kontrolną przedstawia tabl. 1).

Tabela 1. Zestawienie randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych z wykorzystaniem LPIIG w leczeniu majaczenia.

Table 1. A list of randomized controlled clinical trials of APIIG in the treatment of delirium.

Badanie [10–13])	Liczba chorych	Średnie dawki stosowanych leków (mg/die ± odchylenie standardowe)	Stosowane narzędzia pomiarowe	Wynik badania
Han i wsp., 2004	24	risperidon 1±0,4 haloperidol 1,7±0,8	MDAS	istotna statystycznie poprawa na obu lekach; brak różnicy między lekami
Lee i wsp., 2005	31	kwetiapina 113±85 amisulpryd 156±97	DRS	istotna statystycznie poprawa na obu lekach; brak różnicy między lekami
Hua i wsp., 2006	175	olanzapina 4,5 ±4 haloperidol 7 ±2,3 placebo	DRS	oba leki skuteczniejsze od placebo; brak różnicy między lekami
Skrobik et al., 2004	73	olanzapina 4,5±3,7 haloperidol 6,5±3	DI	istotna statystycznie poprawa na obu lekach; brak różnicy między lekami

MDAS = Memorial Delirium Assessment Scale; DRS = Delirium Rating Scale; DI = Delirium Index

Jak wynika z tabl. 1, we wszystkich badaniach stosowanie leków II generacji wiązało się z uzyskaniem poprawy stanu klinicznego mierzonego odpowiednim narzędziem. W jedynym badaniu z placebo, które zresztą budzi zastrzeżenia natury etycznej, udokumentowano skuteczność olanzapiny, zaś w badaniach z haloperidolem jako kontrolną substancją aktywną – skuteczność olanzapiny i risperidonu. Wątpliwości budzi badanie, w którym porównywano kwetiapinę z amisulprydem, ponieważ żaden z tych leków nie jest rutynowo stosowany i *de facto* nie wiadomo, który z nich miałby służyć jako lek referencyjny. W zakresie bezpieczeństwa łącznie we wszystkich badaniach obserwowano 13 zgonów, z czego 9 u chorych przyjmujących haloperidol i 4 – olanzapinę. Inne raportowane poważne objawy niepo-

żądane obejmowały: nasilony parkinsonizm (N=6, wszystkie w trakcie leczenia haloperidolem), nadmierną sedację (po jednym przypadku w trakcie leczenia amisulprydem, kwetiapiną i olanzapiną) oraz jeden przypadek akatyzi (haloperidol). W żadnym z badań nie raportowano istotnych klinicznie zmian w wynikach badań dodatkowych.

Dodatkowej informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa LPIIG w leczeniu majaczenia dostarczają wyniki badań prospektywnych, w których stan chorych oceniano systematycznie, za pomocą odpowiednich narzędzi klinicznych. Badań spełniających takie kryteria odnaleziono łącznie 17, w tym 7 – z kwetiapiną, 5 – risperidonem, 2 – olanzapiną i po jednym z aripiprazolem, amisulprydem i, niedostępnym w Polsce, perospironem (tabl.2).

Tabela 2. Prospektywne badania bez grupy kontrolnej z wykorzystaniem leków przeciwpsychotycznych 2. generacji w leczeniu majaczenia

Table 2. Prospective uncontrolled studies of second-generation antipsychotics in the treatment of delirium

Lek badany i stosowane dawki dobowe (mg)	Badania [14–30]	Łączna liczba chorych	Wyniki dotyczące skuteczności	Obserwowane objawy niepożądane (N)
Kwetiapina (50–150)	1. Omura, 2003 2. Sasaki, 2003 3. Kim, 2003 4. Pae, 2004 5. Maneeton, 2007	87	istotne statystycznie poprawy w skali DRS we wszystkich badaniach	nadmierna sedacja i senność (19); koszmary (3), suchość w ustach (2), drzenie (2), zgon (1)
Risperidon (0,5–3)	1. Sipahimalani, 1997 2. Horikawa, 2003 3. Mittal, 2004 4. Parellada, 2004 5. Kim, 2005 6. Toda, 2005 7. Ikezawa, 2008	145	istotne statystycznie poprawy w skali DRS lub CGI we wszystkich badaniach	parkinsonizm (2), nadmierna sedacja i senność (7), nudności (1), bradykardia (1), zawroty głowy (1)
Olanzapina (2,5–7,5)	1. Kim, 2001 2. Breitbart, 2002	99	istotne statystycznie poprawy w skali DRS lub MDAS	nadmierna sedacja (26), suchość w ustach (2), nasilenie objawów delirium (3)
Aripiprazol (5–10)	Straker, 2006	14	istotna statystycznie poprawa w skali DRS	nasilenie pobudzenia i konieczność stosowania ratunkowych dawek haloperidolu (4), wydłużenie QT (3), zgon (2)
Amisulpryd (200–300)	Pintor, 2009	40	istotna statystycznie poprawa w skali DRS i MMSE	zgon (7)
Perospiron (5–15)	Takeuchi, 2007	38	istotna statystycznie poprawa w skali DRS i MMSE	zmęczenie (5), senność (2), akatyzi (1), spadek ciśnienia tętniczego (1)

MDAS = Memorial Delirium Assessment Scale; DRS = Delirium Rating Scale; MMSE Mini Mental State Examination, CGI Clinical Global Impression

Jak wynika z tabl. 2, obserwowano skuteczność wszystkich badanych leków. Łączna liczba zgonów obserwowana w toku badań otwartych była niewielka i nie przekraczała „oczekiwanej” na podstawie danych dotyczących śmiertelności u hospitalizowanych pacjentów z majaczeniem (w sumie 10 zgonów na 335 badanych). Największą liczbę zgonów odnotowano w badaniu amisulprydu (7 na 40 badanych), co jednak, ze względu na istotne różnice w doborze chorych do poszczególnych badań, trudno jednoznacznie zinterpretować jako gorszą tolerancję tego leku. Najczęstszym problemem spotykanym przy stosowaniu kwetiapiny, olanzapiny i risperidonu była nadmierna sedacja i senność, które tylko w niewielu przypadkach były powodem przerwania terapii (w sumie 5 przypadków na 52). Nasilenie objawów majaczenia i pobudzenie (w tym wymagające dodatkowych, „ratunkowych” dawek haloperidolu) stwierdzono u pojedynczych chorych leczonych aripiprazolem i olanzapiną. Inne objawy niepożądane, w tym parkinsonizm, były rzadkie. Niewątpliwie niepokoić muszą pojedyncze, ale jednak potencjalnie bardzo niebezpieczne przypadki wydłużenia QT (wszystkie w trakcie leczenia aripiprazolem) oraz bradykardii (risperidon).

Największe grupy chorych (przede wszystkim dotyczy to risperidonu) oceniano w badaniach retrospektywnych (zwykle typu przeglądania kart klinicznych chorych, często bez stosowania specyficznych narzędzi i przy użyciu wyłącznie oceny klinicznej), co pozwala wyrobić sobie tylko ogólną opinię co do efektywności stosowania LPIIG w leczeniu majaczenia, ale, ze względu na dość duże grupy dostarcza cennej informacji na temat objawów niepożądanych. Odnaleziono 4 badania retrospektywne, w których LPIIG porównywano z haloperidolem (w przeciętnych dawkach 2–5 mg/dobę), w żadnym z nich nie stwierdzono istotnej różnicy w skuteczności, obserwowano jednak ważne odmienności jeśli chodzi o tolerancję leczenia, zarówno jeśli chodzi o liczbę objawów niepożądanych (w tym zmuszających do przerwania leczenia), jak i profil kliniczny występujących objawów ubocznych (tabl. 3). Haloperidol, choć podobnie skuteczny jak risperidon, olanzapina i kwetiapina, wydaje się lekiem gorzej tolerowanym, przy jego stosowaniu częstsze są zwłaszcza objawy pozapiramidowe oraz nadmierna sedacja.

## OMÓWIENIE

LPIIG zaczęto stosować w objawowym leczeniu majaczenia pod koniec lat 90. ubiegłego stulecia. Doświadczenia z ich stosowaniem są więc wciąż niezbyt liczne, jednak obserwuje się wzrost zainteresowania, czego odzwierciedleniem są choćby badania kliniczne zreferowane w tym artykule. Klinicyści poszukując alternatywy wobec haloperidolu sięgnęli zresztą nie tylko po LPIIG, ale także po inhibitory cholinesterazy (ze względu na postulowany cholinolityczny patomechanizm majaczenia) a, ostatnio, także po memantynę. Czy LPIIG mają na tyle udokumentowaną przewagę nad haloperidolem, aby zmienić obowiązujące do dziś zalecenia, wskazujące na haloperidol (we względnie niewysokich dawkach) jako na objawowe postępowanie z wyboru?

Przedstawiony przegląd literatury nie pozwala na wnioskowanie, że LPIIG są skuteczniejsze od haloperidolu. W badaniach porównawczych, zarówno prospektywnych, jak i retrospektywnych, obserwowane odsetki popraw były zbliżone i w żadnym badaniu nie wykazano istotnej przewagi leku II generacji. Widoczne i, jak się wydaje, istotne klinicznie różnice obserwowano natomiast w zakresie objawów niepożądanych. Częstsze po stosowaniu haloperidolu były objawy pozapiramidowe (zwłaszcza parkinsonizm) oraz przypadki nadmiernej sedacji. Jak podkreślają autorzy bardzo ostrożnej w swoich konkluzjach meta-analizy z bazy Cochrane, oba te objawy są wyraźnie zależne od dawki leku, a zatem możliwa przewaga nowszych leków dotyczy, być może, chorych wymagających wyższych dawek leków a także tych, u których wyjściowe ryzyko rozwoju objawów pozapiramidowych zostało ocenione jako wysokie [35]. Warto w tym miejscu jednak zwrócić uwagę na potencjalne problemy z szerszym stosowaniem LPIIG w leczeniu majaczenia. Po pierwsze, znaczny odsetek pacjentów z majaczeniem stanowią pacjenci z otępieniem, u których wypada podkreślić znaczenie przestrzegania zasad bezpieczeństwa kardiologicznego i metabolicznego [Jeste i wsp, 2008]. W badaniach klinicznych nie obserwowano wprowadzie wzrostu ryzyka śmiertelności w grupie leczonej LPIIG, ale znaczna większość tych badań trwała bardzo krótko (zwykle kilka dni) a w praktyce klinicznej konieczność stosowania leku objawowego może trwać istot-

Tabela 3. Retrospektywne badania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w leczeniu majaczenia z haloperidolem jako grupą kontrolną  
Table 3. Retrospective studies of second-generation antipsychotics efficacy in the treatment of delirium using a haloperidol-treated control group

Lek badany	Badania [31–34]	Łączna liczba chorych (w tym na leku badanym)	Różnice w zakresie objawów niepożądanych
Risperidon	1. Liu, 2004 2. Miyaji, 2007	343 (134)	1. objawy pozapiramidowe (EPS) znacznie częstsze na HAL (48 vs 5) 2. nadmierna sedacja częstsza na HAL (26 vs 2) 3. wzrost kinazy kreatynowej: HAL – 7, RIS – 1 4. depresja oddechowa – 4 przypadki HAL podawany pozajelitowo
Olanzapina	Sipahimalani, 1998	22 (11)	EPS – 3 po HAL, nadmierna sedacja – 2 po HAL
Kwetiapina	Schwartz, 2000	22	EPS – 2 po HAL nadmierna sedacja – po 2 przypadki na każdym z leków

HAL haloperidol, RIS risperidon, EPS objawy pozapiramidowe

nie dłużej. Pojedyncze sygnały o możliwych powikłaniach kardiologicznych (wydłużenie QT po aripirazolu, spadek ciśnienia tętniczego po perospironie, bradykardia po risperydynie) wymagają niewątpliwie uwagi, jako że, przy niewielkich liczebnie grupach badanych, mogą one oznaczać możliwy wzrost ryzyka kardiologicznego przy szerszym stosowaniu LPIIG w leczeniu majaczenia. Podobnie należy skomentować pojedyncze przypadki nasilenia objawów majaczenia i pobudzenia po zastosowaniu aripirazolu i olanzapiny. W przypadku obu tych leków można zresztą wskazać na prawdopodobny mechanizm powstawania takich objawów niepożądanych: działanie przeciwmuskarynowe olanzapiny i efekt agonistyczny wobec receptorów D2 w przypadku aripirazolu.

Na koniec warto kilka słów poświęcić jakości dowodów, dostarczanych przez analizowane badania kliniczne. Przede wszystkim należy zwrócić uwagę na praktyczny brak badań podwójnie zaślepionych (*de facto* tylko jedno badanie spełnia takie kryterium [10]), większość badań (z wyjątkiem [22]) zostało przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym, zaledwie trzy kolejne były randomizowane [11–13]. Większość badań analizowała relatywnie nieliczne grupy badanych, co powoduje, że ich wyniki są trudne do interpretacji, zwłaszcza w odniesieniu do objawów niepożądanych. Zwraca wreszcie uwagę względny niedobór badań prowadzonych na populacjach kaukaskich. Dla przykładu, spośród 4 badań randomizowanych tylko jedno przeprowadzono z udziałem pacjentów rasy kaukaskiej (w Kanadzie [13], pozostałe trzy przeprowadzono w Korei i Chinach [10–12], a wszystkie prospektywne badania z wykorzystaniem kwetiapiny przeprowadzono w Azji (dwa w Japonii [14, 15], dwa w Korei [16, 17] i jedno w Tajlandii [18])). Ponadto, duże badania retrospektywne dotyczące risperidonu, których wartość polega głównie na dostarczeniu wielu informacji na temat profilu objawów niepożądanych przeprowadzono także tylko w Azji (na Tajwanie [31] i w Japonii [32]). Taka nierównowaga etniczna w badaniach klinicznych utrudnia oczywiście generalizację wyników, biorąc pod uwagę potencjalne odrębności farmakogenetyczne.

## PODSUMOWANIE

Pomimo względnie słabego udokumentowania w badaniach kontrolowanych przy użyciu placebo, haloperidol, ze względu na największe dotąd doświadczenie kliniczne, pozostaje lekiem z wyboru w leczeniu objawowym majaczenia. Warto podkreślić zalecenie stosowania jak najniższych dawek leku oraz konieczność monitorowania kardiologicznego (zwłaszcza spadków ciśnienia krwi) i w zakresie objawów pozapiramidowych, a także możliwości depresji ośrodka oddechowego [1]. Z badań wynika ponadto, że bezpieczniejsze jest podawanie haloperidolu nie tylko w mniejszych dawkach, ale także raczej drogą doustną niż pozajelitową [5].

Zastąpienie haloperidolu lekami II generacji nie jest obecnie wspierane wystarczającą liczbą danych empirycznych, aby zalecać je jako postępowanie rutynowe. Najlepiej

przebadanym spośród leków z tej grupy jest risperidon i, w wybranych przypadkach, może być on stosowany jako alternatywa dla haloperidolu. Wybór innego niż haloperidol leku powinien jednak znajdować zawsze uzasadnienie w szczegółowej ocenie ryzyka objawów niepożądanych u konkretnego pacjenta. Wydaje się, że warto rozważyć wykorzystanie LPIIG zamiast haloperidolu zwłaszcza u chorych z niewydolnością oddechową, narażonych na spadki ciśnienia tętniczego oraz z wyjściowo występującymi objawami pozapiramidowymi. Inną sytuacją, w której preferowane powinny być LPIIG, jest wywiad wskazujący na istotne klinicznie objawy niepożądane po haloperidolu, zwłaszcza parkinsonizmu i nadmiernej sedacji. Ponieważ stosowanie LPIIG w leczeniu majaczenia nie jest postępowaniem rutynowym, należy szczególnie zadbać o staranne udokumentowanie wyboru leku, najlepiej wspierając się konsultacją specjalisty.

Takie ostrożne postępowanie i zalecenia co do bezpieczeństwa muszą obowiązywać do czasu zgromadzenia większej liczby informacji, zwłaszcza pochodzących z poprawnych metodologicznie badań klinicznych.

## PIŚMIENNICTWO:

1. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Delirium. *Am J Psychiatry* 1999; 166 (5 suppl): 1–20
2. Cole MG. Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 7–21.
3. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 210–20.
4. Cole MG, Ciampi A, Belzile E, Zhong L. Persistent delirium in older hospital patients: a systematic review of frequency and prognosis. *Age Ageing* 2009; 38: 19–26.
5. Alici-Eucimen Y, Breitbart W. An update on the use of antipsychotics in the treatment of delirium. *Palliat Support Care* 2008; 6: 177–82.
6. Klich-Rączka A, Piotrowicz K, Grodzicki T. [Delirium in the light of the most recent guidelines] *Przegl Lek* 2009; 66: 187–91.
7. Attard A, Ranjith G, Taylor D. Delirium and its treatment. *CNS Drugs* 2008; 22: 631–44.
8. Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1966–73.
9. Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 11–21.
10. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004; 45: 293–301.
11. Lee Ku, Won WY, Lee HK, Kweon YS, Lee CT, Pae CU, Bahk WM. Amisulpride versus quetiapine for the treatment of delirium: a randomized, open prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 311–4.
12. Hua H, Wei D, Hui Y, Yu L. Olanzapine and haloperidol for senile delirium: a randomized controlled observation. *Chin J Clin Rehab* 2006; 10: 188–90.
13. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried S. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intens Care Med* 2004; 30: 444–9.

14. Omura K, Amano N. Clinical experience of quetiapine in 24 elderly patients with delirium. *Psychogeriatrics* 2003; 3: 69–72.
15. Sasaki Y, Matsuyama T, Inoue S, Sunami T, Inoue T, Denda K. A prospective, open-label, flexible-dose study of quetiapine in the treatment of delirium. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1316–21.
16. Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, Gropper D. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 2003; 16: 29–31.
17. Pae CU, Lee SJ, Lee CU, Lee C, Paik IH. A pilot trial of quetiapine for the treatment of patients with delirium. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: 125–7.
18. Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M. An open label study of quetiapine for delirium. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 2158–62.
19. Sipahimalani A, Sime RM, Masand PS. Treatment of delirium with risperidone. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1997; 1: 24–6.
20. Horikawa N, Yamazaki T, Miyamoto K, Kurosawa A, Oiso H, Matsumoto F. Treatment of delirium with risperidone: results of a prospective open trial with 10 patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 289–92.
21. Mittal D, Jimerson NA, Neely EP, Johnson WD, Kennedy RE, Torres R. Treatment of delirium with risperidone: results from a prospective open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 662–7.
22. Parellada E, Baeza I, de Pablo J, Martinez G. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 348–53.
23. Kim JY, Jung Ik, Han C, Cho SH, Kim L, Kim SH, Lee BH, Lee HJ, Kim YK. Antipsychotics and dopamine transporter gene polymorphisms in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59: 183–8.
24. Toda H, Kusumi I, Sasaki Y, Ito K, Koyama T. Relationship between plasma concentration levels of risperidone and clinical effects in the treatment of delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 331–3.
25. Ikezawa K, Canuet I, Ishii R, Iwase M, Teshima Y, Takeda M. Efficacy of risperidone in the treatment of delirium in elderly patients. *Psychogeriatrics* 2008; 8: 62–5.
26. Kim KS, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Jun T. An open trial of olanzapine for delirium in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 515–9.
27. Breitbart W, Trembaly A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 2002; 43: 175–82.
28. Straker DA, Shapiro PA, Muskin PR. Aripiprazole in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2006; 47: 385–91.
29. Pintor L, Fuente E, Bailles E, Matrai S. Study on the efficacy and tolerability of amisulpride in medical/surgical inpatients with delirium admitted to a general hospital. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 450–5.
30. Takeuchi T, Furuta K, Hirasawa T, Masaki H, Yukizane T, Atsuta H, Nishikawa T. Perospirone in the treatment of patients with delirium. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61: 67–70.
31. Liu CY, Juang YY, Liang HY, Lin NC, Yeh EK. Efficacy of risperidone in treating the hyperactive symptoms of delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 165–8.
32. Miyaji S, Yamamoto K, Hoshino S, Yamamoto H, Sakai Y, Miyaoka H. Comparison of the risk of adverse events between risperidone and haloperidol in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61: 275–82.
33. Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 1998; 39: 385–91.
34. Schwartz TL, Masand PS. Treatment of delirium with quetiapine. *Primary Care Comp J Clin Psychiatry* 2000; 2: 10–2.
35. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD005594.
36. Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, Tariot P, Yaffe K. ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 957–70.

*Nadeslano: 19.11.2009 Zrecenzowano: 14.06.2010 Przyjęto: 12.07.2010*

*Adres: Dr hab. Tomasz Sobów, Centralny Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,  
Czechosłowacka 8/10, 92–216 Łódź; tomasz.sobow@umed.lodz.pl*